



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 451**

51 Int. Cl.:  
**C07D 239/36** (2006.01)  
**C07D 239/80** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61K 31/517** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04749814 .2**  
96 Fecha de presentación : **07.04.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1615897**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.01.2006**

54 Título: **Compuestos de pirimidona en calidad de calcilíticos.**

30 Prioridad: **07.04.2003 US 460859 P**  
**18.06.2003 US 479323 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.05.2011**

73 Titular/es: **NPS PHARMACEUTICALS, Inc.**  
**420 Chipeta Way**  
**Salt Lake City, Utah 84108-1256, US**  
**GLAXOSMITHKLINE L.L.C.**

72 Inventor/es: **Shcherbakova, Irina, V.;**  
**Balandrin, Manuel, F.;**  
**Huang, Guangfei;**  
**Geoffroy, Otto;**  
**Fox, John;**  
**Marquis, Robert;**  
**Yamashita, Dennis, Shinji;**  
**Luengo, Juan y**  
**Wang, Wenyong**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 359 451 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirimidona en calidad de calcilífticos.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a 3H-pirimidin-4-onas sustituidas, capaces de inhibir la actividad del receptor de calcio, a métodos para prepararlas y a los compuestos para uso en terapia. Preferiblemente, los compuestos descritos en esta memoria se administran a pacientes para conseguir un efecto terapéutico

Antecedentes de la invención

10 La presente invención se refiere a nuevos compuestos calcilífticos, a métodos para preparar estos compuestos, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a los compuestos para uso en calidad de antagonistas del receptor de calcio.

15 En mamíferos, el  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular se encuentra bajo un rígido control homeostático y regula diversos procesos tales como la coagulación de la sangre, la excitabilidad de los nervios y músculos y una adecuada formación de los huesos. El  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular inhibe la secreción de la hormona paratiroidea ("PTH"- siglas en inglés) a partir de células paratiroideas, inhibe la resorción de los huesos mediante osteoclastos y estimula la secreción de calcitonina a partir de células C. Proteínas del receptor de calcio permiten que determinadas células especializadas respondan a cambios en la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular.

20 La PTH es el factor endocrino principal que regula la homeostasis de  $\text{Ca}^{2+}$  en la sangre y los fluidos extracelulares. La PTH, al actuar sobre las células de los huesos y los riñones aumenta el nivel de  $\text{Ca}^{2+}$  en la sangre. Este aumento en el  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular actúa entonces como una señal de retroalimentación negativa, reduciendo la secreción de PTH. La relación recíproca entre  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular y la secreción de PTH forma un importante mecanismo que mantiene la homeostasis de  $\text{Ca}^{2+}$  en el cuerpo.

25  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular actúa directamente sobre células paratiroideas para regular la secreción de PTH. Se ha confirmado la existencia de una proteína de la superficie de la célula paratiroidea, que detecta cambios en el  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular [véase Brown et al., *Nature*, **366**, 574, (1993)]. En células paratiroideas, esta proteína, el receptor de calcio, actúa como un receptor para  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular, detecta cambios en la concentración de iones de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular e inicia una respuesta celular funcional, la secreción de PTH.

30  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular influye sobre diversas funciones de las células, revisado en Nemeth *et al.*, *Cell Calcium*, **11**, 319 (1990). Por ejemplo,  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular juega un papel en las células parafoliculares (células C) y paratiroideas [véase Nemeth, *Cell Calcium*, **11**, 323 (1990)]. También se ha estudiado el papel de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular sobre los osteoclastos de los huesos [véase Zaide, *Bioscience Reports*, **10**, 493 (1990)].

35 Se sabe que diversos compuestos mimetizan los efectos de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular en una molécula receptora de calcio. Los calcilífticos son compuestos capaces de inhibir la actividad del receptor de calcio, determinando con ello la disminución en una o más actividades del receptor de calcio provocadas por  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular. Los calcilífticos son útiles como moléculas conductoras en el descubrimiento, desarrollo, diseño, modificación y/o construcción de moduladores de calcio útiles que son activos en los receptores de  $\text{Ca}^{2+}$ . Calcilífticos de este tipo son útiles en el tratamiento de diversos estados patológicos caracterizados por niveles anormales de uno o más componentes, p. ej. polipéptidos tales como hormonas, enzimas o factores de crecimiento cuya expresión y/o secreción es regulada o se ve afectada por la actividad en uno o más receptores de  $\text{Ca}^{2+}$ . Enfermedades o trastornos diana para compuestos calcilífticos incluyen enfermedades que implican una homeostasis anormal de los huesos y minerales.

40 La homeostasis anormal del calcio se caracteriza por una o más de las siguientes actividades: un aumento o disminución anormal en el calcio del suero; un aumento o disminución anormal en la secreción urinaria de calcio; un aumento o disminución anormal en los niveles de calcio en los huesos (por ejemplo según se evalúa mediante mediciones de la densidad de minerales en los huesos); una absorción anormal del calcio dietético; un aumento o disminución anormal en la producción y/o liberación de mensajeros que afectan a los niveles de calcio en el suero tales como PTH y calcitonina; y un cambio anormal en la

respuesta inducida por mensajeros que afecta a los niveles de calcio en el suero.

Así, antagonistas del receptor de calcio ofrecen una estrategia única para la farmacoterapia de enfermedades asociadas con una homeostasis anormal de los huesos o minerales tales como hipoparatiroidismo, osteosarcoma, enfermedad periodontal, curación de fracturas, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad de Paget, hipercalcemia humoral asociada con la malignidad y curación de fracturas y osteoporosis.

El documento US 5.948.775 se refiere a 2- ó 3-(aminoalcoxifenil sustituido)-quinazolin-4-onas que son agonistas parciales de estrógeno y son útiles para el tratamiento de la osteoporosis, hipertrofia de la próstata, cáncer de mama y cáncer endometrial.

#### 1.0 Breve descripción de los dibujos

La FIG.1 es una gráfica que representa el efecto de la inyección i.v. en bolo del compuesto del Ejemplo 9 sobre los niveles en plasma de PTH en ratas normales.

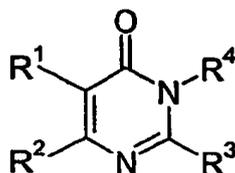
#### Descripción detallada de realizaciones preferidas

1.5 La presente invención caracteriza a compuestos calcilífticos. "Compuestos calcilífticos" se refiere a compuestos capaces de inhibir la actividad del receptor de calcio. La capacidad de un compuesto de "inhibir la actividad del receptor de calcio" significa que el compuesto determina una disminución en una o más actividades del receptor de calcio provocadas por  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular.

2.0 Más adelante se describe el uso de compuestos calcilífticos para inhibir la actividad del receptor de calcio y/o conseguir un efecto beneficioso en un paciente. Más específicamente, la presente solicitud demuestra la capacidad de compuestos calcilífticos de aumentar la secreción de PHT, confirmando con ello que el receptor de calcio de la glándula paratiroidea es un sitio diana para estos compuestos. También se describen más adelante técnicas que se pueden utilizar para obtener compuestos calcilífticos adicionales.

2.5 Ejemplos de los compuestos calcilífticos caracterizados que representan 3H-pirimidin-4-onas 2,3,5,6-sustituidas se proporcionan por la fórmula química representada en la Estructura I y en la descripción adjunta.

Estructura I



en donde

3.0  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son, independientemente, uno de: H, halógeno, CN,  $\text{CF}_3$ , alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , cicloalquilo y arilo; o  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son juntos  $-(\text{CH}_2)_n-$ , y n es 5, 4 ó 3;

$\text{R}^3$  es un grupo arilo que puede tener 1 a 4 sustituyentes en el anillo de arilo, y cada uno de los sustituyentes es uno de: H, halógeno, CN,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$ , alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ , OH,  $\text{OC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $\text{OC}(\text{O})$ -alquil  $\text{C}_{1-4}$ -amino y  $\text{OC}(\text{O})$ -alquil  $\text{C}_{1-4}$ - $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$ ;

3.5  $\text{R}^4$  es  $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$ , en donde n es 1 ó 2 y  $\text{R}^5$  es un grupo arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, independientemente seleccionados de: H, halógeno, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ ;

y sales o complejos farmacéuticamente aceptables.

4.0 En realizaciones en donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  se seleccionan independientemente,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  pueden ser uno de: alquilo, cicloalquilo y arilo  $\text{C}_{1-4}$  o uno de alquilo y cicloalquilo  $\text{C}_{1-4}$ . En realizaciones en donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son juntos  $-(\text{CH}_2)_n-$ , n puede ser 4 ó 3.

En realizaciones en donde R<sup>3</sup> es un grupo fenilo, el anillo de fenilo puede tener 1 a 3 sustituyentes que son uno de: H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y OH. También, en otras realizaciones en donde R<sup>3</sup> es un grupo fenilo, el anillo de fenilo puede tener 1 a 3 sustituyentes que son uno de: H, halógeno y OH.

5 También, en realizaciones en donde R<sup>4</sup> es un grupo de la fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup>, n es 2 y R<sup>5</sup> es un grupo arilo, 1 a 3 sustituyentes en el anillo de arilo son uno de: H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub>.

Compuestos que son realizaciones particularmente útiles incluyen:

5-etil-3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona y  
3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-5-isopropil-3*H*-pirimidin-4-ona.

1 0 Una lista ampliada de compuestos que son realizaciones particularmente útiles incluyen:

2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
3-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3*H*-pirimidin-4-ona;

1 5 5-etil-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
5-etil-3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
5-etil-3-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-5-propil-3*H*-pirimidin-4-ona;

2 0 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5-isopropil-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5-isopropil-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
2-(2-hidroxi-fenil)-5-metil-3-fenetil-6-trifluorometil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
2-(2-hidroxi-fenil)-3-fenetil-5,6,7,8-tetrahidro-3*H*-quinazolin-4-ona;  
3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-3*H*-quinazolin-4-ona;

2 5 5-ciclopropil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
2-(2-hidroxi-fenil)-3-fenetil-3,5,6,7-tetrahidro-ciclopentapirimidin-4-ona;  
3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-3,5,6,7-tetrahidro-ciclopentapirimidin-4-ona;  
5-etil-2-(3-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
5-etil-2-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona; y

3 0 5-etil-2-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona.

Una lista de compuestos más ampliada, que son realizaciones particularmente útiles, incluyen:

2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;

3 5 2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3*H*-pirimidin-4-ona;

- 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5 5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-3-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-5-propil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5-isopropil-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5-isopropil-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 1 0 2-(2-hidroxi-fenil)-5-metil-3-fenetil-6-trifluorometil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(2-hidroxi-fenil)-3-fenetil-5,6,7,8-tetrahidro-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 5-ciclopropil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(2-hidroxi-fenil)-3-fenetil-3,5,6,7-tetrahidro-ciclopentapirimidin-4-ona;  
 1 5 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-3,5,6,7-tetrahidro-ciclopentapirimidin-4-ona;  
 5-etil-2-(3-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-2-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-2-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(4-cloro-2-hidroxi-fenil)-5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona.  
 2 0 Una lista adicional ampliada de compuestos útiles incluye:  
 2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2 5 3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3 0 5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-3-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-5-propil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5-isopropil-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5-isopropil-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;

- 2-(2-hidroxi-fenil)-5-metil-3-fenetil-6-trifluorometil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(2-hidroxi-fenil)-3-fenetil-5,6,7,8-tetrahidro-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 5-ciclopropil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5 2-(2-hidroxi-fenil)-3-fenetil-3,5,6,7-tetrahidro-ciclopentapirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-3,5,6,7-tetrahidro-ciclopentapirimidin-4-ona;  
 5-etil-2-(2-metoxi-fenil)-6-metil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(5-cloro-2-hidroxi-piridin-3-il)-5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-2-(3-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 1 0 5-etil-2-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-2-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(5-bromo-2-hidroxi-fenil)-5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-3-isopropil-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(3,5-dibromo-2-hidroxi-fenil)-5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 1 5 2-(4-cloro-2-hidroxi-fenil)-5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona.

Una lista incluso más ampliada de compuestos útiles incluye:

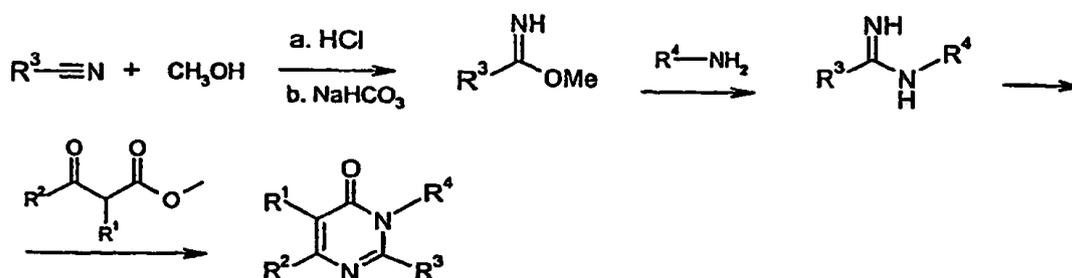
- 2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2 0 2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2 5 5-etil-3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-3-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-5-propil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5-isopropil-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3 0 3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5-isopropil-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(2-hidroxi-fenil)-5-metil-3-fenetil-6-trifluorometil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(2-hidroxi-fenil)-3-fenetil-5,6,7,8-tetrahidro-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 5-ciclopropil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;

- 2-(2-hidroxi-fenil)-3-fenetil-3,5,6,7-tetrahidro-ciclopentapirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-3,5,6,7-tetrahidro-ciclopentapirimidin-4-ona;  
 5-etil-2-(2-metoxi-fenil)-6-metil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-5-isopropil-2-(2-metoxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5 2-(5-cloro-2-hidroxi-piridin-3-il)-5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-2-(3-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-2-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-2-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 1 0 2-(5-bromo-2-hidroxi-fenil)-5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-3-isopropil-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(3,5-dibromo-2-hidroxi-fenil)-5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-2-(3-cloro-2-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-3-metil-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 1 5 2-(4-cloro-2-hidroxi-fenil)-5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona; y  
 5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona.

Los compuestos calcilíticos de Estructura I, en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno, se pueden preparar utilizando técnicas convencionales [por ejemplo, véase Eason *et al.*, *J. Chem. Soc.* 2991-3000 (1931); Gardner *et al.*, *J. Org. Chem.* **59**, 6245-6250 (1994), Tice *et al.*, *Tetrahedron*, **57**, 2689-2700 (2001)]

2 0

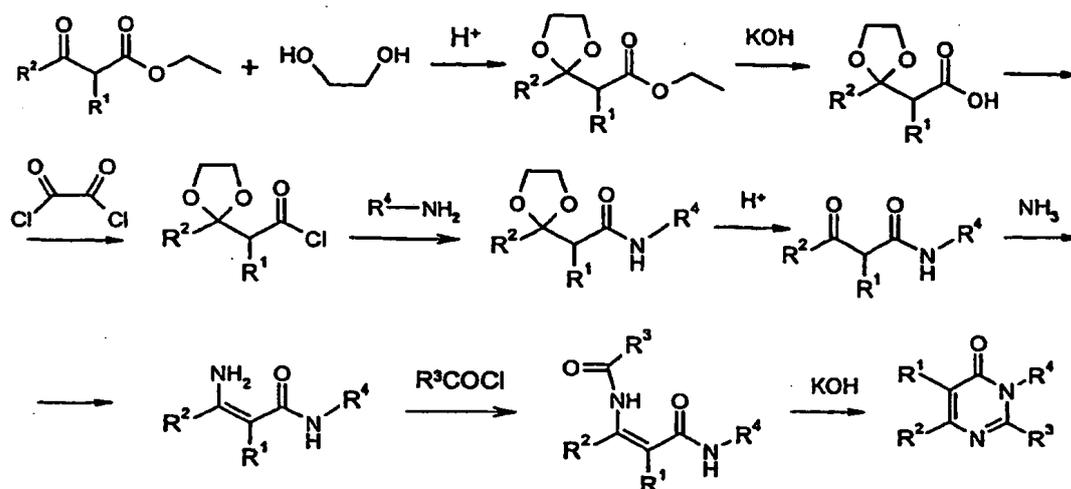
Esquema I



2 5

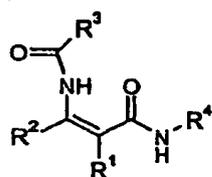
Los compuestos calcilíticos de Estructura I, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son sustituyentes distintos de hidrógeno, se pueden preparar mediante el Esquema II que implica un método de ciclar un éster 2-(1-alkil-2-R<sup>4</sup>-carbamoyl-alkyl-1-enilcarbamoyl)-fenílico de ácido acético apropiado. Una síntesis química para compuestos de este tipo mediante el Esquema II y mediante el Método B en el Ejemplo 13 es una estrategia nueva para la síntesis de 3*H*-pirimidin-4-onas 2,3,5,6-sustituidas que es una mejora en la técnica. A continuación, se proporciona el Esquema II.

Esquema II

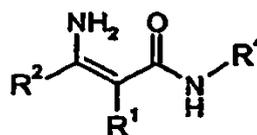


5 La síntesis química implica un método para preparar ésteres 2-(1-alkil-2-R<sup>4</sup>-carbamoil-alku-1-enilcarbamoil)-fenílico de ácido acético de Estructura II por técnicas convencionales, que incluye la acilación de una R<sup>4</sup>-amida del ácido 3-amino-2-alkil-alku-2-enoico apropiada de Estructura III.

Estructura II



Estructura III



en donde

10 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, independientemente, uno de: alquilo, cicloalquilo C<sub>1-4</sub>; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son juntos -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, y n es 5, 4 ó 3;

R<sup>3</sup> es un grupo arilo que puede tener 1 a 4 sustituyentes en el anillo de arilo, y cada uno de los sustituyentes es uno de: H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, NH(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, OH, OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, OC(O)-alquil C<sub>1-4</sub>-amino y OC(O)-alquil C<sub>1-4</sub>-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

15 R<sup>4</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup>, en donde n es 1 ó 2 y R<sup>5</sup> es un grupo arilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes en el anillo de arilo y cada sustituyente es uno de: H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>;

En realizaciones en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden ser uno de: alquilo y cicloalquilo C<sub>1-4</sub>. En realizaciones en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son juntos -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n puede ser 4 ó 3.

20 En realizaciones en donde R<sup>3</sup> es un grupo fenilo, el anillo de fenilo puede tener 1 a 3 sustituyentes que son uno de: H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y OH. También, en otras realizaciones en donde R<sup>3</sup> es un grupo fenilo, el anillo de fenilo puede tener 1 a 3 sustituyentes que son uno de: H, halógeno y OH.

25 En realizaciones en donde R<sup>4</sup> es un grupo de la fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup>, n es 1 ó 2 y R<sup>5</sup> es un grupo arilo, 1 a 3 sustituyentes en el anillo de arilo son uno de: H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>. También, en realizaciones en donde R<sup>4</sup> es un grupo de la fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup>, n es 2 y R<sup>5</sup> es un grupo arilo, 1 a 3 sustituyentes en el anillo de arilo son uno de: H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub>.

Con el fin de utilizar un compuesto de fórmula (I) o una sal o complejo farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de seres humanos y otros mamíferos, éste se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional en forma de una composición

farmacéutica.

5 Los compuestos calcilíticos se pueden administrar por diferentes vías que incluyen la administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, oral, tópica (transdermal) o transmucosal. Para la administración sistémica, se prefiere la administración por vía oral. Para la administración por vía oral, por ejemplo, los compuestos se pueden formular en formas de dosificación orales convencionales tales como cápsulas, comprimidos y preparados líquidos tales como jarabes, elixires y gotas concentradas.

10 Alternativamente, se puede utilizar la inyección (administración por vía parenteral), p. ej. intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y subcutánea. Para la inyección, los compuestos de la invención se formulan en disoluciones líquidas, preferiblemente en tampones o disoluciones fisiológicamente compatibles tales como solución salina, solución de Hank o solución de Ringer. Además, los compuestos se pueden formular en forma sólida y se pueden volver a disolver o suspender inmediatamente antes del uso. También se pueden producir formas liofilizadas.

15 La administración sistémica también puede realizarse por medios transmucosales o transdermales. Para la administración por vía transmucosal o transdermal, se utilizan en la formulación agentes penetrantes apropiados para que la barrera sea permeada. Agentes penetrantes de este tipo se conocen generalmente en la técnica e incluyen, por ejemplo, para la administración por vía transmucosal, sales biliares y derivados del ácido fusídico. Además, se pueden utilizar detergentes para facilitar la permeación. La administración por vía transmucosal, por ejemplo, puede ser a través de sprays nasales, supositorios rectales o supositorios vaginales.

20

Para la administración por vía tópica, los compuestos de la invención se pueden formular en ungüentos, pomadas, geles o cremas tal como es generalmente conocido en la técnica.

25 Las cantidades de diversos compuestos calcilíticos a administrar se pueden determinar por procesos convencionales, teniendo en cuenta factores tales como la  $CI_{50}$ ,  $CE_{50}$  del compuesto, la semivida biológica del compuesto, la edad, estatura y peso del paciente y enfermedad o trastorno asociado con el paciente. La importancia de estos y de otros factores a considerar es conocida por los expertos ordinarios en la técnica.

30 Las cantidades administradas dependen también de las vías de administración y del grado de biodisponibilidad oral. Por ejemplo, para compuestos con una baja biodisponibilidad oral, pueden tener que administrarse dosis relativamente más elevadas.

35 Preferiblemente, la composición se encuentra en una forma de dosificación unitaria. Para la aplicación por vía oral, por ejemplo, se puede administrar un comprimido o cápsula, para la aplicación por vía nasal, se puede administrar una dosis de aerosol precisa, para la aplicación por vía transdermal se puede administrar una formulación tópica o parche, y para el suministro por vía transmucosal, se puede administrar un parche bucal. En cualquier caso, la dosificación es tal que al paciente se le puede administrar una dosis única.

40 Cada unidad de dosificación para la administración por vía oral contiene adecuadamente de 0,01 a 500 mg/kg y, preferiblemente, de 0,1 a 50 mg/kg de un compuesto de fórmula (I) o una sal o complejo farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como la base libre. La dosificación diaria para las vías parenteral, nasal, inhalación oral, transmucosal o transdermal contiene adecuadamente de 0,01 mg a 100 mg/kg de un compuesto de fórmula (I). Una formulación tópica contiene adecuadamente 0,01 a 5,0% de un compuesto de fórmula (I). El ingrediente activo se puede administrar, por ejemplo, de 1 a 6 veces al día, preferiblemente una vez, suficiente para exhibir la actividad deseada tal como resulta fácilmente evidente para un experto en la técnica.

45 Tal como se utiliza en esta memoria, "tratamiento" de una enfermedad incluye, pero no se limita a la prevención, retraso y profilaxis de la enfermedad.

50 Enfermedades y trastornos que pueden ser tratados o prevenidos en base a las células afectadas, incluyen enfermedades o trastornos relacionados con los huesos y los minerales; hipoparatiroidismo; los del sistema nervioso central tales como convulsiones, apoplejía, traumatismo de cabeza, lesión de la médula espinal, lesión de las células nerviosas inducida por hipoxia tal como se produce en la parada cardíaca o la dificultad respiratoria neonatal, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y enfermedad de

- 5 Parkinson, demencia, tensión muscular, depresión, ansiedad, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno del estrés post-traumático, esquizofrenia, síndrome maligno neuroleptico y síndrome de Tourette; enfermedades que implican una reabsorción de agua en exceso por parte del riñón tales como síndrome de la secreción inapropiada de ADH (SIADH), cirrosis, fallo cardíaco congestivo y nefrosis; hipertensión; para prevenir y/o disminuir la toxicidad renal de antibióticos catiónicos (p. ej. antibióticos de aminoglucósidos); trastornos de la motilidad del intestino tales como la diarrea y colon espástico; enfermedades de úlcera del tracto gastrointestinal, enfermedades gastrointestinales con un absorción excesiva de calcio tales como sarcoidosis; enfermedades autoinmunes y rechazo de trasplantes de órganos; carcinoma de células escamosas; y pancreatitis.
- 10 Preferiblemente, los presentes compuestos pueden utilizarse para aumentar los niveles en suero de la hormona paratiroidea ("PTH"). El aumento de los niveles en suero de la PTH puede ser de ayuda para tratar enfermedades tales como hipoparatiroidismo, osteosarcoma, enfermedad periodontal, fracturas, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad de Paget, hipercalcemia humoral de malignidad y osteoporosis.
- 15 Preferiblemente, los presentes compuestos se co-administran con un agente anti-resorptivo. Agentes de este tipo incluyen, pero no se limitan a estrógeno, 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamina D3, calcitonina, moduladores del receptor de estrógeno selectivos, antagonistas del receptor de vitronectina, inhibidores de V-H+ATPasa, antagonistas de src SH2, bisfosfonatos e inhibidores de catepsina K.
- 20 También se considera un método para tratar a un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad de un compuesto de esta invención, suficiente para aumentar el nivel en suero de PTH. Preferiblemente, el método se lleva a cabo administrando una cantidad del compuesto eficaz para determinar un incremento en la duración y/o cantidad del nivel en suero de PTH, suficiente para que tenga un efecto terapéutico.
- 25 En diversos casos, el compuesto administrado a un paciente determina un aumento en la PTH del suero que tiene una duración de hasta una hora, aproximadamente una a aproximadamente veinticuatro horas, aproximadamente una a aproximadamente doce horas, aproximadamente una a aproximadamente seis horas, aproximadamente una a aproximadamente cinco horas, aproximadamente una a aproximadamente cuatro horas, aproximadamente dos a aproximadamente cinco horas, aproximadamente dos a aproximadamente cuatro horas o aproximadamente tres a aproximadamente seis horas.
- 30 Alternativamente, el compuesto administrado a un paciente determina un incremento en la PTH en el suero que tiene una duración de más de aproximadamente veinticuatro horas, con la condición de que se co-administre con un agente anti-resorptivo.
- 35 Adicionalmente, el compuesto administrado a un paciente determina un incremento en la PTH en el suero de hasta dos veces, de dos a cinco veces, de cinco a diez veces y al menos 10 veces mayor que la PTH en suero pico en el paciente. El nivel en suero pico se mide con respecto a un paciente que no es sometido a tratamiento.
- 40 La composición de fórmula (I) y sus sales y/o complejos farmacéuticamente aceptables, que son activos cuando se administran por vía oral, se pueden formular en forma de jarabes, comprimidos, cápsulas y pastillas. Una formulación de jarabe consistirá generalmente en una suspensión o solución del compuesto o sal en un soporte líquido tal como, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerol o agua, con un agente saboreante o colorante. En los casos en que la composición se encuentra en forma de un comprimido, se puede utilizar cualquier soporte farmacéutico utilizado rutinariamente para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de soportes de este tipo incluyen estearato de magnesio, terra
- 45 alba, talco, gelatina, acacia, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa. En los casos en los que la composición se encuentra en forma de una cápsula, es adecuada cualquier encapsulación rutinaria, por ejemplo utilizando los soportes antes mencionados en una envuelta de cápsula de gelatina dura. En los casos en los que la composición se encuentra en forma de una cápsula con envuelta de gelatina blanda, se puede considerar cualquier soporte farmacéutico rutinariamente utilizado para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorporan en una envuelta de cápsula de gelatina blanda.
- 50 Composiciones parenterales típicas consisten en una disolución o suspensión de un compuesto o sal en un soporte acuoso o no acuoso estéril, que contiene opcionalmente un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de

sésamo.

Composiciones típicas para inhalación se encuentran en forma de una disolución, suspensión o emulsión que se puede administrar en forma de un polvo seco o en forma de un aerosol utilizando un agente propulsor convencional tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano.

5 Una formulación para supositorios típica comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o complejo farmacéuticamente aceptable del mismo que es activo cuando se administra de este modo, con un agente aglutinante y/o lubricante, por ejemplo glicoles polímeros, gelatinas, manteca de cacao u otras ceras o grasas vegetales de bajo punto de fusión o sus análogos sintéticos.

1 0 Formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo una crema, ungüento, loción o pasta, o se encuentran en forma de un emplasto, parche o membrana con medicamento.

Preferiblemente, la composición se encuentra en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo un comprimido, cápsula o dosis de aerosol precisa, de modo que al paciente se le puede administrar una dosis única.

1 5 Cuando los compuestos de la presente invención se administran de acuerdo con la presente invención no se esperan efectos toxicológicos inaceptables.

#### Ejemplos

2 0 Los siguientes ejemplos específicos se incluyen para fines ilustrativos únicamente y no pretenden ser considerados como limitantes de esta descripción. Los reactivos y compuestos intermedios utilizados en los siguientes ejemplos están disponibles en el comercio o se pueden preparar de acuerdo con procesos convencionales de la bibliografía por parte de los expertos en la técnica de la síntesis orgánica.

2 5 Análisis por HPLC (Cromatografía Líquida a Alta Presión) para una confirmación de la pureza de más del 98% se llevaron a cabo en un aparato Shimadzu RID-10A series HPLC equipado con un detector de la disposición ordenada de diodos SPD-M10A VP, dos bombas LC-AT y un autoinyector SIL-10A, utilizando una columna Altima C18 (5  $\mu$ , 4,6x259 mm) o una columna Intersil ODS2 (5  $\mu$ , 4,6x259 mm).

3 0 La espectroscopía de RMN (Resonancia Magnética Nuclear) se llevó a cabo en un espectrómetro Varian Gemini 300. Los espectros de protones y carbono se registraron a 300 MHz y 75 MHz, respectivamente, en disoluciones de deuteriocloroformo (CDCl<sub>3</sub>), metanol-*d*<sub>4</sub> (CH<sub>3</sub>OH-*d*<sub>4</sub>) o dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>). Las resonancias de RMN se registran en  $\delta$  (ppm) con relación a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, con los siguientes descriptores para las multiplicidades observadas. s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), dd (doblete de dobletes) y m (multiplete). Las constantes de acoplamiento  $J_{AB}$  se indican en Hz.

3 5 Obsérvese que los Ejemplos 1-12 y 14-33 se corresponden con los Ejemplos 1-12 y 14-33 según se presentan en la solicitud provisional de EE.UU. n° de serie 60/479.323 que se presentó el 18 de junio de 2003 y se titula "Compuestos de primidinona en calidad de calcilíticos". El Método A descrito en el Ejemplo 13 se corresponde con el Ejemplo 13 de la solicitud n° de serie 60/479.323. Los ejemplos se corresponden también con los presentados en las solicitudes de patente de EE.UU. n° de serie 60/460.859, que fue presentada el 7 de abril del 2003 y se titula "Compuestos de pirimidinona en calidad de calcilíticos". En particular, los Ejemplos 1-12 se corresponden con los Ejemplos 1-12 en la solicitud n° de serie 60/460.859, los Ejemplos 15-17 se corresponden con los Ejemplos 14-16 en la solicitud n° de serie 60/460.859 y los Ejemplos 21-33 se corresponden con los Ejemplos 17-29 en la solicitud n° de serie 60/460.859. El Método A descrito en el Ejemplo 13 se corresponde con el Ejemplo 13 de la solicitud n° de serie 60/460.859.

#### Ejemplo 1

4 5 Preparación de 2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3-fenil-3H-pirimidin-4-ona

a.) Éster metílico del ácido 2-hidroxibenzamídico

Cloruro de acetilo (6,0 g, 76,4 mmol) se añadió gota a gota a metanol (10 mL) a lo largo de 30 min. La temperatura se mantuvo a 20°C enfriando la mezcla en un baño de agua. Después de la adición de cloruro de acetilo, la disolución se agitó durante 2 h a la temperatura ambiente. Se añadió o-

hidroxibenzonitrilo (4,0 g, 33,61 mmol), seguido de tolueno (20 mL). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón durante 4 días. El precipitado se filtró y se lavó con tolueno. Después de secar bajo alto vacío, se aisló hidrocioruro de éster metílico del ácido 2-hidroxi-bencimídico (2,2 g, 35%) en forma de un sólido blanco.

5

b.) 2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona

Éster metílico del ácido 2-hidroxi-bencimídico procedente de la etapa 1a (250 mg, 1,33 mmol) se disolvió en metanol (6 mL) que contenía bicarbonato de sodio (110 mg, 1,33 mmol). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 30 min, se añadió feniletilamina (165  $\mu$ L, 1,33 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a la temperatura ambiente y luego se añadieron acetoacetato de metilo (1,5 mL) y xilenos (10 mL). El metanol se separó mediante destilación utilizando una trampa Dean-Stark, y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió a diclorometano (100 mL). La mezcla se extrajo con agua (100 mL) y la capa orgánica se secó con carbono descolorizante contenía sulfato de sodio. Después de la filtración y concentración en el evaporador rotatorio, se añadió tolueno (10 mL) al residuo, y la mezcla se colocó en el congelador durante una noche. El precipitado se separó por filtración y se lavó con tolueno frío (5 mL). El producto se purificó adicionalmente mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (25 g) con acetato de etilo-hexanos (7:3) en calidad de un eluyente que proporciona 2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona (120 mg, 22%) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,27-7,15 (m, 4H), 7,10 (dd, 1H,  $J=8,0$ , 1,5), 6,89-6,84 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 4,16 (t, 2H,  $J=7,5$ ), 2,84 (t, 2H,  $J=7,5$ ), 2,24 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162,97, 162,25, 159,06, 155,09, 137,70, 132,27, 129,09, 128,91, 128,83, 126,86, 120,19, 119,93, 117,68, 111,59, 47,81, 34,53, 23,37.

Ejemplo 2

25 Preparación de 3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona

Utilizando los métodos descritos en el Ejemplo 1, se preparó el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 2-hidroxi-bencimídico (750 mg, 4,0 mmol), 2-(2-fluoro-fenil)-etilamina (520  $\mu$ L, 4,0 mmol) y acetoacetato de metilo (4,0 mL) para proporcionar 140 mg (10%) de 3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona en forma de un sólido blanco después de cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice ODS, eluyendo con metanol-agua (4:7), seguido de recristalización en un gran volumen de tolueno (100 mL).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,38-7,29 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,01 (m, 6H), 6,37 (s, 1H), 4,13 (t, 2H,  $J=7,2$ ), 2,92 (t, 2H,  $J=7,2$ ), 2,28 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$ ):  $\delta$  164,93, 164,48, 160,98, 155,53, 136,93, 133,05, 132,48, 130,77, 130,05, 129,94, 126,15, 125,93, 125,57, 123,07, 120,93, 118,18, 116,67, 116,33, 112,08, 47,16, 28,49, 23,21.

Ejemplo 3

Preparación de 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona

Utilizando los métodos descritos en el Ejemplo 1, se preparó el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 2-hidroxi-bencimídico (500 mg, 2,67 mmol), 2-(3-fluoro-fenil)-etilamina (330  $\mu$ L, 2,6 mmol) y acetoacetato de metilo (3,0 mL) para proporcionar 160 mg (10%) de 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona en forma de un sólido blanco después de dos purificaciones mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice ODS, eluyendo con metanol-agua (4,5:6,5), seguido de recristalización en un gran volumen de tolueno (100 mL).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10,20 (s ancho, 1H), 7,36 (dd, 1H,  $J=7,5$ ), 7,21 (m, 1H), 7,01-6,96 (m, 3H), 6,87 (dd, 1H,  $J=7,5$ ); 6,60 (d, 1H,  $J=7,5$ ), 6,52 (d, 1H,  $J=9,0$ ), 6,30 (s, 1H), 3,93 (t, 2H,  $J=7,5$ ), 2,75 (t, 2H,  $J=7,5$ ), 2,19 (s, 3H)

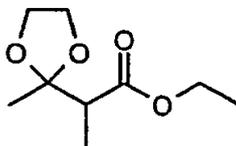
$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  163,80, 162,65, 161,17, 158,17, 153,71, 140,84, 140,73, 131,21, 130,45, 130,34, 129,50, 124,53, 122,26, 119,07, 115,61, 115,26, 114,98, 113,48, 113,21, 110,45, 45,78, 33,29,

23,09.

## Ejemplo 4

Preparación de 2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3-fenetil-3H-pirimidin-4-ona

a.) Éster etílico del ácido 2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-propiónico



5

Una mezcla de éster etílico del ácido 2-metil-3-oxo-butírico (50 g, 0,347 mol), etilenglicol (65 g, 1,05 mol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,2 g) en tolueno anhidro (200 mL) se sometió a reflujo utilizando una trampa Dean-Stark hasta que se recogió la cantidad teórica de agua (6,3 mL). Después del enfriamiento, la mezcla se extrajo con disolución saturada de bicarbonato (100 mL), agua (100 mL x 5) y salmuera (100 mL x 2). Después del secado con sulfato de sodio, la filtración y la concentración en un evaporador rotario, el producto se purificó mediante destilación (fracción con p.e. 74-76°C/2 mm de Hg) para proporcionar 47,12 g (72%) de éster etílico del ácido 2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-propiónico.

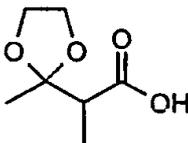
10

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,16 (q, 2H,  $J=7,2$ ), 3,97 (m, 4H), 2,76 (q, 1H,  $J=7,2$ ), 1,41 (s, 3H), 1,27 (t, 3H,  $J=7,2$ ), 1,23 (d, 3H,  $J=7,2$ ).

15

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173,24, 109,76, 64,81, 60,38, 47,88, 21,29, 14,14, 12,83.

b.) Ácido 2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-propiónico



20

Éster etílico del ácido 2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-propiónico del Ejemplo 1a (31 g, 0,1647 mol) se disolvió en la mezcla de dioxano-agua (1:1, 350 mL) que contenía hidróxido de potasio (35,63 g, 0,63 mol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 35°C y se concentró bajo alto vacío para dar un sólido blanco que se disolvió en agua (200 mL) y se extrajo con diclorometano (100 mL x 2). La porción acuosa se acidificó hasta pH = 2 con ácido clorhídrico acuoso 2N y el producto se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera (300 mL), se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío. Se aisló ácido 2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-propiónico en forma de un aceite transparente (20,34 g, 77%) que no requería de purificación ulterior.

25

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11,29 (s, 1H), 4,01 (m, 4H), 2,80 (q, 1H,  $J=7,2$ ), 1,43 (s, 3H), 1,26 (d, 3H,  $J=7,2$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178,61, 109,57, 64,84, 64,81, 47,80, 21,15, 12,61.

30

c.) 2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-N-fenetil-propionamida

35

Ácido 2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-propiónico del Ejemplo 1b (1,60 g, 10 mmol) en diclorometano seco (15 mL) se enfrió hasta 0°C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una disolución de dicloruro de oxalilo (2,92 g, 2,0 mL, 23,0 mmol) en diclorometano (5 mL). Después de 5 min a 0°C, la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h a la temperatura ambiente, el dicloruro de oxalilo en exceso se separó a presión reducida para producir un aceite amarillo que se disolvió en diclorometano (7 mL). La disolución se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota fenetilamina (1,12 g, 10,0 mmol) en piridina (5 mL). Después de haberse completado la adición, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se dejó agitar durante una noche. La disolución se diluyó con diclorometano (100 mL) y se vertió en ácido clorhídrico enfriado con hielo (1N, 150 mL). La

capa orgánica se separó y se lavó con agua (100 mL), disolución de bicarbonato de sodio (al 5%, 50 mL), agua (100 mL) y salmuera (100 mL). Después del secado con sulfato de sodio y de la concentración en un evaporador rotatorio, el producto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos-acetato de etilo (3:2) para dar 2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-N-fenetil-propionamida (1,81 g, 69%) en forma de cristales incoloros.

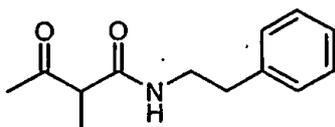
5

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,26 (m, 5H), 6,42 (s ancho, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,82 (t, 2H,  $J=7,2$ ), 2,55 (1, 1H,  $J=7,2$ ), 1,26 (s, 3H), 1,17 (d, 3H,  $J=7,2$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,61, 138,99, 128,74, 128,43, 126,32, 109,77, 64,67, 64,50, 49,36, 40,45, 35,58, 21,20, 12,42.

10

d.) 2-metil-3-oxo-N-fenetil-butiramida



2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-N-fenetil-propionamida del Ejemplo 1c (0,40 g, 1,5 mmol) se añadió a ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,48 g, 2,5 mmol) en agua (20 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente. Se añadió acetona (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a la temperatura ambiente y luego se calentó a 95°C durante 3 h. Después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, la disolución se basificó con carbonato de sodio (0,5 g). La acetona se separó a la temperatura ambiente bajo vacío, y el material acuoso restante se extrajo con diclorometano (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL) y luego se secó con sulfato de sodio. Después de la concentración, el producto se purificó mediante cristalización en hexanos-acetato de etilo (1:1) para dar 2-metil-3-oxo-N-fenetil-butiramida (0,17 g, 52%) en forma de un sólido blanco.

15

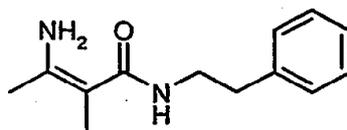
20

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,26 (m, 5H), 6,13 (s ancho, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,34 (q, 1H,  $J=7,2$ ), 2,81 (t, 2H,  $J=7,2$ ), 2,19 (s, 3H), 1,34 (d, 3H,  $J=7,2$ ).

25

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  207,27, 169,17, 138,54, 128,69, 128,61, 126,56, 54,98, 40,72, 35,55, 28,49, 14,58.

e.) Fenetil-amida del ácido 3-amino-2-metil-but-2-enoico

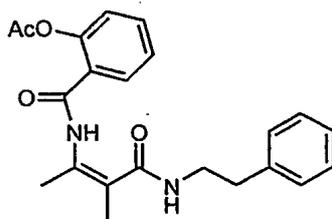


Una disolución de 2-metil-3-oxo-N-fenetil-butiramida del Ejemplo 1d (1,10 g, 5,00 mmol) en dietiléter (300 mL) se saturó con amoníaco gaseoso durante 3 h al tiempo que se enfriaba en un baño de hielo. Después se añadió en pequeñas porciones cloruro de aluminio anhidro (pureza del 99,99%, 0,667 g, 5,00 mmol), y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar fenetil-amida del ácido 3-amino-2-metil-but-2-enoico (0,97 g, conversión del 85% mediante RMN) en forma de un sólido blanco que se utilizó sin purificación para la siguiente etapa de síntesis.

30

35

f.) Éster 2-(1-metil-2-fenetilcarbamoil-propenilcarbamoil)-fenílico del ácido acético



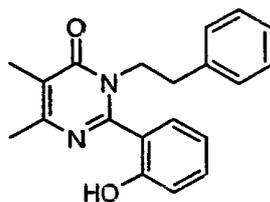
5 Fenetil-amida del ácido 3-amino-2-metil-but-2-enoico del Ejemplo 1e (0,97 g, 5 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y piridina (1,0 mL). Se añadió éster 2-clorocarbonil-fenil del ácido acético (0,993 g, 5,00 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió dietil-éter (50 mL) y las sales se separaron mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió éter adicional (200 mL) y la piridina restante se extrajo con ácido clorhídrico 2N (3 x 30 mL). El éter se lavó con salmuera (200 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración, el producto se purificó dos veces mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (118 g) eluyendo con hexanos-acetato de etilo (2:1) para dar éster 2-

10 (1-metil-2-fenetilcarbamoil-propenilcarbamoil)-fenílico del ácido acético (0,58 g, 30%) en forma de un aceite amarillo.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,95 (s ancho, 1H), 7,82 (dd, 1H,  $J=7,8$ , 1,8), 7,48 (dt, 1H,  $J=7,5$ , 1,8), 7,31-7,12 (m, 7H), 5,71 (t, 1H,  $J=6,6$ ), 3,54 (q, 2H,  $J=6,6$ ), 2,82 (t, 2H,  $J=6,6$ ), 2,44 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,74 (s, 3H).

15  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169,83, 169,47, 164,15, 154,31, 148,80, 146,12, 138,71, 132,00, 129,50, 128,69, 126,58, 126,22, 123,50, 105,73, 40,56, 35,49, 21,06, 17,57, 13,25.

g.) 2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3-fenetil-3H-pirimidin-4-ona



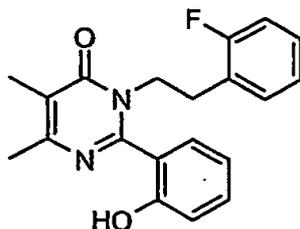
20 Éster 2-(1-metil-2-fenetilcarbamoil-propenilcarbamoil)-fenílico del ácido acético del Ejemplo 1f (220 mg, 0,59 mmol) se disolvió en la mezcla de etanol (8 mL) y agua (8 mL) que contenía hidróxido de potasio al 85% (0,80 g, 1,2 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante una noche. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico hasta pH = 1 y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (50 mL), salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración, el producto se purificó dos veces mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (39 g) eluyendo con hexanos-acetato de etilo (1:1) para dar 2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3-fenetil-3H-pirimidin-4-ona (70 mg, 37%) en forma de un sólido blanco

25

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,15-7,10 (m, 4H), 7,01 (d, 1H,  $J=7,8$ ), 6,82-6,78 (m, 3H), 6,71 (d, 1H,  $J=7,8$ ), 4,07 (t, 1H,  $J=7,8$ ), 2,80 (t, 2H,  $J=7,8$ ), 2,22 (s, 3H), 2,08 (s, 3H)

30  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162,60, 157,02, 155,81, 154,24, 137,59, 131,70, 129,06, 128,64, 128,42, 126,47, 120,82, 119,77, 119,22, 117,44, 47,77, 34,26, 20,89, 11,69.

## Ejemplo 5

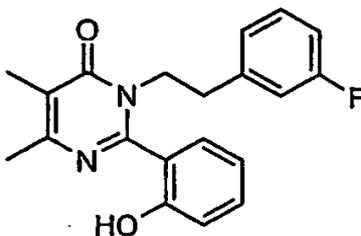
Preparación de 3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3H-pirimidin-4-ona

5 Utilizando los procesos descritos en los Ejemplos 4a – g, excepto sustituyendo fenetilamina en la etapa 4c por 2-fluoro-fenetilamina, se preparó el compuesto del enunciado en forma de un sólido blanco después de cristalización en hexanos-acetato de etilo (3:1).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,88 (s ancho, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,91-6,71 (m, 6H), 4,09 (t, 2H,  $J=7,5$ ), 2,88 (t, 2H,  $J=7,5$ ), 2,23 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

10  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162,69, 161,07 (d,  $J=243$ ), 155,90, 157,22, 154,23, 131,53, 131,02 (d,  $J=4,2$ ), 129,07, 128,34 (d,  $J=8,0$ ), 124,52 (d,  $J=16$ ), 124,00 (d,  $J=3,2$ ), 120,77, 119,88, 119,66, 119,08, 116,99, 115,19 (d,  $J=22$ ), 46,20, 27,51, 20,88, 11,61.

## Ejemplo 6

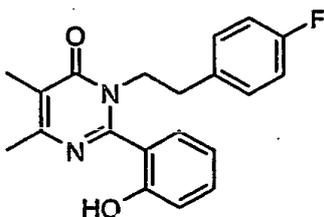
Preparación de 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3H-pirimidin-4-ona

15 Utilizando los procesos descritos en los Ejemplos 4a – g, excepto sustituyendo fenetilamina por 3-fluoro-fenetilamina en la etapa 4c, se preparó el compuesto del enunciado en forma de un sólido blanco después de cristalización en hexanos-acetato de etilo (3:1).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,76 (s ancho, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,85 (m, 3H), 6,65 (d, 1H,  $J=7,8$ ), 6,53 (m, 1H), 4,20 (t, 2H,  $J=7,5$ ), 2,86 (t, 2H,  $J=7,5$ ), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

20  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162,73 (d,  $J=244$ ), 162,63, 156,65, 155,68, 154,64, 139,98 (d,  $J=7,5$ ), 132,04, 129,94 (d,  $J=7,4$ ), 128,90, 124,25, 120,15, 119,88, 119,29, 118,17, 115,51 (d,  $J=21$ ), 113,52 (d,  $J=21$ ), 47,57, 33,99, 20,95, 11,70.

## Ejemplo 7

Preparación de 3-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3H-pirimidin-4-ona

25

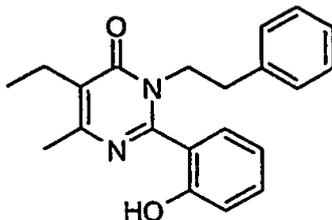
Utilizando los procesos descritos en los Ejemplos 4a – g, excepto sustituyendo fenetilamina por

4-fluoro-fenetilamina en la etapa 4c, se preparó el compuesto del enunciado en forma de un sólido blanco después de cristalización en hexanos-acetato de etilo (3:1).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,85 (s ancho, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,09 (dd, 1H,  $J_1=7,8$ ,  $J_2=1,5$ ), 6,81 (m, 6H), 4,13 (t, 2H,  $J=7,8$ ), 2,80 (t, 2H,  $J=7,8$ ), 2,23 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

5  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162,66, 161,66 (d,  $J=243$ ), 156,69, 155,76, 154,65, 133,24 (d,  $J=3,1$ ), 132,02, 130,09 (d,  $J=8,3$ ), 128,98, 120,38, 119,92, 119,32, 118,24, 115,33 (d,  $J=21$ ), 47,86, 33,50, 20,96, 11,71.

## Ejemplo 8

Preparación de 5-etil-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3H-pirimidin-4-ona

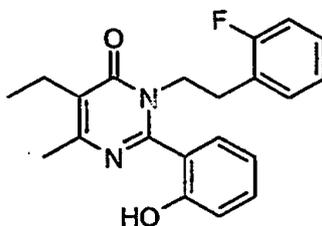
10

Utilizando los procesos descritos en los Ejemplos 4a – g, excepto sustituyendo éster etílico del ácido 2-metil-3-oxo-butírico por éster etílico del ácido 2-etil-3-oxo-butírico en la etapa 4a, se preparó el compuesto del enunciado.

15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,29-7,08 (m, 5H), 6,88-6,78 (m, 4H), 4,15 (t, 2H,  $J=7$ ), 2,86 (t, 2H,  $J=7$ ), 2,56 (1, 2H,  $J=7,5$ ), 2,25 (s, 3H), 1,12 (t, 3H,  $J=7,5$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162,60, 156,52, 156,04, 155,20, 137,89, 132,08, 129,18, 128,82, 126,78, 125,10, 119,93, 118,05, 48,12, 34,58, 20,66, 19,87, 12,60.

## Ejemplo 9

Preparación de 5-etil-3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3H-pirimidin-4-ona

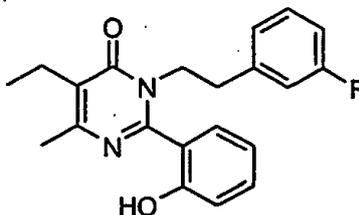
20

Utilizando los procesos descritos en los Ejemplos 4a – g, excepto sustituyendo éster etílico del ácido 2-metil-3-oxo-butírico por éster etílico del ácido 2-etil-3-oxo-butírico en la etapa 4a y fenetilamina por 2-fluoro-fenetilamina en la etapa 4c se preparó el compuesto del enunciado. Rendimiento del 51% después de cristalización en hexanos-acetato de etilo (3:1).

25  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,79 (s ancho, 1H), 7,26-7,06 (m, 3H), 6,94-6,77 (m, 5H), 4,21 (t, 2H,  $J=7,2$ ), 2,95 (t, 2H,  $J=7,2$ ), 2,56 (q, 2H,  $J=7,6$ ), 2,25 (s, 3H), 1,12 (t, 3H,  $J=7,6$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162,66, 161,38 (d,  $J=243$ ), 156,33, 156,12, 155,372, 132,11, 131,29 (d,  $J=4,6$ ), 129,13, 128,7 (d,  $J=7,8$ ), 125,06, 124,71 (d,  $J=16,1$ ), 124,33 (d,  $J=3,4$ ), 119,91, 118,08, 115,51 (d,  $J=21$ ), 46,78, 27,94, 20,64, 19,85, 12,59.

## Ejemplo 10

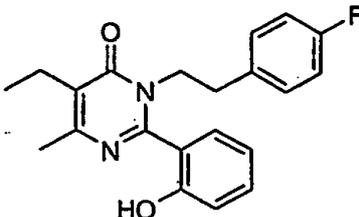
Preparación de 5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3H-pirimidin-4-ona

Utilizando los procesos descritos en los Ejemplos 4a – g, excepto sustituyendo éster etílico del ácido 2-metil-3-oxo-butírico por éster etílico del ácido 2-etil-3-oxo-butírico en la etapa 4a y fenetilamina por 3-fluoro-fenetilamina en la etapa 4c se preparó el compuesto del enunciado. Rendimiento del 51% después de cristalización en hexanos-acetato de etilo (3:1).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,66 (s ancho, 1H), 7,26 (dt, 1H,  $J_1=8,0$ ,  $J_2=1,5$ ), 7,19-7,09 (m, 2H), 6,94-6,83 (m, 3H), 6,78 (d, 1H,  $J=7,7$ ), 6,56 (dt, 1H,  $J_1=8,0$ ,  $J_2=1,5$ ), 4,23 (t, 2H,  $J=7,9$ ), 2,89 (t, 2H,  $J=7,9$ ), 2,57 (q, 2H,  $J=7,4$ ), 2,27 (s, 3H), 1,14 (t, 3H,  $J=7,4$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162,83 (d,  $J=244$ ), 162,36, 157,44, 156,06, 154,35, 140,33 (d,  $J=7,3$ ), 131,73, 130,01 (d,  $J=7,9$ ), 124,95, 124,53, 121,24, 119,73, 116,64, 115,67 (d,  $J=21$ ), 113,53 (d,  $J=21$ ), 47,42, 34,07, 20,47, 19,71, 12,44.

## Ejemplo 11

Preparación de 5-etil-3-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3H-pirimidin-4-ona

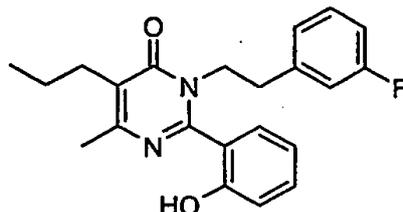
Utilizando los procesos descritos en los Ejemplos 4a – g, excepto sustituyendo éster etílico del ácido 2-metil-3-oxo-butírico por éster etílico del ácido 2-etil-3-oxo-butírico en la etapa 4a y fenetilamina por 4-fluoro-fenetilamina en la etapa 4c se preparó el compuesto del enunciado. Rendimiento del 51% después de cristalización en hexanos-acetato de etilo (5:1).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,15 (dt, 1H,  $J_1=8,0$ ,  $J_2=1,5$ ), 7,06 (dd, 1H,  $J_1=7,8$ ,  $J_2=1,5$ ), 6,80-6,70 (m, 6H), 4,04 (t, 2H,  $J=7,5$ ), 2,78 (t, 2H,  $J=7,5$ ), 2,55 (q, 2H,  $J=7,5$ ), 2,24 (s, 3H), 1,10 (t, 3H,  $J=7,5$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162,44, 161,81 (d,  $J=243$ ), 156,99, 156,08, 154,67, 133,52 (d,  $J=3$ ), 131,96, 130,31 (d,  $J=8$ ), 129,25, 125,07, 121,04, 119,94, 117,58, 115,45 (d,  $J=21$ ), 47,81, 33,65, 20,56, 19,81, 12,54.

## Ejemplo 12

## Preparación de 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-5-propil-3H-pirimidin-4-ona



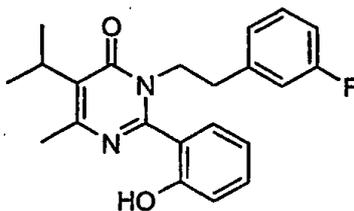
Utilizando los procesos descritos en los Ejemplos 4a – g, excepto sustituyendo éster etílico del ácido 2-metil-3-oxo-butírico por éster etílico del ácido 2-propil-3-oxo-butírico en la etapa 4a y fenetilamina por 3-fluoro-fenetilamina en la etapa 4c se preparó el compuesto del enunciado. Rendimiento del 12% después de dos cristalizaciones en hexanos-acetato de etilo (10:1).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,72 (s ancho, 1H), 7,19-7,04 (m, 3H), 6,87-6,81 (m, 2H), 6,76 (d, 1H,  $J=8,2$ ), 6,63 (dd, 1H,  $J=7,8$ ), 6,50 (dt, 1H,  $J_1=8,2$ ,  $J_2=1,8$ ), 4,09 (t, 2H,  $J=7,2$ ), 2,82 (t, 2H,  $J=7,2$ ), 2,50 (t, 2H,  $J=8,2$ ), 2,25 (s, 3H), 1,53 (m, 2H), 0,98 (t, 3H,  $J=7,2$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162,95 (d,  $J=243$ ), 162,67, 157,25, 156,04, 154,85, 140,28 (d,  $J=7,2$ ), 132,10, 130,15 (d,  $J=8$ ), 129,19, 124,57 (d,  $J=2,4$ ), 123,82, 120,65, 119,95, 117,73, 115,77 (d,  $J=21$ ), 113,72 (d,  $J=21$ ), 47,69, 34,16, 28,55, 21,60, 20,85, 14,48.

## Ejemplo 13

## Preparación de 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5-isopropil-6-metil-3H-pirimidin-4-ona



Se utilizaron dos métodos separados para preparar 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5-isopropil-6-metil-3H-pirimidin-4-ona. Estos dos métodos se identifican más abajo como Método A y Método B.

Método A: Utilizando los procesos descritos en los Ejemplos 4a – g, excepto sustituyendo éster etílico del ácido 2-metil-3-oxo-butírico por éster etílico del ácido 2-isopropil-3-oxo-butírico en la etapa 4a y fenetilamina por 3-fluoro-fenetilamina en la etapa 4c se preparó el compuesto del enunciado. Rendimiento del 52% después de cristalización en hexanos-acetato de etilo (10:1).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,09 (m, 3H), 6,85 (m, 2H), 6,76 (d, 1H,  $J=8,1$ ), 6,65 (d, 1H,  $J=7,4$ ), 6,52 (dd, 1H,  $J_1=8,1$ ,  $J_2=1,5$ ), 4,09 (t, 2H,  $J=7,4$ ), 3,10 (p, 1H,  $J=7,0$ ), 2,85 (t, 2H,  $J=7,4$ ), 2,27 (s, 3H), 1,35 (d, 6H,  $J=7,0$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162,95 (d,  $J=244$ ), 161,70, 156,05, 155,19, 140,30 (d,  $J=7$ ), 132,15, 130,16 (d,  $J=8$ ), 128,98, 127,84, 124,57 (d,  $J=2$ ), 120,24, 119,85, 117,91, 115,78 (d,  $J=21$ ), 113,73 (d,  $J=21$ ), 47,47, 34,118, 28,24, 21,41, 19,68.

## Método B

## a.) Éster metílico del ácido 3-amino-2-isopropil-but-3-enoico

Éster metílico del ácido 2-metil-3-oxo-butírico (10 g, 0,0633 mol) se disolvió en etanol absoluto (50 mL). Se añadió un exceso de amoníaco líquido (10 veces) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente en un recipiente de reacción herméticamente cerrado durante 48 horas. El amoníaco en exceso y el etanol se separaron a presión reducida, y el producto bruto (rendimiento del 73% de acuerdo con los

datos de GC-MS) se recogió como tal sin purificación ulterior para la siguiente etapa de la síntesis.

b.) Éster metílico del ácido 2-isopropil-3-(2-metoxi-benzoilamino)-but-3-enoico

El éster metílico del ácido 3-amino-2-isopropil-but-3-enoico bruto de la etapa (a) anterior en este método (Método B del Ejemplo 13) (5 g, 0,0318 mol) se disolvió en THF anhidro (100 mL) y se añadió piridina anhidra (5,2 mL, 0,0637 mol). Se añadió gota a gota cloruro de anisoilo (4,28 mL, 0,0318 mol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. Después del enfriamiento se añadió agua (100 mL), y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con HCl 1N (3 x 100 mL), agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en un evaporador rotatorio. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 200-400) eluyendo con EtOAc al 10%/hexanos para dar éster metílico del ácido 2-isopropil-3-(2-metoxi-benzoilamino)-but-3-enoico (3 g, 33%) en forma de un polvo blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,93 (d, 3H,  $J=6,6$ ), 0,97 (d, 3H,  $J=6,6$ ), 2,10-2,23 (m, 1H), 2,73 (d, 1H,  $J=11,1$ ), 3,73 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 4,76 (d, 1H,  $J=1,2$ ), 6,09 (s, 1H), 7,00 (d, 1H,  $J=8,1$ ), 7,058-7,113 (m, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 8,22 (dd, 1H,  $J=1,8, 6$ ), 9,96 (s ancho, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19,9, 21,0, 29,3, 51,9, 55,8, 60,7, 103,8, 111,4, 121,3, 121,8, 132,4, 133,0, 136,8, 157,4, 163,9 y 174,0.

c.) 3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-5-isopropil-2-(2-metoxi-fenil)-6-metil-3H-pirimidin-4-ona

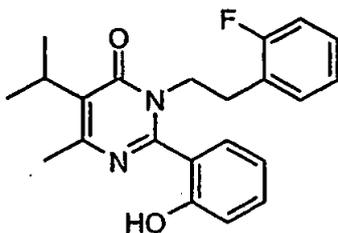
Bromuro de fenilmagnesio (solución 1M en THF, 0,0021 mol) se añadió a una disolución de 3-fluoro-fenetilamina (0,27 mL, 0,0021 mol) en tolueno anhidro (20 mL). Después de agitar la mezcla a 20°C durante 10 min, se añadió éster metílico del ácido 2-isopropil-3-(2-metoxi-benzoilamino)-but-3-enoico de la etapa (b) anterior en este método (Método B, Ejemplo 13) (0,05 g, 0,0017 mol). La mezcla se sometió a reflujo durante 10 horas, se enfrió y se añadió acetato de etilo (50 mL) seguido de HCl 1N (50 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con HCl 1 N (3 x 100 mL), agua (100 mL) y salmuera (100 mL). Después del secado sobre sulfato de sodio y de la concentración en un evaporador rotatorio, el producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 200-400) eluyendo con EtOAc al 12%/hexanos para dar 3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-5-isopropil-2-(2-metoxi-fenil)-6-metil-3H-pirimidin-4-ona (3 g, 46%) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,30 (d, 1H,  $J=2,7$ ), 1,31 (d, 1H,  $J=2,7$ ), 2,28 (s, 3H), 2,64-2,82 (m, 2H), 3,01-3,16 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,16-4,25 (m, 1H), 6,40 (td, 1H,  $J=2,4, 9,6$ ), 6,54 (d, 1H,  $J=7,8$ ), 6,87-7,08 (m, 4H), 7,35-7,41 (m, 1H).

d.) 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5-isopropil-6-metil-3H-pirimidin-4-ona

Un tubo Pyrex de paredes gruesas, seco, se cargó con 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-5-isopropil-2-(2-metoxi-fenil)-6-metil-3H-pirimidin-4-ona de la etapa (c) anterior en este método (Método B del Ejemplo 13) (50 mg, 0,000132 moles), DMSO (5 mL) y cianuro de sodio (65 mg, 10 equiv.). La tapa roscada se cerró a fondo. La mezcla de reacción se expuso a irradiación de microondas a 180°C durante 1 hora. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se acidificó cuidadosamente con HCl al 50% y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). ¡Precaución, se puede formar HCN! Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto bruto, que es casi puro, se filtró a través de una columna corta empaquetada con gel de sílice (malla 200-400) utilizando EtOAc al 25%/hexanos para proporcionar 35 mg (72%) de 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5-isopropil-6-metil-3H-pirimidin-4-ona. Los datos espectrales de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto eran idénticos a los del producto preparado según se describe en el Método A del Ejemplo 14

## Ejemplo 14

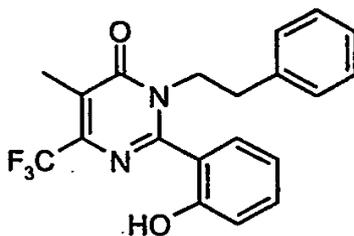
Preparación de 3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5-isopropil-6-metil-3H-pirimidin-4-ona

- 5 Utilizando los procesos descritos en los Ejemplos 4a – g, excepto sustituyendo éster etílico del ácido 2-metil-3-oxo-butírico por éster etílico del ácido 2-isopropil-3-oxo-butírico en la etapa 4a y fenetilamina por 2-fluoro-fenetilamina en la etapa 4c se preparó el compuesto del enunciado. Rendimiento del 50% después de cristalización en hexanos-acetato de etilo (10:1).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,10 (s ancho, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,04 (dd, 1H,  $J_1=7,7$ ,  $J_2=1,6$ ), 6,94-6,73 (m, 5H), 4,13 (t, 2H,  $J=7,0$ ), 3,10 (m, 1H), 2,94 (t, 2H,  $J=7,0$ ), 2,28 (s, 3H), 1,35 (d, 6H,  $J=6,9$ ).

- 10  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161,81, 161,34 (d,  $J=244$ ), 158,14, 155,98, 158,26, 131,92, 131,34 (d,  $J=4,5$ ), 129,08, 128,65 (d,  $J=7,8$ ), 127,68, 124,76 (d,  $J=16$ ), 124,27 (d,  $J=3,3$ ), 120,00, 119,72, 117,46, 115,45 (d,  $J=21,6$ ), 46,31, 28,16, 27,85, 21,44, 19,67.

## Ejemplo 15

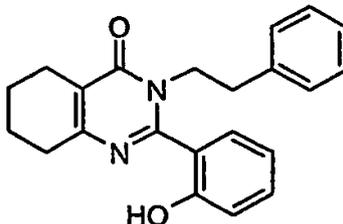
Preparación de 2-(2-hidroxi-fenil)-5-metil-3-fenetil-6-trifluorometil-3H-pirimidin-4-ona

- 15 Utilizando los procesos descritos en los Ejemplos 4a – g, excepto sustituyendo éster etílico del ácido 2-metil-3-oxo-butírico por éster etílico del ácido 2-trifluorometil-3-oxo-butírico en la etapa 4a se preparó el compuesto del enunciado. Rendimiento del 20% después de tres cristalizaciones en hexanos-acetato de etilo (2:1).

- 20  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,31 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,19 (m, 3H), 7,13 (dd, 1H,  $J_1=7,6$ ,  $J_2=1,6$ ), 7,01 (d, 1H,  $J=7,9$ ), 6,93 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 3,98 (t, 2H,  $J=7,8$ ), 2,79 (t, 2H,  $J=7,8$ ), 2,22 (q, 3H,  $J=2,2$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162,05, 156,90, 153,88, 144,91 (q,  $J=32$ ), 137,61, 131,74, 129,66, 128,57, 128,33, 126,60, 122,40, 121,76 (q,  $J=275$ ), 121,40, 119,22, 115,76, 47,50, 33,17, 10,78.

## Ejemplo 16

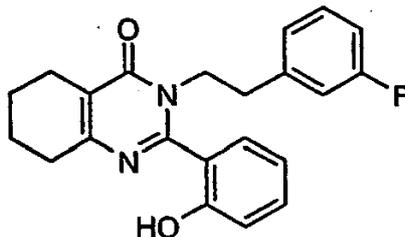
Preparación de 2-(2-hidroxi-fenil)-3-fenetil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidin-4-ona

5 Utilizando los procesos descritos en los Ejemplos 4a – g, excepto sustituyendo éster etílico del ácido 2-metil-3-oxo-butírico por éster etílico del ácido 2-oxo-ciclohexanocarboxílico en la etapa 4a se preparó el compuesto del enunciado. Rendimiento del 55% después de cristalización en hexanos-acetato de etilo (1:1).

10  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,00 (s ancho, 1H), 7,14-7,00 (m, 5H), 6,80-6,69 (m, 4H), 4,02 (t, 2H,  $J=7,4$ ), 2,79 (t, 2H,  $J=7,4$ ), 2,5 (m, 4H), 1,68 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162,42, 158,75, 156,29, 154,30, 137,87, 131,77, 129,36, 128,86, 128,59, 126,63, 121,33, 120,73, 119,85, 117,18, 47,60, 34,55, 30,79, 22,62, 21,97, 21,66.

## Ejemplo 17

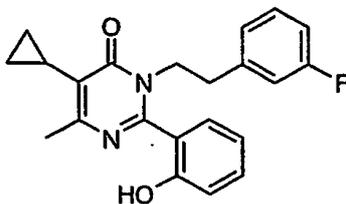
Preparación de 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona

15 Utilizando los procesos descritos en los Ejemplos 4a – g, excepto sustituyendo éster etílico del ácido 2-metil-3-oxo-butírico por éster etílico del ácido 2-oxo-ciclohexanocarboxílico en la etapa 4a y fenetilamina por 3-fluoro-fenetilamina en la etapa 4c, se preparó el compuesto del enunciado. Rendimiento del 55% después de cristalización en hexanos-acetato de etilo (1:1).

20  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,10 (s ancho, 1H), 7,15-7,02 (m, 3H), 6,78-6,81 (m, 2H), 6,70 (d, 1H,  $J=8,1$ ), 6,61 (d, 1H,  $J=7,7$ ), 6,46 (d, 1H,  $J=8,1$ ), 4,06 (t, 2H,  $J=7,0$ ), 2,79 (t, 2H,  $J=7,0$ ), 2,51 (m, 4H), 1,72 (m, 4H).

25  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162,92 (d,  $J=244$ ), 162,42, 158,63, 156,27, 154,38, 140,30 (d,  $J=7,3$ ), 132,10, 130,14 (d,  $J=8,3$ ), 129,34, 128,86, 124,57 (d,  $J=2,2$ ), 121,18, 120,85, 120,15, 118,02, 115,76 (d,  $J=20,7$ ), 113,70 (d,  $J=21$ ), 47,34, 34,25, 30,83, 22,02, 21,71.

## Ejemplo 18

Preparación de 5-ciclopropil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3H-pirimidin-4-ona

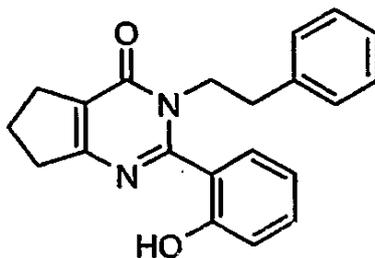
5 Utilizando los procesos descritos en los Ejemplos 4a – g, excepto sustituyendo éster etílico del ácido 2-metil-3-oxo-butírico por éster etílico del ácido 2-ciclopropil-3-oxo-butírico en la etapa 4a y fenetilamina por 3-fluoro-fenetilamina en la etapa 4c, se preparó el compuesto del enunciado. Rendimiento del 56% después de cristalización en hexanos-acetato de etilo (1:1).

10  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,70 (s ancho, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,91 (m, 3H), 6,70 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 4,25 (t, 2H,  $J=7,6$ ), 2,90 (t, 2H,  $J=7,6$ ), 2,38 (s, 3H), 1,61 (m, 1H), 0,99 (m, 2H), 0,87 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162,77 (d,  $J=245$ ), 162,35, 159,27, 156,16, 154,91, 140,05 (d,  $J=7,3$ ), 132,10, 129,97 (d,  $J=8,1$ ), 128,83, 124,34 (d,  $J=2,3$ ), 122,95, 120,02, 119,82, 118,17, 115,55 (d,  $J=21$ ), 113,56 (d,  $J=21$ ), 47,40, 34,03, 21,22, 8,81, 6,64.

## Ejemplo 19

15 Preparación de 2-(2-hidroxi-fenil)-3-fenil-3,5,6,7-tetrahidro-3H-ciclopentapirimidin-4-ona

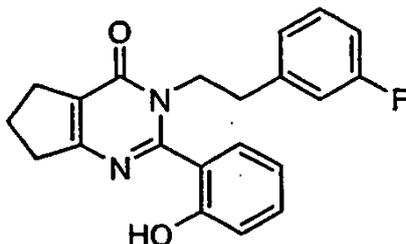


20 Utilizando los procesos descritos en los Ejemplos 4a – g, excepto sustituyendo éster etílico del ácido 2-metil-3-oxo-butírico por éster etílico del ácido 2-oxo-ciclopentanocarboxílico en la etapa 4a se preparó el compuesto del enunciado. Rendimiento del 52% después de cristalización en hexanos-acetato de etilo (1:1).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,12 (s ancho, 1H), 7,17 (m, 5H), 6,85 (m, 4H), 4,18 (t, 2H,  $J=7,8$ ), 2,84 (m, 6H), 2,08 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166,59, 160,72, 158,96, 154,47, 137,61, 131,87, 128,98, 128,70, 128,51, 126,58, 123,61, 120,88, 119,86, 117,75, 47,58, 34,57, 34,33, 27,83, 21,32.

## Ejemplo 20

Preparación de 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-3,5,6,7-tetrahidro-ciclopentapirimidin-4-ona

5 Utilizando los procesos descritos en los Ejemplos 4a – g, excepto sustituyendo éster etílico del ácido 2-metil-3-oxo-butírico por éster etílico del ácido 2-oxo-ciclopentanocarboxílico en la etapa 4a y fenetilamina por 3-fluoro-fenetilamina en la etapa 4c, se preparó el compuesto del enunciado. Rendimiento del 51% después de cristalización en hexanos-acetato de etilo (1:1).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,41 (s ancho, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,86 (m, 3H), 6,65 (d, 1H,  $J=7,6$ ), 6,51 (d, 1H,  $J=9,6$ ), 4,18 (t, 2H,  $J=7,7$ ), 2,84 (m, 6H), 2,09 (m, 2H).

10  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166,95, 162,74 (d,  $J=245$ ), 160,64, 159,01, 154,20, 140,07 (d,  $J=7,4$ ), 131,88, 129,96 (d,  $J=6,1$ ), 128,99, 124,36, 123,61, 121,10, 119,86, 117,40, 115,56 (d,  $J=21$ ), 113,53 (d,  $J=21$ ), 113,53 (d,  $J=21$ ), 47,14, 34,29, 34,19, 27,78, 21,29.

## Ejemplo 21

Preparación de 5-etil-2-(2-metoxi-fenil)-6-metil-3-fenetil-3H-pirimidin-4-ona

15 Una disolución de 5-etil-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3-fenetil-3H-pirimidin-4-ona (0,19 g, 0,50 mmol) se disolvió en THF (10 mL) que contenía carbonato de potasio (0,80 g) y yodometano (3 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 40 h bajo una atmósfera de argón. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron hexanos (100 mL) y las sales se separaron por filtración. El filtrado se evaporó en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con acetato de etilo-hexanos (2:3) para dar 5-etil-2-(2-metoxi-fenil)-6-metil-3-fenetil-3H-pirimidin-4-ona (110 mg, 56%) en forma de un sólido blanco después de la cristalización final en hexanos.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,47 (d, 1H,  $J_1=7,3$ ,  $J_2=1,8$ ), 7,21-6,96 (m, 6H), 6,88-6,85 (m, 2H), 4,31 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,68-3,58 (m, 1H), 2,96-2,75 (m, 2H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,21 (t, 3H,  $J=7,5$ ).

25  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162,23, 157,68, 156,01, 154,82, 138,26, 131,44, 129,75, 128,85, 128,59, 126,53, 124,83, 124,30, 121,12, 110,99, 55,56, 47,64, 34,48, 21,28, 19,82, 12,61.

## Ejemplo 22

Preparación de 2-(5-cloro-2-hidroxi-piridin-3-il)-5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3H-pirimidin-4-ona

30 El compuesto del enunciado se preparó siguiendo los procesos generales de los Ejemplos 4a-g, excepto sustituyendo feniletilamina por 3-fluoro-feniletilamina en la etapa 4c y éster 2-clorocarbonil-fenílico del ácido acético por cloruro del ácido de 2-acetoxi-5-cloronicotinoilo en la etapa 4f.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,45 (d,  $J=2,8$  Hz, 1H); 7,20 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,82 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 6,68 (d,  $J=7,6$  Hz, 1H); 6,62 (ddd,  $J=9,6$ , 3,6, 2,0 Hz, 1H); 4,12 (m ancho, 2H); 3,01 (t,  $J=6,4$  Hz, 2H); 2,65 (q,  $J=7,6$  Hz, 2H); 2,34 (s, 3H); 1,21 (t,  $J=7,6$  Hz, 3H); MS(m/z): 388,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 23

Preparación de 5-etil-2-(3-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3H-pirimidin-4-ona

35 El compuesto del enunciado se preparó siguiendo los procesos generales de los Ejemplos 4a-g, excepto sustituyendo fenetilamina por 3-fluoro-fenetilamina en la etapa 4c y éster 2-clorocarbonil-fenílico del ácido acético por éster 2-clorocarbonil-6-fluoro-fenílico del ácido acético en la etapa 4f. El rendimiento era del 65%, sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,09 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,78 (ddd, J=12,8, 7,6, 4,4, 1H), 6,69 (d, J=7,7, 1H), 6,57 (d, J=7,7, 1H), 6,46 (ddd, J=9,6, 3,6, 2,0, 1H), 4,03 (t, J=7,2, 2H), 2,79 (t, J=7,6, 2H), 2,52 (q, J=7,2, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,10 (t, J=7,2, 3H). MS(m/z): 371 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 24

5 Preparación de 5-etil-2-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3H-pirimidin-4-ona

El compuesto del enunciado se preparó siguiendo los procesos generales de los Ejemplos 4a-g, excepto sustituyendo fenetilamina por 3-fluoro-fenetilamina en la etapa 4c y éster 2-clorocarbonil-fenílico del ácido acético por éster 2-clorocarbonil-4-fluoro-fenílico del ácido acético en la etapa 4f. El rendimiento era del 77%, sólido blanco.

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,11 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,73 (dd, J=9,2, 4,4, 1H), 6,57 (m, 2H), 6,49 (dd, J=9,6, 1,6, 1H), 4,06 (t, J=7,6, 2H), 2,83 (t, J=7,2, 2H), 2,55 (q, J=7,2, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,11 (t, J=7,2, 3H). MS(m/z): 371 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 25

Preparación de 5-etil-2-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3H-pirimidin-4-ona

15 El compuesto del enunciado se preparó siguiendo los procesos generales de los Ejemplos 4a-g, excepto sustituyendo fenetilamina por 3-fluoro-fenetilamina en la etapa 4c y éster 2-clorocarbonil-fenílico del ácido acético por éster 2-clorocarbonil-3-fluoro-fenílico del ácido acético en la etapa 4f. El rendimiento era del 53%, sólido blanco.

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,12 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,68 (d, J=7,6, 1H), 6,61 (m, 2H), 6,53 (ddd, J=9,6, 3,6, 2,0, 1H), 4,05 (s ancho, 1H), 3,95 (s ancho, 1H), 2,90 (s ancho, 1H), 2,76 (s ancho, 1H), 2,57 (1, J=7,2, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,12 (t, J=7,6, 3H). MS(m/z): 371 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 26

Preparación de 2-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3H-pirimidin-4-ona

25 El compuesto del enunciado se preparó siguiendo los procesos generales de los Ejemplos 4a-g, excepto sustituyendo fenetilamina por 3-fluoro-fenetilamina en la etapa 4c y éster 2-clorocarbonil-fenílico del ácido acético por éster 4-cloro-2-clorocarbonil-fenílico del ácido acético en la etapa 4f. El rendimiento era del 79%, sólido blanco.

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,15 (m, 2H), 6,91 (ddd, J=10,8, 8,0, 1,6, 1H), 6,79 (d, J=2,4, 1H), 6,70 (d, J=8,8, 1H), 6,62 (d, J=7,6, 1H), 6,53 (ddd, J=9,6, 3,6, 2,0, 1H), 4,07 (t, J=7,6, 2H), 2,89 (t, J=7,2, 2H), 2,57 (q, J=7,6, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,14 (t, J=7,6, 3H). MS(m/z): 387 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 27

Preparación de 2-(5-bromo-2-hidroxi-fenil)-5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3H-pirimidin-4-ona

35 El compuesto del enunciado se preparó siguiendo los procesos generales de los Ejemplos 4a-g, excepto sustituyendo fenetilamina por 3-fluoro-fenetilamina en la etapa 4c y éster 2-clorocarbonil-fenílico del ácido acético por éster 4-bromo-2-clorocarbonil-fenílico del ácido acético en la etapa 4f. El rendimiento era del 68%, sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,27 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,64 (m, 2H), 6,54 (d, J=9,6, 1H), 4,05 (t, J=7,2, 2H); 2,89 (t, J=7,2, 2H), 2,57 (q, J=7,2, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,13 (t, J=7,6, 3H). MS(m/z): 431/433 (M+H)<sup>+</sup>.

40

## Ejemplo 28

Preparación de 5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-3-isopropil-fenil)-6-metil-3H-pirimidin-4-ona

45 El compuesto del enunciado se preparó siguiendo los procesos generales de los Ejemplos 4a-g, excepto sustituyendo fenetilamina por 3-fluoro-fenetilamina en la etapa 4c y éster 2-clorocarbonil-fenílico del ácido acético por éster 2-clorocarbonil-6-isopropil-fenílico del ácido acético en la etapa 4f. El rendimiento era del 56%, sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,26 (dd,  $J=7,6$ , 1,6, 1H), 7,14 (ddd,  $J=14$ , 8,0, 6,0, 1H), 7,05 (dd,  $J=7,6$ , 1,6, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,87 (d,  $J=7,6$ , 1H), 6,54 (ddd,  $J=9,6$ , 3,6, 2,0, 1H), 4,28 (t,  $J=7,6$ , 2H), 3,23 (m, 1H), 2,88 (t,  $J=7,2$ , 2H), 2,58 (q,  $J=7,6$ , 2H), 2,26 (s, 3H), 1,21 (d,  $J=6,8$ , 6H), 1,16 (t,  $J=7,2$ , 3H), MS(m/z): 395,4 (M+H) $^+$ .

5 Ejemplo 29

Preparación de 2-(3,5-dibromo-2-hidroxi-fenil)-5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3H-pirimidin-4-ona

10 El compuesto del enunciado se preparó siguiendo los procesos generales de los Ejemplos 4a-g, excepto sustituyendo fenetilamina por 3-fluoro-fenetilamina en la etapa 4c y éster 2-clorocarbonil-fenílico del ácido acético por éster 2,4-dibromo-6-clorocarbonil-6-fenílico del ácido acético en la etapa 4f. El rendimiento era del 62,5%, sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,59 (d,  $J=2,4$ , 1H), 7,14 (ddd,  $J=14$ , 8,0, 6,0, 1H), 6,91 (dd,  $J=8,0$ , 2,0, Hz), 6,72 (d,  $J=2,4$ , 1H), 6,54 (d,  $J=7,6$ , 1H), 6,49 (dd,  $J=9,6$ , 2,0, 1H), 4,00 (t,  $J=7,2$ , 2H), 2,86 (t,  $J=7,2$ , 2H), 2,53 (q,  $J=7,6$ , 2H), 2,15 (s, 3H), 1,12 (t,  $J=7,6$ , 3H). MS(m/z): 509/511/513 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 30

15 Preparación de 5-etil-2-(3-cloro-2-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3H-pirimidin-4-ona

El compuesto del enunciado se preparó siguiendo los procesos generales de los Ejemplos 4a-g, excepto sustituyendo fenetilamina por 3-fluoro-fenetilamina en la etapa 4c y éster 2-clorocarbonil-fenílico del ácido acético por éster 2-cloro-6-clorocarbonil-fenílico del ácido acético en la etapa 4f. El rendimiento era del 69%, sólido blanco.

20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,28 (dd,  $J=7,6$ , 1,6 Hz, 1H), 7,10 (ddd,  $J=14$ , 8,0, 6,4 Hz, 1H), 6,83 (m, 3H), 6,57 (d,  $J=7,6$  Hz, 1H); 6,47 (dd,  $J=9,6$ , 2,0 Hz, 1H); 4,05 (t,  $J=7,6$  Hz, 2H); 2,82 (t,  $J=7,6$  Hz, 2H), 2,54 (q,  $J=7,6$  Hz, 2H); 2,18 (s, 3H); 1,12 (t,  $J=7,6$  Hz, 3H). MS(m/z): 387 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 31

Preparación de 5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-3-metil-fenil)-6-metil-3H-pirimidin-4-ona

25 El compuesto del enunciado se preparó siguiendo los procesos generales de los Ejemplos 4a-g, excepto sustituyendo fenetilamina por 3-fluoro-fenetilamina en la etapa 4c y éster 2-clorocarbonil-fenílico del ácido acético por éster 2-clorocarbonil-6-metil-fenílico del ácido acético en la etapa 4f. El rendimiento era del 75,6%, sólido blanco.

30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,13 (m, 2H), 6,94 (dd,  $J=8,0$ , 1,6 Hz, 1H); 6,84 (m, 2H), 6,65 (d,  $J=7,6$  Hz, 1H); 6,52 (ddd,  $J=9,6$ , 3,6, 1,6 Hz, 1H); 4,22 (t,  $J=7,2$  Hz, 2H); 2,86 (t,  $J=7,6$  Hz, 2H); 2,57 (q,  $J=7,6$  Hz, 2H); 2,21 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); 1,15 (t,  $J=7,6$  Hz, 3H). MS(m/z): 367 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 32

Preparación de 2-(4-cloro-2-hidroxi-fenil)-5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3H-pirimidin-4-ona

35 El compuesto del enunciado se preparó siguiendo los procesos generales de los Ejemplos 4a-g, excepto sustituyendo fenetilamina por 3-fluoro-fenetilamina en la etapa 4c y éster 2-clorocarbonil-fenílico del ácido acético por éster 5-cloro-2-clorocarbonil-fenílico del ácido acético en la etapa 4f. El rendimiento era del 61%, sólido blanco.

40  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,17 (m, 1H), 6,97 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H); 6,90 (m, 2H); 6,81 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H); 6,67 (d,  $J=7,6$  Hz, 1H); 6,59 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H); 4,19 (t,  $J=7,2$  Hz, 2H); 2,90 (t,  $J=7,2$  Hz, 2H); 2,58 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H); 2,26 (s, 3H); 1,15 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H). MS(m/z): 387 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 33

Preparación de 5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-6-metil-3H-pirimidin-4-ona

45 El compuesto del enunciado se preparó siguiendo los procesos generales de los Ejemplos 4a-g, excepto sustituyendo fenetilamina por 3-fluoro-fenetilamina en la etapa 4c y éster 2-clorocarbonil-fenílico del ácido acético por éster 2-clorocarbonil-metoxi-fenílico del ácido acético en la etapa 4f. El rendimiento

era del 55%, sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,17 (m, 1H), 6,88 (m, 2H); 6,72 (d,  $J=7,64$  Hz, 1H); 6,62 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H); 6,47 (ddd,  $J=7,6, 2,4, 1,2$  Hz, 1H); 6,41 (d,  $J=1,6$  Hz, 1H); 4,25 (t,  $J=6$  Hz, 2H); 3,80 (s, 3H); 2,82 (t,  $J=7,2$  Hz, 2H); 2,56 (1,  $J=7,2$  Hz, 2H); 2,26 (s, 3H); 1,15 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H). MS(m/z): 383 (M+H) $^+$ .

- 5 La actividad biológica de los compuestos de fórmula (I) se demuestra mediante los siguientes ensayos:

**(I) Ensayo del inhibidor del receptor de calcio**

- 10 La actividad calcilítica se midió determinando la  $\text{Cl}_{50}$  del compuesto de ensayo para bloquear aumentos de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular inducidos  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular en células HEK 293 4.0-7 que expresan establemente el receptor de calcio humano. Las células HEK 293 4.0-7 se construyeron según se describe por Rogers *et al.*, *J. Bone Miner. Res.* **10** (Supl. 1) S483, (1995). Se indujeron aumentos de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular aumentando el  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular desde 1,0 a 1,3 mM. El  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular se midió utilizando fluo-3, un indicador de calcio fluorescente (Biotium).

El proceso era como sigue:

- 15 Se mantuvieron células en DMEM con FBS al 10% y 200  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de higromicina bajo 5% de  $\text{CO}_2$  a 37°C. A las 24 horas antes del análisis, las células se tripsinizaron y se extendieron en placas en el medio anterior a razón de 120.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos de caras negras, de fondo transparente, revestidas con colágeno I. Las placas se centrifugaron a 800 rpm durante 2 minutos y se incubaron bajo 5% de  $\text{CO}_2$  a 37°C durante una noche. Después, el medio se aspiró y a la placa se
- 20 añadieron 80  $\mu\text{L}$ /pocillo de fluo-3 6  $\mu\text{M}$  en tampón de ensayo. El tampón de ensayo contiene Na-Hepes 20 mM, pH 7,4, NaCl 126 mM, KCl 5 mM,  $\text{MgCl}_2$  1 mM,  $\text{CaCl}_2$  1 mM, 1 mg/mL de D-glucosa y 1 mg/mL de albúmina de suero bovino (BSA, fracción V, ICN).

- 25 Las placas con células que contenían la disolución fluo-3 se incubaron en la oscuridad, a la temperatura ambiente, durante 60 minutos. Después de la incubación, las placas se lavaron con una vez y después se volvieron a llenar con 160  $\mu\text{L}$ /pocillo de tampón de ensayo. Las mediciones de la fluorescencia se realizaron utilizando el sistema FLIRP (Molecular Devices), con un ajuste del láser de 0,8 W y una velocidad del obturador de la cámara CCD de 0,4 segundos. Se utilizó un protocolo de dos adiciones con una adición de 40  $\mu\text{L}$  de tampón o compuesto de ensayo 95 segundos antes de la adición de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular. El  $[\text{Ca}^{2+}]$  extracelular aumenta de 1,0 a 1,3 mM al añadir 50  $\mu\text{L}$  de  $\text{CaCl}_2$  2,5 mM en tampón
- 30 de ensayo.

- La actividad calcilítica se determinó por la capacidad de los compuestos de bloquear, de una manera dependiente de la concentración, los incrementos en la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular inducidos por los incrementos en  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular. Las señales de fluorescencia se midieron como la altura del pico de la respuesta y se normalizaron con la respuesta inducida por el  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular en
- 35 ausencia de compuesto de ensayo. Todos los compuestos fueron testados a 8 concentraciones por duplicado, siendo la concentración más elevada de 30  $\mu\text{M}$ .

- En general, aquellos compuestos con bajos valores  $\text{Cl}_{50}$  en el ensayo del inhibidor del receptor de calcio son compuestos más preferidos. Compuestos útiles en la presente invención tienen valores de  $\text{Cl}_{50}$  inferiores a 30  $\mu\text{M}$ . Variaciones en la solubilidad de los compuestos testados en el ensayo del
- 40 receptor de calcio pueden proporcionar valores  $\text{Cl}_{50}$  que subestiman las potencias verdaderas de estos análogos. Compuestos preferidos son aquellos que tienen una  $\text{Cl}_{50}$  de 10  $\mu\text{M}$  o menor, compuestos más preferidos tienen una  $\text{Cl}_{50}$  de 1  $\mu\text{M}$  o menor y compuestos máximamente preferidos tienen una  $\text{Cl}_{50}$  de 0,1  $\mu\text{M}$  o menor.

**(II) Ensayo de unión del receptor de calcio**

- 45 Se dejó que células HEK 293 4.0-7, transfectadas de forma estable con el receptor de calcio paratiroideo humano ("HuPCaR") se desarrollaran en matraces de cultivo de tejidos T180. La membrana del plasma se obtiene mediante homogeneización en un Polytron o en un homogeneizador tipo Dounce de vidrio en tampón (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, EDTA 1 mM,  $\text{MgCl}_2$  3 mM) en presencia de un coctel de inhibidores de proteasas que contiene leupeptina 1  $\mu\text{M}$ , pepstatina 0,04  $\mu\text{M}$  y PMSF 1 mM. La membrana
- 50 dividida en partes alícuotas se congeló instantáneamente y se almacenó a -80°C. El radioligando se radiomarcó con tritio hasta una actividad radioespecífica de 44 Ci/mmol y se dividió en partes alícuotas y

se almacenó en nitrógeno líquido para la estabilidad radioquímica.

Una mezcla de reacción típica, contiene compuesto tritiado (R,R)-N-4'-metoxi-t-3,3'-metil-1'-etilfenil-1-(1-naftil)etilamina o compuesto tritiado (R)-N-[2-hidroxi-3-(3-cloro-2-cianofenoxi)propil]-1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etilamina 2 nM y 4-10 µg de membrana en tampón de homogeneización que contiene gelatina al 0,1% y etanol al 10%, en un volumen de reacción de 0,5 mL. La incubación se lleva a cabo en tubos de polietileno 12 x 75 en un baño de agua helada. A cada uno de los tubos se añaden 25 µL de la muestra de ensayo en etanol al 100%, seguido de 400 µL de tampón de incubación frío y 25 µL de compuesto <sup>3</sup>H 40 nM en etanol al 100% para una concentración final de 2 nM. La reacción de unión se inicia mediante la adición de 50 µL de 80-200 µg/mL de membrana de HEK 293 4.0-7 en tampón de incubación y se deja incubar a 4°C durante 30 min. El tampón de lavado es Tris-HCl 50 mM que contiene PEI al 0,1%. La unión no específica se determina mediante la adición de un exceso de 100 veces de ligando homólogo no marcado, y constituye generalmente el 20% de la unión total. La reacción de unión se termina mediante filtración rápida sobre filtros GF/C pretratados con PEI al 1% utilizando un recolector Brandel. Los filtros se disponen en fluido de centelleo y se verifica la radiactividad mediante recuento por centelleo líquido.

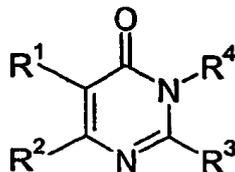
5-etil-3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(hidroxi-fenil)-6-metil-3H-pirimidin-4-ona (1 ó 3 µmol/kg) o vehículo se administró mediante inyección intravenosa a lo largo de aproximadamente 15 segundos a ratas Sprague-Dawley machos conscientes, normales con catéteres arteriales y venosos permanentes crónicos. Muestras de sangre arterial se recogieron a los 30 min e inmediatamente antes y los 1, 5, 10 y 30 min después del comienzo de la inyección para medir los niveles de hormona paratiroidea (PTH) y calcio ionizado (Ca<sup>2+</sup>) en el plasma. La PTH se midió utilizando un ELISA específico para PTH de rata (1-84) (Immutopics, San Clemente, CA). La inyección del compuesto del Ejemplo 9 inducía un incremento rápido, pero transitorio y relacionado con la dosis en los niveles de PTH en el plasma que eran máximos a 1 min después de la inyección. Los niveles de PTH en el plasma volvieron a los niveles de la dosis previa hacia 10 minutos después de la inyección (Figura 1). No existían cambios consistentes en los niveles de Ca<sup>2+</sup> en plasma durante este experimento (no mostrado).

La descripción anterior describe por completo la invención incluidas realizaciones preferidas de la misma. Modificaciones y mejoras de las realizaciones específicas descritas en esta memoria se encuentran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin una elaboración ulterior, se piensa que un experto en el sector puede, utilizando la descripción precedente, utilizar la presente invención a su mayor medida. Por lo tanto, los Ejemplos en esta memoria han de considerarse como meramente ilustrativos y de ningún modo una limitación del alcance de la presente invención.

Resultará obvio para los expertos en la técnica que se pueden realizar muchos cambios en los detalles de las realizaciones antes descritas sin apartarse de los principios fundamentales de la invención. Por lo tanto, el alcance de la presente invención debería determinarse únicamente por las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto que tiene la fórmula química



en donde

5  $R^1$  y  $R^2$  son, independientemente, uno de: H, halógeno, CN,  $CF_3$ , alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo y arilo; o  $R^1$  y  $R^2$  son juntos  $-(CH_2)_n-$ , y n es 5, 4 ó 3;

$R^3$  es un grupo arilo que puede tener 1 a 4 sustituyentes en el anillo de arilo, y cada uno de los sustituyentes es uno de: H, halógeno, CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , alquilo  $C_{1-4}$ ,  $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , OH,  $OC(O)-$ alquilo  $C_{1-4}$ ,  $OC(O)-$ alquil  $C_{1-4}$ -amino y  $OC(O)-$ alquil  $C_{1-4}-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$ ;

10  $R^4$  es  $-(CH_2)_n-R^5$ , en donde n es 1 ó 2 y  $R^5$  es un grupo arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, independientemente seleccionados de: H, halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ ;

en donde alqueno se refiere a un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono entre los átomos de carbono y que contiene 2 a 6 átomos de carbono unidos entre sí;

15 alquilo se refiere a un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, unido por enlaces sencillos carbono-carbono y que tiene 1 a 4 átomos de carbono unidos entre sí, el grupo hidrocarbonado del alquilo puede ser de cadena lineal o contener una o más ramificaciones, los sustituyentes alquilo y alqueno son independientemente uno de alquilo  $C_{1-4}$ , arilo no sustituido, o H,  $N_{H2}$ ,  $NH-$ alquilo  $C_{1-4}$  y  $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$ ;

20 cicloalq se refiere a un alquilo cíclico opcionalmente sustituido o un alqueno cíclico no aromático opcionalmente sustituido, e incluye estructuras monocíclicas y de múltiples anillos tales como bicíclicas y tricíclicas, el cicloalquilo tiene 3 a 15 átomos de carbono, los sustituyentes opcionales para cicloalq se seleccionan independientemente del grupo descrito antes para alqueno;

25 arilo se refiere a un grupo aromático opcionalmente sustituido con al menos un anillo que tiene un sistema de anillos conjugado o condensado, arilo incluye grupos arilo carbocíclico, arilo heterocíclico y biarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos; y

alcoxi se refiere a oxígeno unido a un alquilo no sustituido de 1 a 4 átomos de carbono de longitud;

y sales o complejos farmacéuticamente aceptables.

2.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^1$  y  $R^2$  son, independientemente uno de otro, hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$ .

30 3.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^1$  y  $R^2$  son juntos  $-(CH_2)_n-$  y en donde n es 4 ó 3.

4.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho alquilo  $C_{1-4}$ , es uno de: metilo, etilo e isopropilo.

5.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^1$  es uno de etilo e isopropilo.

35 6.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^2$  es metilo.

7.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde  $R^1$  y  $R^2$  son juntos  $-(CH_2)_4-$ .

8.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^3$  es fenilo, opcionalmente sustituido con uno de hidroxilo, o hidroxilo y flúor.

9.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>4</sup> comprende el grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup>;

en donde n es 1 ó 2;

y

5 R<sup>5</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halógenos.

10.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde n es 2 y dichos halógenos son uno de flúor y cloro.

11.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es al menos uno de:

- 1 0 2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3*H*-pirimidin-4-ona;
- 1 5 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;
- 2 0 5-etil-3-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-5-propil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5-isopropil-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5-isopropil-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(2-hidroxi-fenil)-5-metil-3-fenetil-6-trifluorometil-3*H*-pirimidin-4-ona;
- 2 5 2-(2-hidroxi-fenil)-3-fenetil-5,6,7,8-tetrahidro-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 5-ciclopropil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(2-hidroxi-fenil)-3-fenetil-3,5,6,7-tetrahidro-ciclopentapirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-3,5,6,7-tetrahidro-ciclopentapirimidin-4-ona;
- 3 0 5-etil-2-(2-metoxi-fenil)-6-metil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-5-isopropil-2-(2-metoxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(5-cloro-2-hidroxi-piridin-3-il)-5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-2-(3-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-2-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;
- 3 5 5-etil-2-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;

2-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(5-bromo-2-hidroxi-fenil)-5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-3-isopropil-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(3,5-dibromo-2-hidroxi-fenil)-5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5 5-etil-2-(3-cloro-2-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-3-metil-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(4-cloro-2-hidroxi-fenil)-5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona.

10 12.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es al menos uno de:

2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona;

15 3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;

20 5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-3-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-5-propil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5-isopropil-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5-isopropil-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;

25 2-(2-hidroxi-fenil)-5-metil-3-fenetil-6-trifluorometil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(2-hidroxi-fenil)-3-fenetil-5,6,7,8-tetrahidro-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 5-ciclopropil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(2-hidroxi-fenil)-3-fenetil-3,5,6,7-tetrahidro-ciclopentapirimidin-4-ona;

30 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-3,5,6,7-tetrahidro-ciclopentapirimidin-4-ona;  
 5-etil-2-(2-metoxi-fenil)-6-metil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(5-cloro-2-hidroxi-piridin-3-il)-5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-2-(3-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-2-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;

- 5-etil-2-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(5-bromo-2-hidroxi-piridin-3-il)-5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-3-isopropil-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(3,5-dibromo-2-hidroxi-fenil)-5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona; y  
 5 2-(4-cloro-2-hidroxi-fenil)-5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona.

13.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es al menos uno de:

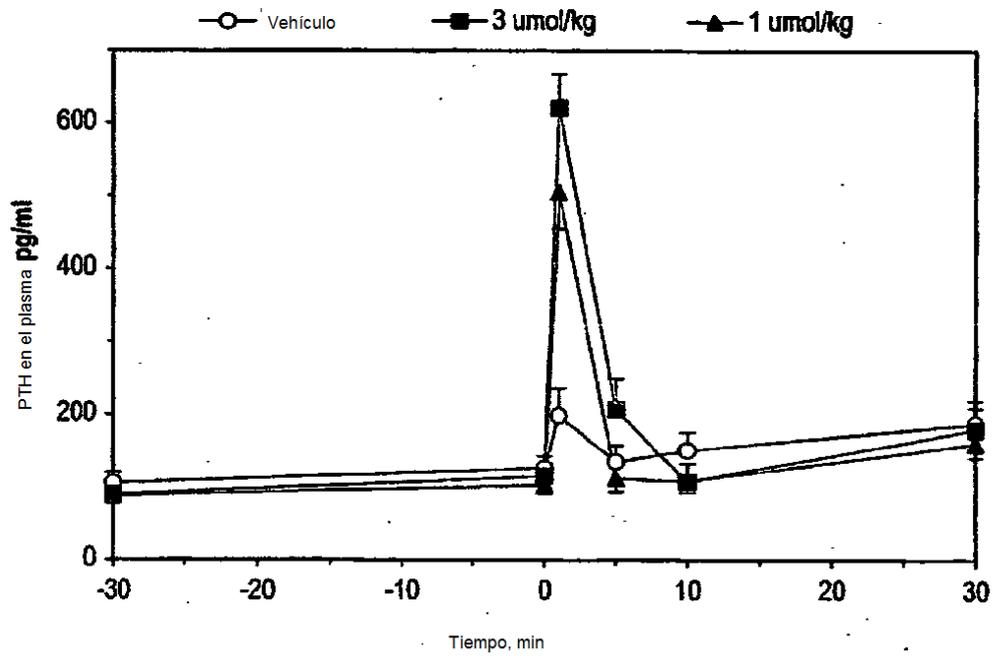
- 2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 1 0 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 1 5 5-etil-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-3-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-5-propil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2 0 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5-isopropil-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5-isopropil-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(2-hidroxi-fenil)-5-metil-3-fenetil-6-trifluorometil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(2-hidroxi-fenil)-3-fenetil-5,6,7,8-tetrahidro-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 2 5 5-ciclopropil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(2-hidroxi-fenil)-3-fenetil-3,5,6,7-tetrahidro-ciclopentapirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-3,5,6,7-tetrahidro-ciclopentapirimidin-4-ona;  
 5-etil-2-(3-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-2-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3 0 5-etil-2-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona; y  
 2-(4-cloro-2-hidroxi-fenil)-5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona.

14.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es al menos uno de:

- 2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3 5 3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3*H*-pirimidin-4-ona;

- 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6-dimetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3-fenetil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5 5-etil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-3-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-5-propil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5-isopropil-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5-isopropil-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 1 0 2-(2-hidroxi-fenil)-5-metil-3-fenetil-6-trifluorometil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(2-hidroxi-fenil)-3-fenetil-5,6,7,8-tetrahidro-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 5-ciclopropil-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 2-(2-hidroxi-fenil)-3-fenetil-3,5,6,7-tetrahidro-ciclopentapirimidin-4-ona;  
 1 5 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-3,5,6,7-tetrahidro-ciclopentapirimidin-4-ona;  
 5-etil-2-(3-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona;  
 5-etil-2-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona; y  
 5-etil-2-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona.
- 2 0 15.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es al menos uno de  
 5-etil-3-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona; y  
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-fenil)-6-metil-5-isopropil-3*H*-pirimidin-4-ona;
- 16.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 2 5 17.- Un compuesto según se define en las reivindicaciones 1-15 para uso en terapia.
- 18.- Un compuesto según se define en las reivindicaciones 1-15 para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en osteosarcoma, enfermedad periodontal, curación de fracturas, osteoartritis, enfermedad de Paget, malignidad hipercalcemia humoral y osteoporosis.
- 3 0 19.- Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la enfermedad o trastorno de los huesos o mineral es osteoporosis.

Efecto de la inyección i.v. en bolo de compuesto del Ejemplo 9 sobre los niveles de PTH en plasma en ratas normales



**Fig. 1**