



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0618900-8 A2**

(22) Data de Depósito: 21/11/2006
(43) Data da Publicação: 27/09/2011
(RPI 2125)



* B R P I 0 6 1 8 9 0 0 A 2 *

(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/513

(54) **Título:** COMPOSTOS CALCILÍTICOS

(30) **Prioridade Unionista:** 22/11/2005 US 60/738.731,
22/11/2005 US 60/739.067

(73) **Titular(es):** SmithKline Beecham Corporation

(72) **Inventor(es):** Dennis S. Yamashita, Hong Lin, Joshi M.
Ramanjulu, Juan I. Luengo, Robert Trout, Robert W. Marquis, Jr.,
Thomas Wen Fu Ku

(74) **Procurador(es):** NELLIE ANNE DANIEL SHORES

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006061150 de
21/11/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/062370de
31/05/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTOS CALCILÍTICOS. São fornecidos novos compostos calcilíticos, composições farmacêuticas, métodos de síntese e métodos de seus usos.

PI - 0618900-8
Ret - 020080094425
Data - 04/02/08

"COMPOSTOS CALCILÍTICOS"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere a novos compostos calcilíticos, às composições farmacêuticas contendo esses
5 compostos, aos processos para as suas preparações e seus usos como antagonistas do receptor de cálcio.

Em mamíferos, Ca^{2+} extracelular está sob o rígido controle homeostático e regula vários processos tais como a coagulação sanguínea, excitabilidade de nervo e músculo e a
10 própria formação óssea. Ca^{2+} extracelular inibe a secreção do hormônio paratireóide ("PTH") das células da parati-reóide, inibe a reabsorção óssea pelos osteoclastos e estimula a secreção da calcitonina das células C. As proteínas receptoras de cálcio capacitam certas células
15 especializadas a responder às alterações na concentração de Ca^{2+} extracelular.

PTH é o principal fator endócrino regulador da homeostase de Ca^{2+} no sangue e em fluidos extracelulares. PTH, pela ação nas células do rim e do osso, aumenta o nível
20 de Ca^{2+} no sangue. Esse aumento no Ca^{2+} extracelular, dessa forma, age como um sinal de retroalimentação negativo, diminuindo a secreção de PTH. A relação recíproca entre o Ca^{2+} extracelular e a secreção de PTH forma um importante mecanismo mantendo a homeostase do Ca^{2+} corpórea.

25 Ca^{2+} extracelular age diretamente nas células da paratireóide para regular a secreção de PTH. A existência de uma proteína de superfície de célula paratireóide, a qual detecta alterações no Ca^{2+} extracelular, foi confirmada. Ver

Brown et al., Nature 366:574, 1993. Nas células parati-reóides, essa proteína, o receptor de cálcio, age como um receptor para o Ca^{2+} extracelular, detecta alterações na concentração iônica do Ca^{2+} extracelular e inicia uma
5 resposta celular funcional, a secreção de PTH.

O Ca^{2+} extracelular influencia várias funções celulares, revistas em Nemeth et al., Cell Calcium 11:319, 1990. Por exemplo, o Ca^{2+} extracelular desempenha um papel nas células parafoliculares (células C) e da paratireóide.
10 Ver Nemeth, Cell Calcium 11:323, 1990. O papel do Ca^{2+} extracelular no osteoclastos ósseos também foi estudado. Ver Zaidi, Bioscience Reports 10:493, 1990.

Vários compostos são conhecidos por mimetizar os efeitos do Ca^{2+} extracelular numa molécula receptora de
15 cálcio. Calcilíticos são compostos capazes de inibir a atividade receptora do cálcio, causando dessa forma um decréscimo em uma ou mais atividades do receptor de cálcio evocadas pelo Ca^{2+} extracelular. Calcilíticos são úteis como moléculas chave na descoberta, desenvolvimento, projeto,
20 modificação e/ou construção de moduladores de cálcio úteis, os quais são ativos nos receptores de Ca^{2+} . Tais calcilíticos são úteis no tratamento de vários estados de doença caracterizados por níveis anormais de um ou mais compo-
25 nentes, por exemplo, polipeptídeos tais como hormônios, enzimas ou fatores de crescimento, a expressão e/ou secreção dos quais é regulada ou afetada pela atividade em um ou mais receptores de Ca^{2+} . Doenças ou distúrbios alvo para compostos

calcilíticos incluem doenças envolvendo a homeostase óssea e mineral anormal.

A homeostase de cálcio anormal é caracterizada por uma ou mais das seguintes atividades: um aumento ou 5 decréscimo anormal no cálcio do soro; um aumento ou decréscimo anormal na excreção urinária do cálcio; um aumento ou decréscimo anormal nos níveis de cálcio ósseos (por exemplo, conforme avaliado por medições de densidade mineral óssea); uma absorção anormal de cálcio da dieta; um 10 aumento ou decréscimo anormal na produção e/ou liberação de mensageiros os quais afetam os níveis de cálcio do soro tais como PTH ou calcitonina; e uma alteração anormal na resposta eliciada por mensageiros os quais afetam os níveis de cálcio do soro.

15 Dessa forma, antagonistas do receptor de cálcio oferecem uma abordagem única para a farmacoterapia das doenças associadas com a homeostase mineral ou óssea anormal, tais como hipoparatiroidismo, osteossarcoma, doença periodontal, cura de fratura, osteoartrite, artrite 20 reumatóide, doença de Paget, hipercalcemia humoral associada com malignidade e cicatrização de fratura e osteoporose.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção compreende novos antagonistas do receptor de cálcio representados pela Fórmula (I) e pela 25 Fórmula (II) aqui abaixo, formulações compreendendo os presentes compostos e seus usos como antagonistas do receptor de cálcio no tratamento de uma variedade de doenças associadas com a homeostase mineral ou óssea anormal

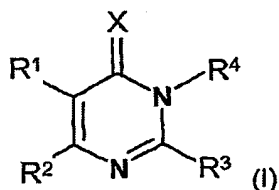
incluindo, porém sem se limitar, ao hipoparatiroidismo, osteossarcoma, doença periodontal, cicatrização de fratura, osteoartrite, artrite reumatóide, doença de Paget, hipercalcemia humoral associada com malignidade e cicatrização de
5 fratura e osteoporose.

A presente invenção ainda proporciona um método para antagonizar os receptores de cálcio num animal, incluindo humanos, o qual compreende a administração a um animal necessitado disso de uma quantidade eficaz de um
10 composto de Fórmula (I) ou (II), indicado aqui abaixo.

A presente invenção ainda proporciona um método para aumentar os níveis de paratireóide no soro num animal, incluindo humanos, o qual compreende a administração a um animal necessitado disso de uma quantidade eficaz de um
15 composto de Fórmula (I) ou (II), indicada aqui abaixo.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção envolve novos compostos de acordo com a fórmula (I) aqui abaixo:



em que:

20 X é O ou S;

R¹ e R² são, independentemente, selecionados do grupo consistindo de H, halogênio, CN, alquil C₁₋₁₀, alquenil C₂₋₆, cicloalquil, cicloalquilalquil C₁₋₆, aril, arilalquil C₁₋₆, heterociclil, heteroaril, (CR₁₀R₁₁)_xNR₅R₆, C(O)OR₅,

$C(O)NR_5R_6$, $NR_5C(O)R_6$, $(CR_{10}R_{11})_xOR_5$ e $NC(O)R_5$, opcionalmente substituídos, exceto por H, halogênio e CN, de uma a três vezes, independentemente, por halogênio, CN, alquil C_{1-4} , aril, heteroaril, $C(O)OR_{19}$, $O-(CR_{19}R_{20})_q-O$, $C(O)R_{19}$, CF_3 , OCF_3 ,
 5 NO_2 , $C(O)NR_{19}R_{20}$, $(CR_{10}R_{11})_z-OR_{19}$, $(CR_{10}R_{11})_zNR_{19}R_{20}$ e $(CR_{10}R_{11})_xS(O)_mR_{19}$;

ou R^1 e R^2 juntos formam um anel de 5 a 8 membros opcionalmente substituído, opcionalmente contendo de um a três heteroátomos selecionados de N, O e S, em que os
 10 substituintes opcionais são selecionados, independentemente em cada ocorrência, de uma a três vezes do grupo consistindo de halogênio, alquil C_{1-4} , $(CR_{10}R_{11})_z-S(O)_mR_5$, $(CR_{10}R_{11})_zOR_5$, $(CR_{10}R_{11})_zNR_5R_6$, $C(O)R_5$ e $C(O)OR_5$;

ou R^1 e R^2 juntos formam um anel heteroaril
 15 opcionalmente substituído, em que os substituintes opcionais são selecionados, independentemente em cada ocorrência de uma a três vezes do grupo consistindo de halogênio, alquil C_{1-4} , $(CR_{10}R_{11})_z-S(O)_mR_5$, $(CR_{10}R_{11})_zOR_5$, $(CR_{10}R_{11})_zNR_5R_6$, $C(O)R_5$ e $C(O)OR_5$;

20 ou quando R^1 é NR_5R_6 , R_5 e R_6 podem se unir para formar um anel de 5 a 7 membros, opcionalmente substituído por alquil C_{1-4} ou halogênio;

R_5 e R_6 representam independentemente, em cada ocorrência, H, alquil C_{1-4} , cicloalquil, cicloalquilalquil
 25 C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , heterociclil, heterociclilalquil C_{1-6} , aril, arilalquil C_{1-6} , heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-6} , em que cada porção, exceto H, é opcionalmente substituída,

independentemente, de uma a três vezes, por halogênio ou alquil C₁₋₄;

R₁₀ e R₁₁ representam, em cada ocorrência, independentemente, H ou alquil C₁₋₄;

5 R₁₉ e R₂₀ representam independentemente, em cada ocorrência, uma porção H, alquil C₁₋₄, cicloalquil, cicloalquilalquil C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, heterociclil, heterociclilalquil C₁₋₄, aril, arilalquil C₁₋₆, heteroaril ou heteroarilalquil C₁₋₆, em que cada porção, exceto H, pode ser
10 substituída, independentemente, de uma a três vezes, por halogênio ou alquil C₁₋₄;

R³ representa aril ou heteroaril, opcionalmente substituído, independentemente, de uma a três vezes, por alquil C₁₋₄, halogênio, CN ou CF₃;

15 R⁴ é selecionado do grupo consistindo de cicloalquilalquil C₁₋₄, heteroaril, heterociclil, aril, heteroarilalquil C₁₋₂, heterociclilalquil C₁₋₂, cicloalquilalquenil C₂, arilalquenil C₂, heteroarilalquenil C₂ e heterociclilalquenil C₂, em que cada porção é opcionalmente substituída,
20 independentemente, de uma a três vezes, por alquil C₁₋₄, F, CF₃ ou Cl;

m é 0, 1 ou 2;

x é 0, 1, 2 ou 3;

q é 1, 2 ou 3; e

25 z é 0, 1, 2, 3 ou 4;

ou um sal farmacologicamente aceitável seu.

Conforme aqui utilizado, "alquil" se refere a um grupo de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado

contendo de 1 a 10 átomos de carbono. Exemplos de tais grupos incluem metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, sec-butil, terc-butil, n-pentil, isopentil, neopentil ou hexil e semelhantes.

5 Conforme aqui utilizado, "cicloalquil" se refere a um anel hidrocarboneto monocíclico saturado de 3 a 7 átomos de carbono. Exemplos de tais grupos incluem ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, cicloexil, cicloeptil e semelhantes.

10 Conforme aqui utilizado, "heterociclil" se refere a um anel monocíclico de 4 a 8 membros de um anel bicíclico de 8 a 12 membros fundido, o qual pode estar saturado ou parcialmente insaturado contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio ou enxofre. Exemplos de
15 tais anéis monocíclicos incluem pirrolidinil, pirazolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiazolidinil e semelhantes. Exemplos de anéis bicíclicos heterociclil incluem indolinil, isoindolinil, benzopiraniil, tetraidrobenzazepinil, tetraidrobenzotienil, tetraidroisoquinolinil e
20 semelhantes.

Conforme aqui utilizado, "heterociclilalquil" se refere a um grupo "heterociclilalquil C₁₋₂", em que heterociclil e alquil C₁₋₂ são conforme aqui definido.

Conforme aqui utilizado, "alquil" se refere a um
25 anel de hidrocarboneto monocíclico C₆ ou bicíclico C₅₋₁₂ em que pelo menos um anel é aromático. Exemplos de tais grupos incluem fenil, naftil, indenil ou tetraidronaftil e semelhantes.

Conforme aqui utilizado, "arilalquil" se refere a um grupo arilalquil C_{1-6} em que aril e alquil C_{1-6} são conforme aqui definido.

Conforme aqui utilizado, "heteroaril" se refere a
5 um anel aromático monocíclico de 5 a 6 membros ou a um anel aromático bicíclico de 8 a 10 membros fundido contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e enxofre. Exemplos de tais anéis aromáticos monocíclicos incluem tienil, furil, furazanil, pirrolil, tiazolil,
10 isoxazolil, tiadiazolil, piranil, pirazolil, pirimidil, piridazinil, pirazinil, piridil, e semelhantes. Exemplos de tais anéis aromáticos fundidos incluem isoquinolinil, quinazolinil, quinoxalinil, indolil, isoindolil, indazolil, benzofuranil, isobenzofuranil, benzotienil, benzoxazolil,
15 benzotiazolil, benzoisotiazolil, e semelhantes.

Conforme aqui utilizado, "heteroarilalquil" se refere a um grupo alquil C_{1-2} em que heteroaril e alquil C_{1-2} são conforme aqui definidos.

Conforme aqui utilizado, "alquenil" se refere a um
20 grupo de hidrocarboneto linear ou ramificado contendo uma ou mais duplas ligações carbono-carbono com de 2 a 6 átomos de carbono. Exemplos de tais grupos incluem etenil, propenil, butenil, pentenil, ou hexenil e semelhantes.

Conforme aqui utilizado, "alcóxi" se refere a um
25 grupo alquil $-O-C_{1-4}$, em que alquil C_{1-4} é conforme aqui definido. Exemplos de tais grupos incluem metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, pentóxi ou hexóxi e semelhantes.

Conforme aqui utilizado, "halogênio" ou "halo" se refere ao F, C, Br ou I.

Conforme aqui utilizado, "opcionalmente substituído", a não ser que especificamente definido, significa substituído, independentemente em cada ocorrência, de uma a
5 três vezes por tais grupos como halogênio, CN, alquil C₁₋₄, alquenil C₂₋₄, cicloalquil C₁₋₆, heterociclil, aril, heteroaril, CO(O)R₅, O-(CH₂)_n-O, C(O)R₅, CF₃, OCF₃, NO₂, C(O)NH₅R₆, (CR₁₀R₁₁)_z-OR₅, (CR₁₀R₁₁)_zNR₅R₆ e (CR₁₀R₁₁)_zS(O)_mR₅, de
10 forma que os substituintes opcionais podem ser adicionalmente substituídos, exceto por halogênio e CN, de uma a três vezes, independentemente, por halogênio ou alquil C₁₋₄.

Conforme aqui utilizado, R₅ e R₆ representam,
15 independentemente em cada ocorrência, uma porção H, alquil C₁₋₃, cicloalquil, cicloalquilalquil C₁₋₃, alquenil C₂, heterociclil, heterociclilalquil C₁₋₄, aril, arilalquil C₁₋₃, heteroaril ou heteroarilalquil C₁₋₃, em que cada porção, exceto por H, é opcionalmente substituída, independentemente,
20 mente, de uma a três vezes, por halogênio ou alquil C₁₋₃.

Conforme aqui utilizado, R₁₀ e R₁₁ representam, em cada ocorrência independentemente, H ou alquil C₁₋₄.

Conforme aqui utilizado, m' é 0, 1 ou 2.

Conforme aqui utilizado, n' é 1, 2 ou 3.

25 Conforme aqui utilizado, z' é 0, 1, 2 ou 3.

Adequadamente, X é O ou S.

Preferivelmente, X é O.

Adequadamente, R^1 e R^2 são, independentemente, selecionados do grupo consistindo de H, halogênio, CN, alquil C_{1-10} , alquenil C_{2-6} , cicloalquil, cicloalquilalquil C_{1-6} , aril, arilalquil C_{1-6} , heterociclil, heteroaril, 5 $(CR_{10}R_{11})_xNR_5R_6$, $C(O)OR_5$, $C(O)NR_5R_6$, $NR_5C(O)R_6$, $(CR_{10}R_{11})_xOR_5$ e $NC(O)R_5$, opcionalmente substituídos, exceto por H, halogênio e CN, de uma a três vezes, independentemente, por halogênio, CN, alquil C_{1-4} , aril, heteroaril, $C(O)OR_{19}$, $O-(CR_{19}R_{20})_q-O$, $C(O)R_{19}$, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , $C(O)NR_{19}R_{20}$, $(CR_{10}R_{11})_zOR_{19}$, 10 $(CR_{10}R_{11})_zNR_{19}R_{20}$ e $(CR_{10}R_{11})_xS(O)_mR_{19}$.

Numa modalidade, R^1 e R^2 são, independentemente, selecionados do grupo consistindo de H, halogênio, CN, alquil C_{1-10} , alquenil C_{2-6} , cicloalquil C_{1-4} , cicloalquilalquil C_{1-3} , aril, arilalquil C_{1-3} , heterociclil, 15 heteroaril, $(CR_{10}R_{11})_xNR_5R_6$, NH_2 , $C(O)OR_5$, $NR_5C(O)$ alquil C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} e $(CR_{10}R_{11})_xOR_5$, opcionalmente substituído, de uma a três vezes, exceto por H, halogênio e CN, independentemente, por halogênio, CN, alquil C_{1-2} , aril, heteroaril, $C(O)OR_{19}$, $-O-(CH_2)_q-O$, $C(O)R_{19}$, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , $C(O)NR_{19}R_{20}$, 20 $(CH_2)_xOR_{19}$, $(CH_2)_xNR_{19}R_{20}$ e $(CR_{10}R_{11})_xS(O)_mR_{19}$, de forma que os substituintes opcionais, exceto para halogênio e CN, podem ser ainda substituídos, uma ou duas vezes, independentemente, por halogênio ou alquil C_{1-2} .

Em outra modalidade, R^1 e R^2 são, independentemente, 25 selecionados do grupo consistindo de H, halogênio, CN, alquenil C_{2-3} , $C(O)OH$, fenetil, pirrolidinil, N-propil, $NHC(O)$ alquil C_{1-3} e $C(O)CH_3$.

Em outra modalidade, R^1 e R^2 são, independentemente, selecionados do grupo consistindo de um alquil C_{1-6} , cicloalquil C_{3-5} e cicloalquil C_{3-4} -alquil C_{1-2} , em que cada porção é opcionalmente substituída, independentemente, de
5 uma a três vezes, por alquil C_{1-2} ou halogênio.

Em outra modalidade, R^1 e R^2 representam, independentemente, fenil, opcionalmente substituído, independentemente, de uma a três vezes, por um substituinte opcional selecionado do grupo consistindo de F, OH, metil,
10 CN, OCF_3 , CF_3 , HH_2 , CH_2OH , N-dimetil, etóxi, fenil, NO_2 , metilsulfonyl, isopropóxi e CH_2N -alquil C_{1-2} .

Em outra modalidade, R^1 e R^2 representam, independentemente, piperidinil, opcionalmente substituído por alquil C_{1-3} .

15 Em outra modalidade, R^1 e R^2 representam, independentemente, uma porção amino, opcionalmente substituída por alquil C_{1-4} .

Em outra modalidade, R^1 e R^2 representam, independentemente, uma porção éter, substituída por alquil C_{1-3} ou
20 benzil.

Em outra modalidade, R^1 e R^2 representam, independentemente, uma porção heteroaril selecionada do grupo consistindo de furil, pirizil, piridil, indanil, tienil, pirrolil e tiazolil, em que a porção heteroaril é
25 opcionalmente substituída, independentemente uma ou duas vezes, por um substituinte selecionado do grupo consistindo de metil, cloro, CH_2NH_2 , CN, CH_2OH , fenil, CH_2NHCH_3 e 1,3,4-oxadiazolil.

Em outra modalidade, R^1 e R^2 representam, independentemente, uma porção bicíclica heterociclil selecionada do grupo consistindo de quinolinil, tetraidroquinolinil, metiltetraidroquinolinil, diidrobenzodioxinil, 3-benzotiofenil, benzodioxolil, benzotienil, benzotiofenil, benzofuranil, indolil, e tiazolil, em que a porção bicíclica pode ser opcionalmente substituída, independentemente, de uma a três vezes, por um substituinte selecionado do grupo consistindo de metil, fenil, cloro e tiazolil.

Em outra modalidade, R^1 e R^2 são selecionados, independentemente do grupo consistindo de hidrogênio, I, Cl, Br, F, CN, metil, etil, isobutil, propil, butil, isopropil, hexil, 2-metilbutil, 3-metilbutil, 2-hidroxietyl, 2-metil-2-propenil, 2-metil-1-propenil, 1-propenil, ciclopentil, ciclopropil, ciclobutyletil, ciclobutilmetil, ciclopropilmetil, fenil, 2,4-difluorfenil, 3,4-difluorfenil, 4-fluorfenil, 2-fluorfenil, 3-fluorfenil, 3-metilfenil, 4-hidroxifenil, 2-cianofenil, 4-cianofenil, 4-trifluorometilfenil, 3-hidroximetilfenil, 3-hidroxifenil, 4-N,N-dimetilfenil, 4-etoxifenil, 4-bifenil, 4-isopropoxifenil, 5-metilsulfonilfenil, 3-etoxifenil, 2-etoxifenil, 3-cianofenil, 4-trifluormetoxifenil, 3-trifluormetoxifenil, 3-dimetilaminometilfenil, 3-N,N-dimetilbenzamidil, 4-t-butilfenil, 4-isopropilfenil, 3-N,N-dimetilmetilfenil, 3-nitrofenil, ácido carboxílico, pirrolidinil, morfolinil, azetidil, fenpropil, fenetil, 3,4-diclorofenetil, etilamino, metiletilisobutilamino, dietilamino, dimetilamino, 2,2-dimetilpropanamida, NH_2 , N-N-dimetilamino, anilina, N-

propil, éter metilmetílico, éter benziletílico, éter metiletílico, éter etílico, éter isopropílico, N,2-dimetilpropanamida, 2-metilpropanamida, pirazinil, 3-piridil, 2-furil, 3-furil, 2-indanil, 3-metil-2-tienil, 4-metil-2-tienil, 5-metil-2-tienil, 3-tienil, 2-tienil, 5-cloro-2-tienil, 2-pirrolil, 1-metil-2-pirrolil, 5-metil-3-tienil, 5-metilamino-2-tienil, 5-hidroximetil-2-tienil, 4,5-dimetil-2-tienil, 5-ciano-2-tienil, 5-fenil-2-tienil, 2-metil-1,3-tiazol-5-il, 1,3-tiazol-2-il, 5-acetil-2-tienil, 4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il, 4-metil-1,3-tiazol-2-il, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il, quinolinil, 1,2,3,4-tetraidroquinolinil, 1,2,3,4-metiltetraidroquinolinil, 2,3-diidro-1,4-benzodioxinil, 3-benzotiofenil, 1,3-benzodioxol-5-il, 4-benzotienil, 2-benzofuranil, 4,5,6,7-tetraidrobenzotienil, 1-metilindol-5-il, 5-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il), 5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il, 2-benzotiofenil, 1-metilindol-2-il e 5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-tienil.

Em outra modalidade, R^1 é selecionado do grupo consistindo de isobutil, etil, fenil, furanil, quinolinil, halogênio, tetraidroquinolinil, pirrolidinil, tiofenil, morfolinil, ciclopentil, isopropil, amino, pirazinil, indolil, tiazolil, piperidinil, N-acil, benzotiofenil e benzotiazolil, todas as referidas porções podendo ser opcionalmente substituídas, independentemente, de uma a três vezes, por alquil C_{1-4} ou halogênio.

Preferivelmente, R^1 é selecionado do grupo consistindo de isobutil, fenil, tiazolil e tienil, opcionalmente substituídos por metil.

em outra modalidade, R^2 é selecionado do grupo consistindo de metil, metoximetil, piperidinil, etil, metoxietil, benziloxietil, fenil, pirrolidinil, amino, alquilamino, propil, fenetil, fenpropil, butil, isobutil, 5 ciclobutiletil, 3-metilbutil, dimetilaminometil, piperidinilmetil e alquilaminometil, todas as referidas porções podendo ser opcionalmente substituídas, independentemente, de uma a três vezes, por alquil C_{1-4} ou halogênio.

Preferivelmente, R^2 é metil, etil ou propil.

10 Mais preferivelmente, R^2 é metil.

Adequadamente, R^1 e R^2 juntos formam um anel de 5 a 8 membros opcionalmente substituído, opcionalmente contendo de um a três heteroátomos selecionados de N, O e S, em que os substituintes opcionais são selecionados, independentemente em cada ocorrência, de uma a três vezes, do grupo 15 consistindo de halogênio, alquil C_{1-4} , $(CR_{10}R_{11})_zS(O)_mR_5$, $(CR_{10}R_{11})_zOR_5$, $(CR_{10}R_{11})_zNR_5R_6$, $C(O)R_5$ e $C(O)OR_5$.

Adequadamente, R^1 e R^2 juntos formam um anel heteroaril opcionalmente substituído, em que os substituintes 20 opcionais são selecionados, independentemente em cada ocorrência, de uma a três vezes, do grupo consistindo de halogênio, alquil C_{1-4} , $(CR_{10}R_{11})_zS(O)_mR_5$, $(CR_{10}R_{11})_zOR_5$, $(CR_{10}R_{11})_zNR_5R_6$, $C(O)R_5$ e $C(O)OR_5$.

Adequadamente, quando R^1 é NR_5R_6 , R_5 e R_6 se unem 25 para formar um anel de 5 a 7 membros, opcionalmente substituído por alquil C_{1-4} ou halogênio.

Numa modalidade, R^1 e R^2 se combinam para formar, juntamente com o anel adjacente, uma porção selecionada do

grupo consistindo de pirimidinonil, quinazolinil, pirri-
 dolpirimidinocarboxilil, pirimidoazepinil, cicloctapirimi-
 dinonil, tetraidropirrolpirimidinocarboxilil e pirrazolopi-
 rimidinonil, opcionalmente substituído, independentemente,
 5 uma ou duas vezes, por um substituinte selecionado do grupo
 consistindo de metil, etil, benzil, acetil, metilsulfonil,
 $\text{COCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ e $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$.

Em outra modalidade, R^1 e R^2 se combinam para
 formar, juntamente com o anel adjacente, uma porção
 10 selecionada do grupo consistindo de azepinil, cicloexil,
 cicloeptil, tetraidroxepinil, tetraidropiridinil, tetraidro-
 pirrolidinil, pirazolil e cicloctil, todas as referidas
 porções podendo ser opcionalmente substituídas, de uma a
 três vezes, por alquil C_{1-4} ou halogênio.

Em outra modalidade, R^1 e R^2 se combinam para
 formar, juntamente com o anel adjacente, uma porção
 selecionada do grupo consistindo de 6-fenilmetil-5,6,7,8-
 tetraidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-onil, 5,6,7,8-tetrai-
 dro-4(3H)-quinazolinonil, 6,6-dimetil-4a,5,6,7,8,8a-hexaidro
 20 -4(3H)-quinazolinonil, 3,5,6,7,8,9-hexaidrocicloeptapirimi-
 din-4-onil, etil-3,5,7,8-tetraidropiridolpirimidino-6-carbo-
 xilil, 3,5,6,7,8,9-hexaidropirimido-4,5-azepin-4-onil, 7-
 benzil-3,5,6,7,8,9-hexaidropirimido-4,5-azepin-4-onil, 7-
 acetil-3,5,6,7,8,9-hexaidropirimido-4,5-azepino-4-onil, 7-
 25 metilsulfonil-3,5,6,7,8,9-hexaidropirimido-4,5-azepin-4-onil,
 6(3-metilbutanoil)-5,6,7,8-tetraidropirimido-4-onil, 3-metil-
 butiril-3,5,7,8-tetraidropiridopirimidino-6-carboxilil, 5,6,
 7,8-tetraidropiridopirimidin-4(3H)-onil, 5-metil-5,6,7,8-

tetraidropiridopirimidin-4(3H)-onil, 5-etil-5,6,7,8-tetraidropiridopirimidin-4(3H)-onil, 1,1-dimetiletil-3,4,5,7-tetraidropirrolopirimidino-6-carboxilato, 1-metil-1,5-diidro-4-pirrazolopirimidin-4(3H)-onil e 5,6,7,8,9,10-hexaidrociclooctapirimidin-4(3H)-onil.

Preferivelmente, quando R^1 e R^2 formam um anel, o anel é cicloexil ou dimetilcicloexil.

Adequadamente, R^3 representa aril ou heteroaril, opcionalmente substituído, independentemente, de uma a três vezes, por alquil C_{1-4} , halogênio, CN ou CF_3 .

Numa modalidade, R^3 representa uma porção aril ou heteroaril, opcionalmente substituída, independentemente, de uma a três vezes, por um substituinte selecionado de F, OH e Cl.

Em outra modalidade, R^3 é selecionado do grupo consistindo de fenil, pirrolil, tienil, pirridolil, furanil, imidazolil e furil, opcionalmente substituído, independentemente uma ou duas vezes, com um substituinte selecionado do grupo consistindo de OH, F, metóxi e OCH_2 fenil.

Em outra modalidade, R^3 é selecionado do grupo consistindo de 2-hidróxi-4-fluorfenil, 2-hidróxi-3-fluorfenil, 3-hidróxi-2-fluorfenil, 2-hidroxifenil, 3-hidroxifenil, 2,3-diidroxifenil, 2-fluorfenil, 2-hidróxi-3-fluorfenil, 2-metoxifenil, 3-flúor-2(fenilmetil)oxifenil, 2-pirrolil, 2-tienil, 2-pirridolil, 2-furanil, 2-imidazolil, 2-furil e tienil.

Adequadamente, R^4 é selecionado do grupo consistindo de cicloalquilalquil C_{1-4} , heteroaril, heterociclil,

5 aril, heteroarilalquil C_{1-2} , heterocicliclilalquil C_{1-2} , cicloalquilalquenil C_2 , arilalquenil C_2 , heteroarilalquenil C_2 e heterocicliclilalquenil C_2 , em que cada porção é opcionalmente substituída, independentemente, de uma a três vezes, por alquil C_{1-4} , F, CF_3 ou Cl;

10 Numa modalidade, R^4 é selecionado do grupo consistindo de fenilalquil C_{1-2} , cicloexilalquil C_{1-2} , ciclo-pentilalquil C_{1-2} , tienilalquil C_{1-2} , piranilalquil C_{1-2} , indenilalquil C_{1-2} e piperidinilalquil C_{1-2} , opcionalmente substituído, independentemente uma ou duas vezes, por F, CF_3 e Cl.

15 Em outra modalidade, R^4 é selecionado do grupo consistindo de fenilalquenil C_2 , cicloexilalquenil C_2 , ciclopentilalquenil C_2 , tienilalquenil C_2 , piranilalquenil C_2 , indenilalquenil C_2 e indenilalquenil C_2 .

20 Em outra modalidade, R^4 é selecionado do grupo consistindo de 3-fluorfenilalquil C_{1-2} , fenilalquil C_{1-2} , 2-fluorfenilalquil C_{1-2} , 3-trifluormetilfenilalquil C_{1-2} , 2-clorofenilalquil C_{1-2} , ciclopentilalquil C_{1-2} , cicloexilalquil C_{1-2} , 2-tienilalquil C_{1-2} , 3-tienilalquil C_{1-2} , piranilalquil C_{1-2} , indenilalquil C_{1-2} e piperidinilalquil C_{1-2} .

25 Preferivelmente, R^4 é selecionado do grupo consistindo de fenetil, 3-fluorfenetil, 4-fluorfenetil, 2-fluorfenetil, 2-tieniletil, feniletil, diidroindenil, cicloexiletil, 3-clorofenetil, 3-trifluormetilfenetil, ciclopentiletil e tetraidropiraniletil.

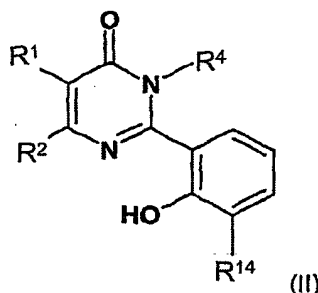
Mais preferivelmente, R^4 é fenetil, opcionalmente substituído uma ou duas vezes, independentemente, por F.

Adequadamente, R_{10} e R_{11} representam, independentemente, hidrogênio ou alquil C_{1-4} .

Numa modalidade, $O-(CR_5R_6)_q-O$ representa 1,3-benzodioxinil ou 1,4-benzodioxinil.

5 Em outra modalidade, q é 2 ou 3.

Uma modalidade alternativa da presente invenção envolve um composto de acordo com a fórmula (II) aqui abaixo:



em que:

10 R^1 e R^2 são, independentemente, selecionados do grupo consistindo de H, halogênio, alquil C_{1-8} , aril, heterociclil e heteroaril, opcionalmente substituídos, exceto por H e halogênio, de uma a três vezes, independentemente, por halogênio, CN, alquil C_{1-4} , aril, heteroaril, $-O-(CH_2)_n-$
 15 O, CF_3 e OCF_3 ;

ou R^1 e R^2 juntos formam um anel de 5 a 8 membros, opcionalmente contendo de um a três heteroátomos selecionados de N, O e S, opcionalmente substituídos, independentemente, uma vez ou duas vezes, por metil;

20 R^{14} representa F ou H;

R^4 representa arilalquil C_{1-2} , opcionalmente substituído, independentemente, de uma a três vezes, por F, CF_3 ou Cl; e

n é 1, 2 ou 3;

5 ou um sal farmacêuticamente aceitável seu.

A não ser que seja especificado de outra forma, todas as definições pertencendo à fórmula (I) são aplicáveis à fórmula (II).

Adequadamente R^1 e R^2 são, independentemente, selecionados do grupo consistindo de H, halogênio, alquil C_{1-8} , aril, heterociclil e heteroaril, opcionalmente substituídos, exceto por H e halogênio, de uma a três vezes, independentemente, por halogênio, CN, alquil C_{1-4} , aril, heteroaril, $-O-(CH_2)_n-O$, CF_3 e OCF_3 .

15 Numa modalidade, R^1 é selecionado do grupo consistindo de alquil C_{1-4} , halogênio, diidrobenzodióxi, N-pirrolil, benzotienil e benzotiazolil.

Em outra modalidade, R^1 representa fenil, opcionalmente substituído, independentemente, uma ou duas vezes, por F, Cl e CN.

Em outra modalidade, R^1 representa tienil, opcionalmente substituído, independentemente, uma ou duas vezes, por F, metil ou CN.

Em outra modalidade, R^1 representa tiazolil, 25 opcionalmente substituído por metil.

Preferivelmente, R^1 é selecionado do grupo consistindo de cloro, propil, isobutil, 2-tienil, 5-metil-2-tienil, 3-ciano-2-tienil, 4-metil-2-tienil, 3-ciano-2-

tienil, 2-cianofenil, 3-cianofenil, 3,5-difluorfenil, diidrobenzodioxil, benzotienil, benzotiazolil, 2-metil-tiazolil, N-pirrolil e 2-metiltiazolil.

Mais preferivelmente, R¹ é selecionado do grupo
5 consistindo de isobutil, tienil, 4-metil-2-tienil, fenil e tiazolil.

Adequadamente, R¹ e R² juntos formam um anel de 5 a
8 membros, opcionalmente contendo de um a três heteroátomos
selecionados de N, O e S, opcionalmente substituídos,
10 independentemente, uma ou duas vezes, por metil.

Preferivelmente, quando R¹ e R² formam um anel, o
anel é selecionado do grupo consistindo de cicloexil e
dimetilcicloexil.

Preferivelmente R² é metil, etil ou propil.

15 Mais preferivelmente, R² é metil.

Adequadamente, R¹⁴ representa F ou H.

Preferivelmente, R¹⁴ é F.

Adequadamente, R⁴ representa arilalquil C₁₋₂,
opcionalmente substituído, independentemente, de uma a três
20 vezes, por F, CF₃ ou Cl.

Preferivelmente, R⁴ é fenetil, opcionalmente subs-
tituído por F.

Mais preferivelmente, R⁴ é 3-fluorfenetil.

Adequadamente, n é 1, 2 ou 3.

25 Preferivelmente, n é 1 ou 2.

Compostos preferidos da presente invenção incluem,
porém não estão limitados, a:

2-(2-flúor-3-hidroxfenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-hidroxfenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5 2-(2,3-diidroxfenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-2-(1H-pirrol-2-il)-4(3H)-pirimidinona;

10 6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-2-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona;

6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-2-(2-piridinil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-furanil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

15 2-(1H-imidazol-2-il)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-etil-2-(2-flúor-3-hidroxfenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-metil-4(3H)-pirimidinona;

20 5-etil-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-metil-2-(1H-pirrol-2-il)-4(3H)-pirimidinona;

5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-bromo-2-(3-flúor-2-hidroxfenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

25 2-(3-flúor-2-hidroxfenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(6-quinolinil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxfenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(1,2,3,4-tetraidro-6-quinolinil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(1-metil-1,2,
3,4-tetraidro-6-quinolinil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-5-(2-furanil)-6-metil-3
5 -(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-fenil-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(1-pirrolidinil)-4(3H)-pirimidinona;

10 5-(5-cloro-2-tienil)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-bromo-6-metil-3-(2-feniletíl)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletíl)-6-(1-piperidinilmetil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-{[metil(2-metilpropil)amino]metil}-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-[(1-metiletíl)óxi]-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

20 5-(2-furanil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(4-morfolinil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

25 5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-(1-piperidinil)-4(3H)-pirimidinona;

Ácido 5-etil-1-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-[2-(metilóxi)fenil]-6-oxo-1,6-diidro-4-pirimidinocarboxílico;

5-etil-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-[(E)-2-feniletetil]-4(3H)-pirimidinona;

5 2-(3,6-diflúor-2-hidroxifenil)-5-etil-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-metil-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-propil-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona;

10 2-(2-hidroxifenil)-5,5-dimetil-3-[2-(2-tienil)etil]-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;

3-[2-(2-fluorfenil)etil]-2-(2-hidroxifenil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;

2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletetil)-3,5,6,7,8,9-hexaidro-4H-cicloep[et]a[d]pirimidin-4-ona;

15 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-(2-feniletetil)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;

5-ciclopentil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletetil)-4(3H)-pirimidinona;

20 5-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-metil-3-(2-feniletetil)-2-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-[(metilóxi)metil]-3-(2-feniletetil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-[(metilóxi)metil]-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletetil)-4(3H)-pirimidinona;

25 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-5-(2-hidroxietil)-6-metil-3-(2-feniletetil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-Flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletetil)-5-propil-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxfenil)-6-metil-5-fenil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinotíona;

2-(3-flúor-2-hidroxfenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinotíona;

5 3-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)-2-(2-hidroxfenil)-6-metil-5-(1-metiletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5,6-dietyl-2-(3-flúor-2-hidroxfenil)-3-[2-(2-fluorfenil)etyl]-4(3H)-pirimidinona;

10 6-(2-cicloexiletíl)-5-etyl-2-(3-flúor-2-hidroxfenil)-3-[2-(2-fluorfenil)etyl]-4(3H)-pirimidinona;

6-[2-(3,4-diclorofenil)etyl]-5-etyl-2-(3-flúor-2-hidroxfenil)-3-[2-(2-fluorfenil)etyl]-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxfenil)-3-[2-(2-fluorfenil)etyl]-6-metil-5-(2-metilpropil)-4(3H)-pirimidinona;

15 2-(3-flúor-2-hidroxfenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-[2-(2-tienil)etyl]-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxfenil)-3-[2-(4-fluorfenil)etyl]-6-metil-5-(2-metilpropil)-4(3H)-pirimidinona;

20 2-(3-flúor-2-hidroxfenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etyl]-6-metil-5-(2-metilpropil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxfenil)-7-metil-3-(2-feniletíl)-3,5,6,7,8,9-hexaidro-4H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ona;

7-acetyl-2-(2-hidroxfenil)-3-(2-feniletíl)-3,5,6,7,8,9-hexaidro-4H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ona;

25 2-(2-hidroxfenil)-7-(metilsulfonil)-3-(2-feniletíl)-3,5,6,7,8,9-hexaidro-4H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ona;

5-bromo-2-(2-hidroxfenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-5-iodo-6-metil-3-(2-feniletil)-
4(3H)-pirimidinona;

5-cloro-3-(2-cicloexiletal)-2-(2-hidroxifenil)-6-
metil-4(3H)-pirimidinona;

5 5-cloro-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-[2-(2-tienil)
etil]-4(3H)-pirimidinona;

5-cloro-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletal)
-4(3H)-pirimidinona;

10 5-bromo-2-(3-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletal)
-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-hidroxifenil)-6-metil-5-fenil-3-(2-feniletal)
-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(fenilamino)-3-(2-fe-
niletal)-4(3H)-pirimidinona;

15 5-(1-azetidinal)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil
-3-(2-feniletal)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletal)
-5-(propilamino)-4(3H)-pirimidinona;

20 2-(2-flúor-3-hidroxifenil)-6-metil-5-fenil-3-(2-
feniletal)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletal)-5-(3-
tienil)-4(3H)-pirimidinona;

5-(3-furanil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-fe-
niletal)-4(3H)-pirimidinona;

25 5-(4-bifenilil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-
feniletal)-4(3H)-pirimidinona;

5-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-me-
til-3-(2-feniletal)-4(3H)-pirimidinona;

5-(2-fluorfenil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-[4-(trifluormetil)fenil]-4(3H)-pirimidinona;

5 5-(3-fluorfenil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-(2,4-difluorfenil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

10 5-[4-(dimetilamino)fenil]-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-[4-(etilóxi)fenil]-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-(1-benzotien-3-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

15 5-(1-benzotien-4-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-[2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletíl)-1,6-diidro-5-pirimidinil]benzotrila;

20 4-[2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletíl)-1,6-diidro-5-pirimidinil]benzotrila;

5-[2-(etilóxi)fenil]-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-[3-(etilóxi)fenil]-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

25 5-(1-benzofuran-2-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(1H-pirrol-2-il)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxiifenil)-5-[3-(hidroximetil)fenil]-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxiifenil)-6-metil-5-[3-(metilsulfonil)fenil]-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5 2-(3-flúor-2-hidroxiifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-[3-(trifluormetil)fenil]-4(3H)-pirimidinona;

5-(3,4-difluorfenil)-2-(3-flúor-2-hidroxiifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

10 5-[4-(1,1-dimetiletíl)fenil]-2-(3-flúor-2-hidroxiifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-(5-acetil-2-tienil)-2-(3-flúor-2-hidroxiifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxiifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-{3-[(trifluormetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona;

15 5-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-2-(3-flúor-2-hidroxiifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

3-[2-(3-flúor-2-hidroxiifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletíl)-1,6-diidro-5-pirimidinil]-N,N-dimetilbenzamida;

20 5-(4,5-dimetil-2-tienil)-2-(3-flúor-2-hidroxiifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-[2-(3-flúor-2-hidroxiifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletíl)-1,6-diidro-5-pirimidinil]-2-tiofenocarbonitrila;

2-(3-flúor-2-hidroxiifenil)-6-metil-5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

25 2-(3-flúor-2-hidroxiifenil)-6-metil-5-(1-metil-1H-indol-2-il)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxiifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(1,3-tiazol-2-il)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(3-piridinil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(2-pirazinil)-4(3H)-pirimidinona;

5 6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-5-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-fenil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

10 5-(4-fluorfenil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(3-metilfenil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

15 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-{4-[(trifluormetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-{4-[(1-metiletíl)óxi]fenil}-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

20 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(6-quinolinil)-4(3H)-pirimidinona;

5-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-(5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

25 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-[5-(1,3-oxazol-5-il)-2-tienil]-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-flúor-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metil-2-propen-1-il)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5 5-(ciclobutilmetil)-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-(ciclobutilmetil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

10 2-(2-hidroxifenil)-6,6-dimetil-3-(2-feniletíl)-4a,5,6,7,8,8a-hexaidro-4(3H)-quinazolinona;

5-(ciclopropilmetil)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-ciclopropil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

15 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(3-metilbutil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-(2-cicloexiletíl)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

20 5-(cicloexilmetil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;

5-amino-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

25 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(1-piperidinil)-4(3H)-pirimidinona;

5-(dimetilamino)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

N-[2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletíl)-1,6-diidro-5-pirimidinil]-2,2-dimetilpropanamida;

N-[2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletíl)-1,6-diidro-5-pirimidinil]-2-metilpropanamida;

5 N-[2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletíl)-1,6-diidro-5-pirimidinil]-N,2-dimetilpropanamida;

5-(dipropilamino)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

10 5-(dietilamino)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-(etilamino)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-6-propil-4(3H)-pirimidinona;

15 6-etil-2-(2-hidroxifenil)-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

6-butil-2-(2-hidroxifenil)-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

20 2-{2-hidroxifenil}-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-6-{2-[(fenilmetil)óxi]etil}-4(3H)-pirimidinona;

6-(2-hidroxietyl)-2-(2-hidroxifenil)-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

6-[2-(metilóxi)etil]-5-(2-metil-1-propen-1-il)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

25 2-(2-hidroxifenil)-6-[2-(metilóxi)etil]-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-(dimetilamino)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-(dimetilamino)-2-(2-flúor-3-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

6-metil-2,5-difenil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5 2-(2-fluorfenil)-6-metil-5-fenil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

3-[2-(2-clorofenil)etil]-2-(2-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;

10 3-[2-(3-fluorfenil)]etil]-2-(2-hidroxifenil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;

3-(2-cicloexiletíl)-2-(2-hidroxifenil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;

3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(2-furanil)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;

15 3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(2-tienil)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;

Etil-2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletíl)-1,6-diidro-5-pirimidinocarbonitrila;

20 2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletíl)-1,6-diidro-5-pirimidinocarboxilato de etila;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(1-metilpropil)-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(1-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

25 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(1-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-butil-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-pentil-3-(2-feniletíl)
-4(3H)-pirimidinona;

5-hexil-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)
-4(3H)-pirimidinona;

5 5-butíl-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-[2-(2-tienil)
etil]-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-pentil-3-[2-(2-tienil)
etil]-4(3H)-pirimidinona;

10 5-hexil-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-[2-(2-tienil)
etil]-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]
-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]
-3,5,6,7,8,9-hexaidro-4H-cicloopta[d]pirimidin-4-ona;

15 2-(2-hidroxifenil)-4-oxo-3-(2-feniletíl)-3,5,7,8-
tetraidropirido[4,3-d]pirimidino-6(4H)-carboxilato de etila;

(2-hidroxifenil)-6-(3-metilbutanoil)-3-(2-fenile-
til)-5,6,7,8-tetraidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;

20 5-etil-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-[2-(2-tienil)
etil]-4(3H)-pirimidinona;

5-isopropil-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-tiofen
-2-iletíl)-3H-pirimidin-4-ona;

5-isopropil-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-ciclo-
exiletíl)-3H-pirimidin-4-ona;

25 5-etil-2-(2-hidróxi-3-fluorfenil)-6-metil-3-(2-
fluorfeniletíl)-3H-pirimidin-4-ona;

5-propenil-2-hidróxi-3-fluorfenil)-6-metil-3-(3-
fluorfeniletíl)-3H-pirimidin-4-ona;

3-(2-cicloexiletil)-2-(2-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;

3-(2-tiofen-2-iletil)-2-(2-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-3H-quinazolin-4-ona;

5 3-(2-tiofen-2-iletil)-2-(2-hidróxi-3-fluorfenil)-5,6,7,8-tetraidro-3H-quinazolin-4-ona;

3-(2-tiofen-3-iletil)-2-(2-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-3H-quinazolin-4-ona;

10 3-(3-clorofenetil)-2-(2-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-3H-quinazolin-4-ona;

3-(2-ciclopentiletil)-2-(2-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-3H-quinazolin-4-ona;

3-(3-trifluormetilfenetil)-2-(2-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-3H-quinazolin-4-ona;

15 2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletil)-5,6,8,9-tetraidroxepino[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona;

3-(2-cicloexiletil)-2-(2-hidroxifenil)-3,5,6,7,8,9-hexaidrocicloeptapirimidin-4-ona;

20 2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletil)-6-(fenilmetil)-5,6,7,8-tetraidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;

2-(2-hidroxifenil)-4-oxo-3-(2-feniletil)-3,5,7,8-tetraidropirido[4,3-d]pirimidino-6(4H)-carboxilato de 2-metilpropila;

25 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-[5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-tienil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

2-[2-(hidróxi)fenil]-3-(2-feniletil)-5,6,7,8-tetraidropirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona;

2-(2-hidroxifenil)-5-metil-3-(2-feniletil)-5,6,7,8-tetraidropirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona;

5-etil-2-[2-hidroxifenil]-3-(2-feniletil)-5,6,7,8-tetraidropirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona;

5 2-(2-hidroxifenil)-4-oxo-3-(2-feniletil)-3,4,5,7-tetraidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidino-6-carboxilato de 1,1-dimetiletila;

5-(2-metilpropil-2-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-3H-pirimidin-4-ona;

10 5-{2-(3-fluorfenil)etil}-6-(2-hidroxifenil)-1-metil-1,5-diidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-fenil-4(3H)-pirimidinona;

15 6-[3,4-bis(metilóxi)fenil]-5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-4(3H)-pirimidinona;

5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-(3-nitrofenil)-4(3H)-pirimidinona;

5-etil-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(2-hidroxifenil)-6-(1-pirrolidinil)-4(3H)-pirimidinona;

20 6-(dimetilamino)-5-etil-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(2-hidroxifenil)-4(3H)-pirimidinona;

5-etil-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(2-hidroxifenil)-6-(metilamino)-4(3H)-pirimidinona;

25 5-ciclopentil-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona;

5-etil-2-(2-hidroxifenil)-6-etil-3-feniletetil-3H-pirimidin-4-ona;

5 5-etil-2-(2-hidroxifenil)-6-propil-3-feniletetil-3H-pirimidin-4-ona;

5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-(2-feniletetil)-3-(2-fluorfeniletetil)-3H-pirimidin-4-ona;

10 5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-propil-3-(2-fluorfeniletetil)-3H-pirimidin-4-ona;

5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-(3-fenilpropil)-3-(2-fluorfeniletetil)-3H-pirimidin-4-ona;

5-etil-2-(3-fluor-2-hidroxifenil)-6-butil-3-(2-fluorfeniletetil)-3H-pirimidin-4-ona;

15 5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-(2-metilpropil)-3-(2-fluorfeniletetil)-3H-pirimidin-4-ona;

5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-(3-metilbutil)-3-(2-fluorfeniletetil)-3H-pirimidin-4-ona;

20 5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-(2-ciclobutil-etil)-3-(2-fluorfeniletetil)-3H-pirimidin-4-ona;

5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-(3,4-diclorofenetil)-3-(2-fluorfeniletetil)-3H-pirimidin-4-ona;

5-etil-2-(4-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletetil)-4(3H)-pirimidinona;

25 6-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(2-feniletetil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-3-(2-feniletetil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-3-tienil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-3-tienil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5 5-(4,5-dimetil-2-tienil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-[5-(1,3-oxazol-5-il)-2-tienil]-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

10 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(4-metil-2-tienil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-[2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletíl)-1,6-diidro-5-pirimidinil]-2-tiofenocarbonitrila;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-[5-(1H-tetrazol-5-il)-2-tienil]-4(3H)-pirimidinona;

15 5-[5-(aminometil)-2-tienil]-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-{5-[(metilamino)metil]-2-tienil}-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

20 5-[5-(hidroximetil)-2-tienil]-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(4,5,6,7-tetraidro-1-benzotien-2-il)-4(3H)-pirimidinona;

25 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-5-(4-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxiifenil)-5-(2-hidroxiifenil)-6-
metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxiifenil)-5-(3-hidroxiifenil)-6-
metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5 2-(2-hidroxiifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-[2-
(1-piperidinil)etil]-4(3H)-pirimidinona;

5-etil-3-[2-(2-fluorfenil)etil]-2-(3-hidroxiifenil)-
6-metil-4(3H)-pirimidinona;

10 2-(2-hidroxiifenil)-6-metil-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxa-
diazol-2-il)-2-tienil]-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-(2-hidroxi-
fenil)-6-[(metilóxi)metil]-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidino-
na;

15 2-(2-hidroxiifenil)-6-[(metilóxi)metil]-5-(4-metil-
2-tienil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxiifenil)-6-[(metilóxi)metil]-5-(5-metil-
2-tienil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-bromo-6-[(dimetilamino)metil]-2-(2-hidroxiifenil)-
3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

20 6-[(dimetilamino)metil]-2-(2-hidroxiifenil)-3-(2-
feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxiifenil)-6-metil-5-(5-metil-3-
tienil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

25 5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-(3-flúor-2-hi-
droxiifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxiifenil)-6-metil-5-(4-metil-1,3-
tiazol-2-il)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)
-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

3-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-
metil-5-(5-metil-2-tienil)-4(3H)-pirimidinona;

5 3-[1-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)-2-(2-hidroxifenil)
-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-5-pirimidinil]benzonitrila;

3-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)-5-(4,5-dimetil-1,3-
tiazol-2-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-4(3H)-pirimidinona;

10 3-(2-cicloexiletíl)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-
metil-5-(5-metil-2-tienil)-4(3H)-pirimidinona;

3-(2-cicloexiletíl)-5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-
il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-4(3H)-pirimidinona;

3-(2-cicloexiletíl)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-
metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-4(3H)-pirimidinona;

15 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-2-
tienil)-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona;

5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-(3-flúor-2-hi-
droxifenil)-6-metil-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona;

20 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-2-ti-
enil)-3-[2-(tetraidro-2H-piran-4-il)etil]-4(3H)-pirimidino-
na;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(2-fluorfenil)etil]
-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-4(3H)-pirimidinona;

25 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]
-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(4-fluorfenil)etil]
-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(3-metil-2-tienil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletíl)-5,6,7,8,9,10-hexaidrociclocta[d]pirimidin-4(3H)-ona;

5 5-(1-benzotien-2-il)-3-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

10 2-(2-hidroxifenil)-5,5-dimetil-3-(2-feniletíl)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;

5-cloro-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(2-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;

15 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

3-[2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletíl)-1,6-diidro-5-pirimidinil]benzotrila;

20 5-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-(3,5-difluorfenil)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(4-metil-2-tienil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

25 5-(1-benzotien-2-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(3-tienil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)
-5-(5-fenil-2-tienil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)
-5-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona;

5 5-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)
-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

5-(1-benzotien-2-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-
(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-
10 5-il)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

5-[2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)
-1,6-diidro-5-pirimidinil]-2-tiofenocarbonitrila;

3-[2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)
-1,6-diidro-5-pirimidinil]benzonitrila;

15 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-fenil-3-(2-
feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)
-5-propil-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metil-1,3-
20 tiazol-5-il)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona; e

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)
-5-(1H-pirrol-1-il)-4(3H)-pirimidinona;

ou um sal farmacêuticamente aceitável seu.

Compostos mais preferidos úteis na presente inven-
25 ção incluem, porém não estão limitados, a:

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpro-
pil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-5,5-dimetil-3-(2-feniletil)-5,
6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;

5-cloro-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)
-4(3H)-pirimidinona;

5 3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(2-hidroxifenil)-5,6,7,
8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-2-
tienil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

10 3-[2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-
feniletil)-1,6-diidro-5-pirimidinil]benzotrila;

5-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-(3-flúor-2-
hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

5-(3,5-difluorfenil)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-
metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

15 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(4-metil-2-
tienil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

5-(1-benzotien-2-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-
metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

20 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)
-5-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona;

5-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)
-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

5-(1-benzotien-2-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-
(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

25 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-
5-il)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

5-[2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)
-1,6-diidro-5-pirimidinil]-2-tiofenocarbonitrila;

3-[2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-1,6-diidro-5-pirimidinil]benzonitrila;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-fenil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

5 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-propil-4(3H)-pirimidinona; e

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(1H-pirrol-1-il)-4(3H)-pirimidinona;

ou um sal farmacêuticamente aceitável seu.

10 Conforme aqui utilizado, o termo "farmacêuticamente aceitável" significa um composto o qual é adequado para o uso farmacêutico. Sais e solvatos dos compostos da invenção, os quais são adequados para uso em medicamentos, são aqueles em que o contra-íon ou solvente associado é
15 farmacêuticamente aceitável. Entretanto, sais e solvatos com contra-íons ou solventes associados farmacêuticamente aceitáveis estão dentro do escopo da invenção, por exemplo, para uso como intermediários no preparo de outros compostos da invenção e de seus sais e solvatos farmacêuticamente
20 aceitáveis.

As pessoas versadas na técnica da química orgânica perceberão que muitos compostos orgânicos podem formar complexos com solventes, nos quais eles reagem ou a partir dos quais eles são precipitados ou cristalizados. Esses
25 complexos são conhecidos como "solvatos". Por exemplo, um complexo com água é conhecido como um "hidrato". Solventes do composto da invenção estão dentro do escopo da invenção.

Em relação aos estereoisômeros, os presentes compostos podem ter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem ocorrer como racematos, misturas racêmicas e como enantiômeros ou diastereoisômeros individuais. Todas as tais formas isoméricas estão incluídas na presente invenção, incluindo suas misturas.

Além disso, algumas das formas cristalinas dos presentes compostos podem existir como polimorfos, os quais estão incluídos na presente invenção.

Devido ao seu uso potencial em medicamentos, os sais dos compostos de fórmula (I) e (II) são preferivelmente farmacologicamente aceitáveis. Sais farmacologicamente aceitáveis adequados podem incluir sais de adição de ácido ou base.

Um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável pode ser formado pela reação de um composto de fórmula (I) ou (II) com um ácido inorgânico ou orgânico adequado (tal como ácido bromídrico, clorídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maléico, fórmico, acético, propiônico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzóico, salicílico, glutamático, aspártico, p-toluenossulfônico, benzenossulfônico, metanossulfônico, etanossulfônico, naftalenossulfônico, tal como 2-naftalenossulfônico ou hexanóico), opcionalmente num solvente adequado tal como um solvente orgânico, para produzir o sal o qual é geralmente isolado, por exemplo, por cristalização e filtração. Um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável de um composto de fórmula (I) ou (II) pode compreender ou ser, por exemplo, um

sal de bromidrato, cloridrato, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, formato, acetato, propionato, fumarato, citrato, tartarato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, p-toluenossulfonato, benzenossulfonato, 5 metanossulfonato, etanossulfonato, naftalenossulfonato (por exemplo, 2-naftalenossulfonato) ou hexanoato.

Um sal de adição de base pode ser formado pela reação de um composto de fórmula (I) ou (II) com uma base inorgânica ou orgânica adequada (por exemplo, trietilamina, 10 etanolamina, trietanolamina, colina, arginina, lisina ou histidina), opcionalmente num solvente adequado tal como um solvente orgânico, para produzir o sal de adição de base, o qual é geralmente isolado, por exemplo, por cristalização e filtração.

15 Outros sais farmacologicamente aceitáveis adequados incluem sais de metais farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, sais de metais alcalinos ou de metais alcalino-terrosos farmacologicamente aceitáveis, tais como sais de sódio, potássio, cálcio ou magnésio; particularmente, 20 de metais farmacologicamente aceitáveis de uma ou mais porções de ácidos carboxílicos que podem estar presentes no composto de fórmula (I) ou (II).

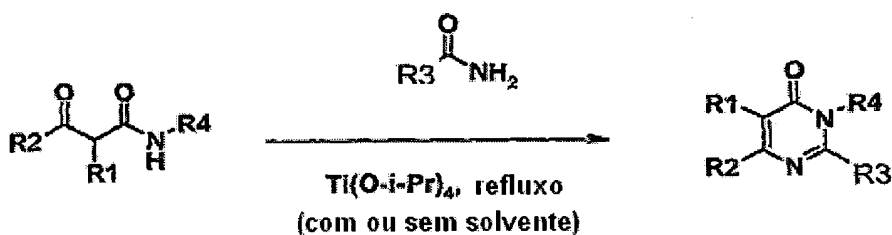
Outros sais não-farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, oxalatos, podem ser usados, por exemplo, no 25 isolamento dos compostos da invenção, e estão incluídos no escopo dessa invenção.

A invenção inclui em seu escopo todas as formas estequiométricas e não-estequiométricas possíveis dos sais dos compostos de fórmula (I) ou (II).

Esquemas sintéticos:

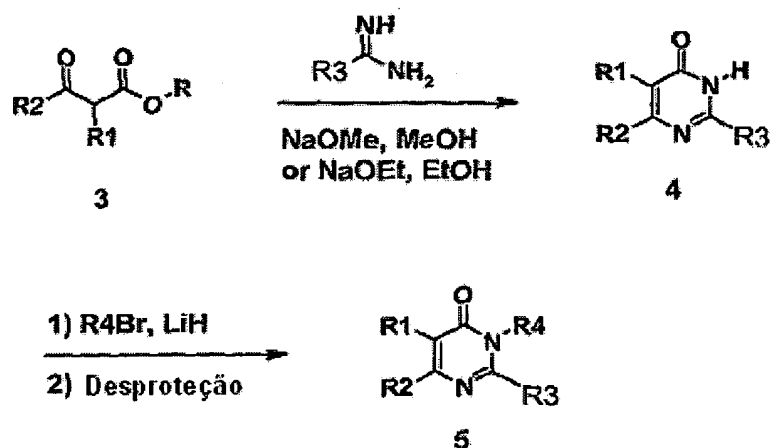
5 Métodos sintéticos gerais são detalhados abaixo nos Esquemas de 1 a 4. Os presentes esquemas são tencionados para serem ilustrativos da presente invenção e não limitativos, sob qualquer aspecto. Enquanto substituintes particulares são revelados, outras variáveis podem ser feitas com
10 os presentes esquemas.

Esquema 1



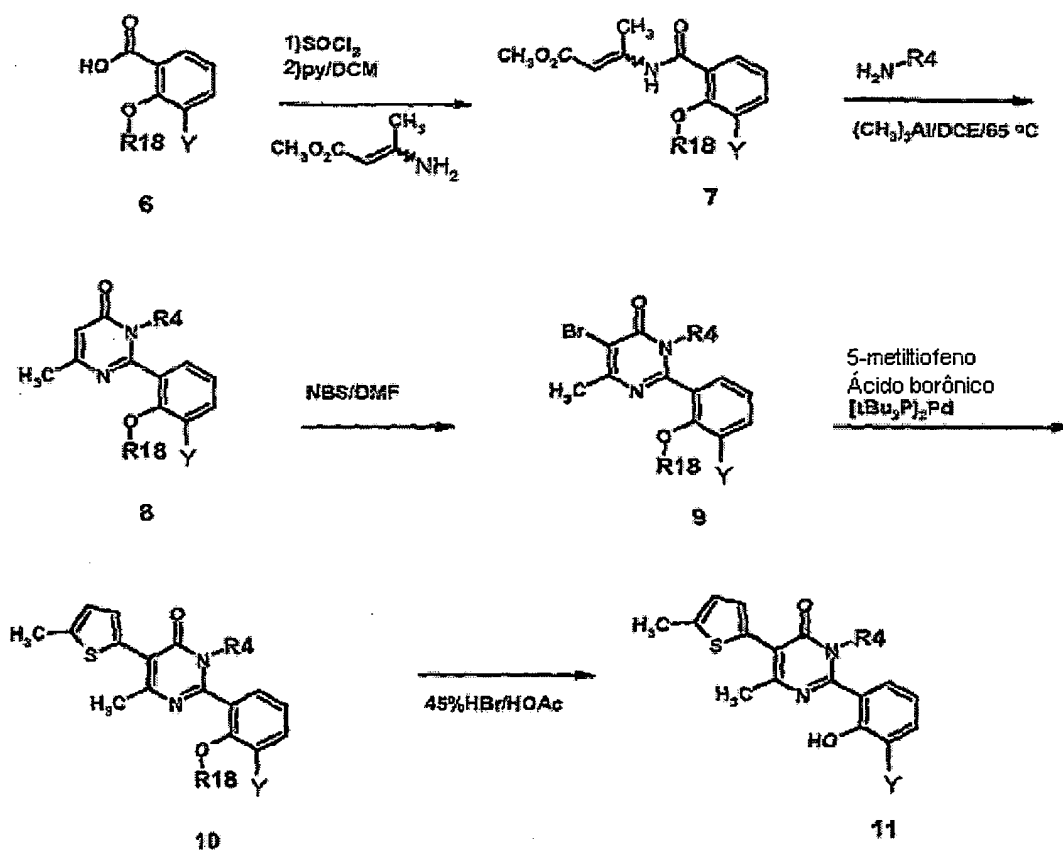
O tratamento de uma β -cetoamida, tal como 1, com uma amida na presença de um ácido de Lewis, tal como Ti(O-i-Pr)_4 , proporciona a pirimidinona 2 conforme delineado no
15 Esquema 1.

Esquema 2



Alternativamente, conforme delineado no Esquema 2, o tratamento de um β -cetoéster, tal como **3**, com uma amidina na presença de uma base, tal como metóxido de sódio ou etóxido de sódio, proporciona a pirimidinona **4**. A alquilação de **4** com um agente alquilante na presença de uma base comum à técnica, tal como hidreto de lítio, proporciona a pirimidinona protegida a qual, na desproteção do grupo protetor fenol, comum à técnica, pode ser alcançada por uma variedade de métodos também comuns à técnica para fornecer os análogos desejados **5**.

Esquema 3



em que:

R_{18} representa um grupo protetor alquil C_{1-2} , benzil ou acetil no Esquema 3.

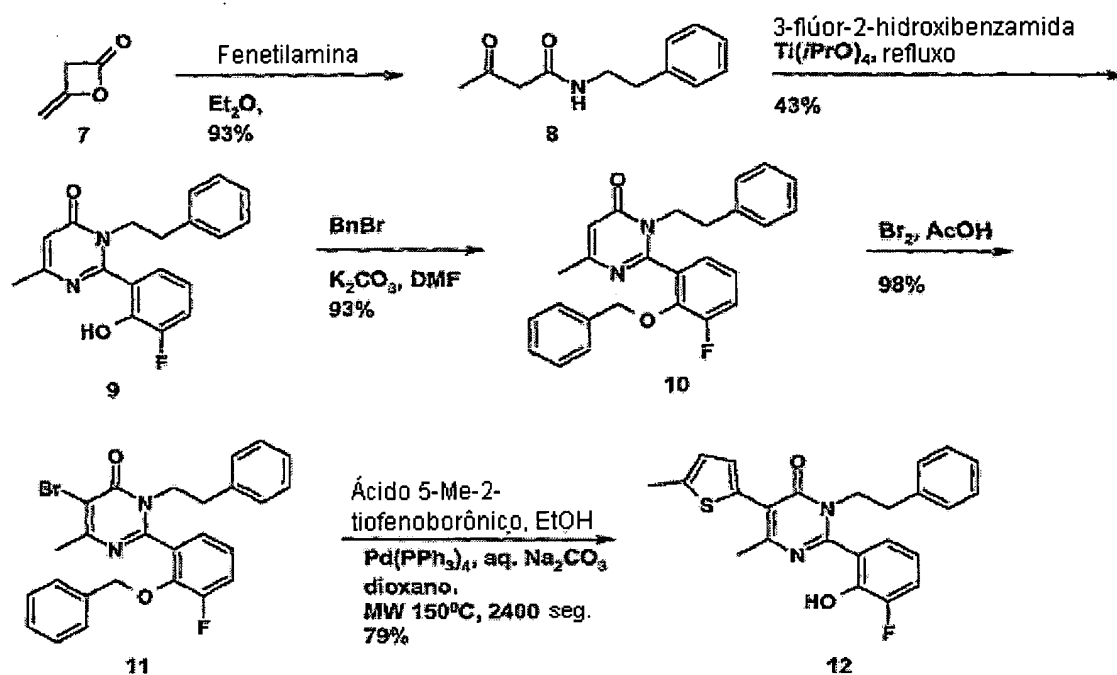
Y é um grupo substituinte selecionado de F, Cl, Br e I.

R⁴ é selecionado do grupo consistindo de fenetil, 3-fluorfenetil, 4-fluorfenetil, 2-fluorfenetil, 2-tieniletal, feniletal, diidroindenil, cicloexiletal, 3-clorofenetil, 3-trifluormetilfenetil, ciclopentiletal e tetraidropiranelal.

Conforme descrito no Esquema 3, o tratamento de um ácido 3-flúor-2-alcoxibenzóico apropriadamente protegido **6** com cloreto de tionila proporciona o cloreto de acila correspondente, o qual reage com 3-aminocrotonato de metila na presença de uma base comum à técnica, uma vez que a piridina proporciona misturas de isômeros geométricos tais como (2E,Z)-3-{[2-benzilóxi)-3-fluorbenzoil]amino}but-2-enoato de metila **7**. A ciclização de **7** na presença de Me₃Al e de amina proporciona a pirimidinona protegida **8**. A bromação seletiva de **8** na posição C-5 sob as condições comuns à técnica, tal como NBS, proporciona **9**. O brometo **9** pode, a seguir, ser acoplado com ácido 5-metil-2-tiofenoborônico sob as condições da reação de Suzuki padrões para gerar **10**, o qual na desproteção do grupo protetor fenol usando HBr em ácido acético, comum à técnica, proporciona o composto desejado **11**.

O Esquema 3 revela um novo método de conversão de uma enamida de acordo com **7** numa pirimidinona de acordo com **8**. Novos intermediários incluem os compostos **7**, **8**, **9** e **10** no Esquema 3.

Esquema 4



Conforme mostrado no Esquema 4, β -cetoamidas α -substituídas, tais como 14, podem ser preparadas por uma adição térmica auxiliada por microondas de uma amina num β -cetoéster, tal como 13. O enoltriflato 15 é formado sob as condições comuns à técnica, tais como anidrido do ácido trifluormetanossulfônico na presença de uma base, tal como trietilamina. O tratamento subsequente do enoltriflato 15 com uma benzamida, na presença de um catalisador de paládio e de uma base inorgânica, tal como carbonato de céσιο, proporciona a enamida 16. As condições padrões comuns à técnica são utilizadas para afetar a ciclização para a pirimidinona completamente funcionalizada 17.

Para usar um composto de Fórmula (I) ou (II) ou um sal farmacologicamente aceitável seu para o tratamento de humanos e outros animais, ele é normalmente formulado de

acordo com a prática farmacêutica padrão como uma composição farmacêutica.

Os compostos calcilíticos podem ser administrados por diferentes vias, incluindo a administração intravenosa, intraperitoneal, subcutânea, intramuscular, oral, tópica (transdérmica) ou transmucosal. Para a administração sistêmica, a administração oral é preferida. Para administração oral, por exemplo, os compostos podem ser formulados em formas de dosagem orais convencionais tais como cápsulas, comprimidos e preparações líquidas tais como xaropes, elixires e gotas concentradas.

Alternativamente, a injeção (administração parenteral) pode ser usada, por exemplo, para administração intramuscular, intravenosa, intraperitoneal e subcutânea. Para injeção, os compostos da invenção são formulados em soluções líquidas, preferivelmente, em tampões ou soluções fisiologicamente compatíveis, tais como em solução salina, solução de Hank ou solução de Ringer. Além disso, os compostos podem ser formulados na forma sólida e redissolvidos ou suspensos imediatamente antes do uso. As formas liofilizadas também podem ser produzidas.

A administração sistêmica pode também ser transmucosal ou transdérmica. Para administração transmucosal ou transdérmica, penetrantes apropriados à barreira a ser permeada são usados na formulação. Tais penetrantes são geralmente conhecidos na técnica e incluem, por exemplo, para administração transmucosal, sais biliares e derivados do ácido fusídico. Além disso, detergentes podem ser usados

para facilitar a permeação. A administração transmucosal, por exemplo, pode ser através de borrifos nasais, supositórios retais ou supositórios vaginais.

Para administração tópica, os compostos da invenção podem ser formulados em unguentos, pomadas, géis ou cremes, conforme é geralmente sabido na técnica.

As quantidades de vários compostos calcilíticos a serem administrados podem ser determinadas por procedimentos padrões levando em consideração fatores, tais como o IC_{50} , EC_{50} do composto, a meia-vida biológica do composto, a idade, tamanho e peso do paciente e a doença ou distúrbio associado com o paciente. A importância desses e de outros fatores a serem considerados são conhecidos pelas pessoas normalmente versadas na técnica.

As quantidades administradas também dependem das vias de administração e do grau de biodisponibilidade oral. Por exemplo, para compostos com baixa biodisponibilidade oral, doses relativamente mais altas terão que ser administradas.

Preferivelmente, a composição está na forma de dosagem unitária. Para aplicação oral, por exemplo, um comprimido ou cápsula pode ser administrada, por exemplo, para aplicação nasal, uma dose de aerossol medida pode ser administrada, para aplicação transdérmica, uma formulação tópica ou emplastro pode ser administrado e, para distribuição transmucosal, um emplastro bucal pode ser administrado. Em cada caso, a dosagem é tal que o paciente pode administrar uma única dose.

Cada dose unitária para administração oral contém adequadamente de 0,01 até 500 mg/Kg, e preferivelmente de 0,1 até 50 mg/Kg de um composto de Fórmula (I) ou (II) ou de um sal farmacologicamente aceitável seu, calculado como a base livre. A dosagem diária para as vias parenteral, nasal, de inalação oral, transmucosal ou transdérmica contém adequadamente de 0,01 mg até 100 mg/Kg de um composto de Fórmula (I) ou (II). Uma formulação tópica contém adequadamente de 0,01 até 5,0% de um composto de Fórmula (I) ou (II). O ingrediente ativo pode ser administrado, por exemplo, de 1 a 6 vezes por dia, preferivelmente uma vez, suficiente para exibir a atividade desejada, conforme é prontamente aparente para uma pessoa versada na técnica.

Conforme aqui utilizado, "tratamento" de uma doença inclui, porém não está limitado, à prevenção, retardo e profilaxia da doença.

Doenças e distúrbios, os quais devem ser tratados ou prevenidos, baseando-se nas células afetadas, incluem doenças ou distúrbios relacionados com mineral e osso; hipoparatiroidismo; aqueles do sistema nervoso central tais como crises, apoplexia, trauma da cabeça, ferimento da medula espinal, dano celular nervoso induzido por hipóxia, tal como ocorre na parada cardíaca ou em estresse neonatal, epilepsia, doenças neurodegenerativas tais como doença de Alzheimer, doença de Huntington e doença de Parkinson, demência, tensão muscular, ansiedade, distúrbio do pânico, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio de estresse pós-traumático, esquizofrenia, síndrome maligna neuroléptica e

síndrome de Tourette; doenças envolvendo excesso de reabsorção de água pelo rim, tal como síndrome da secreção de ADH inapropriada (SIADH), cirrose, falência cardíaca congestiva e nefrose; hipertensão; prevenção e/ou redução da toxicidade renal de antibióticos catiônicos (por exemplo, 5 antibióticos aminoglicosídicos); distúrbios de motilidade do intestino, tais como diarreia e cólon espástico; distúrbios de úlcera do GI; doenças do GI com absorção de cálcio excessiva, tal como sarcoidose; doenças auto-imunes e 10 rejeição de transplante de órgão; carcinoma de células escamosa; e pancreatite.

Numa modalidade preferida da presente invenção, os presentes compostos são usados para aumentar os níveis de hormônio da paratireóide do soro ("PTH"). O aumento nos 15 níveis de PTH do soro podem ajudar no tratamento de doenças tais como hipoparatiroidismo, osteossarcoma, doença periodontal, fratura, osteoartrite, artrite reumatóide, doença de Paget, malignidade de hipercalcemia humoral e osteoporose.

20 Outro aspecto da presente invenção descreve um método de tratamento de um paciente compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade de um presente composto suficiente para aumentar o nível de PTH do soro. Preferivelmente, o método é executado pela administração de uma 25 quantidade do composto eficaz para causar um aumento na duração e/ou quantidade do nível de PTH do soro suficiente para ter um efeito terapêutico.

Em várias modalidades, o composto administrado a um paciente causa um aumento no PTH do soro, tendo uma duração de até uma hora, de cerca de uma até cerca de vinte e quatro horas, de cerca de uma até cerca de doze horas, de 5 cerca de uma até cerca de seis horas, de cerca de uma até cerca de cinco horas, de cerca de uma até cerca de quatro horas, de cerca de duas até cerca de cinco horas, de cerca de duas até cerca de quatro horas ou de cerca de três até cerca de seis horas.

10 Numa modalidade alternativa da presente invenção, o composto administrado a um paciente causa um aumento no PTH do soro com uma duração de mais de cerca de vinte e quatro horas, com a condição de que ele é co-administrado com um agente anti-responsivo.

15 Em modalidades diferentes adicionais, o composto administrado a um paciente causa um aumento no PTH do soro de até duas vezes, de duas a cinco vezes, de cinco a dez vezes e de pelo menos 10 vezes maior do que o pico de PTH do soro no paciente. O nível de soro de pico é medido em 20 relação a um paciente que não sofre o tratamento.

Numa modalidade preferida da presente invenção, o presente composto é co-administrado com um agente anti-responsivo. Agentes anti-responsivos adequados para co-administração incluem, porém não estão limitados, ao 25 estrogênio, $1\alpha,25-(OH)_2D_3$, $1\alpha-(OH)D_3$, calcitonina, moduladores do receptor de estrogênio seletivos, antagonistas do receptor de vitronectina, inibidores da V-H+-ATPase,

antagonistas da src SH₂, bisfosfonatos e inibidores da catepsina K.

A composição de fórmula (I) ou (II) e seus sais farmacologicamente aceitáveis, os quais são ativos quando dados oralmente, pode ser formulada como xaropes, comprimidos, cápsulas e pastilhas. Uma formulação de xarope irá geralmente consistir de uma suspensão ou solução do composto ou sal num veículo líquido, por exemplo, etanol, óleo de amendoim, óleo de oliva, glicerina ou água com um agente flavorizante ou corante. Onde a composição está na forma de um comprimido, qualquer veículo farmacêutico rotineiramente usado para preparar formulações sólidas pode ser usado. Exemplos de tais veículos incluem estearato de magnésio, terra alba, talco, gelatina, acácia, ácido esteárico, amido, lactose e sacarose. Onde a composição está na forma de uma cápsula, qualquer encapsulamento de rotina é adequado, por exemplo, usando os veículos anteriormente mencionados numa camada de cápsula de gelatina dura. Onde a composição está na forma de uma cápsula de camada de gelatina mole, qualquer veículo farmacêutico rotineiramente usado para preparar dispersões ou suspensões pode ser considerado, por exemplo, gomas aquosas, celuloses, silicatos ou óleos, e são incorporados numa camada de cápsula de gelatina mole.

Composições parenterais típicas consistem de uma solução ou suspensão de um composto ou sal num veículo aquoso ou não-aquoso estéril opcionalmente contendo um óleo parentalmente aceitável, por exemplo, polietilenoglicol,

polivinilpirrolidona, lecitina, óleo de araquis ou óleo de sésamo.

Composições típicas para inalação estão na forma de uma solução, suspensão ou emulsão que pode ser administrada como um pó seco ou na forma de um aerossol usando um propelente convencional tal como diclorodifluormetano ou triclorofluormetano.

Uma formulação de supositório típica compreende um composto de Fórmula (I) ou (II) ou um sal farmacologicamente aceitável seu, o qual seja ativo quando administrado dessa forma, com um agente de ligação e/ou de lubrificação, por exemplo, glicóis poliméricos, gelatinas, manteiga de cacau ou outras ceras ou gorduras vegetais de baixo ponto de fusão ou seus análogos sintéticos.

Formulações dérmicas e transdérmicas típicas compreendem um veículo aquoso ou não-aquoso convencional, por exemplo, um creme, unguento, loção ou pasta ou que estejam na forma de um emplastro (**plaster**) de medicamento, emplastro (**patch**) ou membrana.

Preferivelmente a composição está na forma de dosagem unitária, por exemplo um comprimido, cápsula ou dose de aerossol medida, de forma que o paciente possa administrar uma dose unitária.

Nenhum efeito toxicológico inaceitável é esperado quando os compostos da presente invenção são administrados de acordo com a presente invenção.

A atividade biológica dos compostos de Fórmula (I) e (II) estão demonstradas pelos seguintes testes:

(I) Ensaio do inibidor do receptor de cálcio

A atividade calcilítica foi medida pela determinação da IC₅₀ do composto de teste para aumentos de bloqueio do Ca²⁺ intracelular eliciado pelo Ca²⁺ extracelular em células HEK 293 4.0-7 expressando estavelmente o receptor de cálcio humano. As células HEK 293 4.0-7 foram construídas conforme descrito por Rogers et al., J. Bone Miner. Res. 10 Suppl. 1:S483, 1995 (por meio disso incorporado aqui por referência). O Ca²⁺ intracelular aumenta quando eliciado pelo aumento do Ca²⁺ extracelular de 1 para 1,75 mM. O Ca²⁺ intracelular foi medido usando fluo-3, um indicador de cálcio fluorescente.

O procedimento foi como se segue:

1. As células foram mantidas em frascos T-150 em meio seletivo (DMEM suplementado com 10% de soro bovino fetal e 200 ug/mL de hidromicina B), sob 5% de CO₂:95% de ar a 37°C e cresceram até 90% de confluência.

2. O meio foi decantado e a monocamada de células foi lavada duas vezes com salina tamponada com fosfato (PBS) mantida a 37°C. Depois da segunda lavagem, 6 mL de EDTA 0,02% em PBS foram adicionados e incubados por 4 minutos a 37°C. Depois da incubação, as células foram dispersas por agitação suave.

3. As células de 2 ou 3 frascos foram reunidas e peletizadas (100 x g). O pélete celular foi ressuspensão em 10 a 15 mL de SPF-PBC+ e novamente peletizado por centrifugação. Essa lavagem foi feita duas vezes.

Tampão celular de paratireóide sem fosfato e sulfato (SPF-PCB) contém Na-Hepes 20 mM, pH 7,4, NaCl 126 mM, KCl 5 mM e MgCl₂ 1 mM. SPF-PCB foi completado e estocado a 4°C. No dia de uso, SPF-PCB foi suplementado com 1 mg/mL de D-glicose e CaCl₂ 1 mM e, a seguir, dividido em duas frações. Numa fração, albumina de soro bovino (BSA; fração V, ICN) foi adicionada a 5 mg/mL (SPF-PCB+). Esse tampão foi usado para lavagem, carregamento e manutenção das células. A fração livre de BSA foi usada para diluir as células numa cubeta para medições de fluorescência.

4. O pélete foi ressuspense em 10 mL de SPF-PCB+ contendo 2,2 uM de fluo-3 (Molecular Probes) e incubado em temperatura ambiente por 35 minutos.

5. Depois do período de incubação, as células foram peletizadas por centrifugação. O pélete resultante foi lavado com SPF-PCB+. Depois dessa lavagem, as células foram ressuspensas em SPF-PCB+ numa densidade de 1 a 2 x 10⁶ células/mL.

6. Para registrar os sinais fluorescentes, 300 uL de suspensão celular foram diluídos em 1,2 mL de tampão SPF contendo CaCl₂ 1 mM e 1 mg/mL de D-glicose. Medições de fluorescência foram efetuadas a 37°C com agitação constante usando um espectrofluorímetro. Os comprimentos de onda de excitação e de emissão foram medidos a 485 e 535 nm, respectivamente. Para calibrar os sinais de fluorescência, digitonina (5 mg/mL em etanol) foi adicionada para obter a F_{max}, e a F_{min} aparente foi determinada pela adição de

Tris-EGTA (Tris-Base 2,5 M, EGTA 0,3 M). A concentração de cálcio intracelular foi calculada usando a seguinte equação:

Cálcio intracelular = $(F - F_{\min}/F_{\max}) \times Kd$; onde $Kd = 400 \text{ nM}$.

7. Para determinar a atividade calcilítica potencial dos compostos de teste, as células foram incubadas com o composto teste (ou veículo como controle) por 90 segundos antes de aumentar a concentração de Ca^{2+} extracelular de 1 para 2 mM. Os compostos calcilíticos foram detectados pela sua capacidade de bloquear, de um modo dependente de concentração, aumentos na concentração de Ca^{2+} intracelular eliciados pelo Ca^{2+} extracelular.

Em geral, aqueles compostos com valores de IC_{50} inferiores no Ensaio do Inibidor do Receptor de Cálcio são compostos mais preferidos. Compostos com uma IC_{50} maior do que $30 \mu\text{M}$ foram considerados como sendo inativos. Compostos preferidos são aqueles com uma IC_{50} de $10 \mu\text{M}$ ou menor. Os presentes exemplos foram testados, exceto para os Exemplos 11, 20, 28, 44 e 107. Todos os compostos testados foram considerados como sendo ativos, exceto para os Exemplos 27, 46, 100, 123, 127, 214, 215 e 216 nas concentrações usadas.

(II) Ensaio de ligação do receptor de cálcio

Células HEK 293 4.0 7 estavelmente transfectadas com o Receptor de Cálcio Paratireóide Humana ("HuPCar") foram aumentadas proporcionalmente em frascos de cultura de tecido T180. A membrana plasmática é obtida pela homogeneização "polytron" ou "glass douncing" em tampão (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, EDTA 1 mM, MgCl_2 3 mM) na presença de um coquetel inibidor da protease contendo leupeptina 1

uM, pepstatina 0,04 uM e PMSF 1 mM. A membrana aliqotada foi congelada rapidamente e estocada a -80°C . Composto marcado com ^3H foi radiomarcado para uma atividade radio-específica de 44 Ci/mmol e foi aliqotado e estocado em 5 nitrogênio líquido para estabilidade radioquímica.

Uma mistura reacional típica contém 2 nM de composto ^3H ((R,R)-N-4'-metóxi-t-3-3'-metil-1'-etilfenil-1-(1-naftil)etilamina), ou de composto ^3H (R)-N-[2-hidróxi-3-(3-cloro-2-cianofenóxi)propil]-1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil) 10 etilamina de 4 a 10 ug de membrana em tampão de homogeneização contendo 0,1% de gelatina e 10% de EtOH num volume reacional de 0,5 mL. A incubação é efetuada em 12 x 75 tubos de polietileno num banho de água gelada. em cada tubo, 25 μL de amostra de teste em EtOH 100% são 15 adicionados, seguido por 400 ul de tampão de incubação gelado e 25 μL de composto ^3H 40 nM em EtOH 100% para uma concentração final de 2 nM. A reação de ligação é iniciada pela adição de 50 uL de 800 a 200 ug/mL de membrana HEK 293 4.0,7 diluída em tampão de incubação, e deixada incubar a 20 4°C por 30 min. Tampão de lavagem é Tris-HCl 50 mM contendo PEI -,1%. A ligação não-específica é determinada pela adição de um excesso de 100 vezes de ligante homólogo não-marcada, e é geralmente 20% da ligação total. A reação de ligação é finalizada pela rápida filtração em filtros GF/C pré- 25 tratados com PEI 1% usando um coletor Brandel. Os filtros são colocados em fluido de cintilação e a radioatividade é avaliada por contagem de cintilação. Compostos preferidos são aqueles com uma IC_{50} de 10 uM ou menos. Os presentes

exemplos foram testados, exceto para os Exemplos 11, 20, 28, 44 e 107. Todos os compostos testados foram considerados como sendo ativos.

(III) Administração oral em cachorro e rato

5 Cachorro

Os animais (cachorros beagle machos) foram alimentados numa dieta de "Certified Canine Diet", #5007, em aproximadamente 300 a 500 gramas por dia. Água foi fornecida *ad libitum*. Durante os dias de dosagem, os animais ficaram em jejum (sem alimentação pela manhã) e os animais foram alimentados depois do ponto de tempo de coleta sanguínea de 240 minutos.

Pelas primeiras 2 horas desses estudos, os cachorros foram colocados em tiracolos de retenção para propósitos de dosagem e coleta sanguínea. Eles retornaram para as suas gaiolas depois do ponto de duas horas e foram individualmente retidos por todos os subseqüentes pontos de tempo de coleta sanguínea.

Procedimentos experimentais

20 Um projeto de matriz quadrada (**latin square design**) (4 tratamentos, 4 dias experimentais, 1 animal/tratamento/dia) foi seguido onde os tratamentos foram aleatoriamente atribuídos antes do primeiro experimento. Todo o experimento foi completado em 4 dias separados após o
25 resumo abaixo.

Em cada um desses dias de estudo, um animal recebeu ou veículo ou composto, de forma que pela conclusão

do estudo, todos os animais foram expostos a todos os tratamentos.

4 x 4: Projeto de matriz quadrada

Experimento				
Cachorro #	1	2	3	4
17	A	D	B	C
22	B	A	C	D
23	C	B	D	A
28	D	C	A	B

Atribuições de grupo

Grupo #	Tratamento	Dose (mg/Kg)
A	Composto 1	10 mg (6 mL)/Kg
B	Composto 2	10 mg (6 mL)/Kg
C	Composto 2	10 mg (6 mL)/Kg
D	Veículo	0 mg/Kg

5 Em cada dia de estudo, 3 cachorros receberam ou composto 1, 2 ou 3 em X mg [6 mL]/Kg, e 1 cachorro recebeu veículo num volume de dose de 6 mL/Kg. Os compostos foram preparados em Cavitron 20% e DMSO 1%. A formulação foi uma suspensão em todas as três doses. O pH foi medido e
10 ajustado, caso necessário, e documentado após a formulação do fármaco.

Todos os animais foram dosados através de alimentação forçada oral usando um tubo de alimentação francês 24 ligado numa válvula de parada de três vias. Depois da
15 introdução do tubo de alimentação no estômago, aproximadamente 10 mL de um jato de água de 20 mL foi alimentado de

forma forçada para assegurar a colocação própria do tubo de dosagem. A dose foi, a seguir, administrada em X mg [6 mL]/Kg. Após a administração da dose, o restante do jato de água (aproximadamente 10 mL) foi alimentado de forma forçada para finalizar o tubo de dosagem.

As amostras de sangue (aproximadamente 3 mL) foram obtidas ou de uma veia cefálica ou de uma veia safena usando um cateter de medida 20 e uma tampa de injeção ou uma agulha de medida 23 e seringa. o cateter foi fechado com um fecho de heparina glicose (preparado pelo departamento LAS) entre as amostras. As amostras de sangue foram obtidas somente antes da dosagem e em 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 240 e 360 minutos depois da dose. O sangue total foi colocado num tubo vacutainer sódio heparinizado e suavemente submetido ao vórtex para inibir a coagulação e misturando propriamente a amostra. Para cada amostra coletada, uma alíquota de 100 μ L foi usada para determinar o cálcio ionizado do sangue usando o analisador de cálcio Medica Easylyte. Adicionalmente, uma amostra de sangue de 25 μ L foi imediatamente transferida para um tubo apropriadamente marcado. Água nanopura (25 μ L) foi adicionada a esse tubo e, a seguir, submetida ao vórtex (isso foi feito em duplicata). Essa amostra foi deixada assentar por aproximadamente 0,5 min em temperatura ambiente para permitir a lise das células sanguíneas e, a seguir, colocada em gelo seco. As concentrações dos compostos foram quantificadas por HPLC/EM/EM pelo departamento DMPK MMPD CEDD. Uma alíquota de sangue total (~ 200 μ L) e aproximadamente 5 mg de composto foram quantificados. O restante

do sangue total foi centrifugado e o plasma foi separado para a determinação de PTH1-84.

Rato

1. Procedimentos experimentais

5 Os compostos foram preparados semanalmente pela umidificação da quantidade apropriada de composto em DMSO 1%. Subseqüentemente, Cavitron 40% (20% de volume total) foi adicionado, seguido por água estéril para levar a solução até o volume apropriado. O pH final para cada composto e o
10 veículo foram medidos e ajustados, caso necessário; Os animais foram pesados e dosados.

Os volumes foram ajustados de forma que cada rato recebesse 8 mL/Kg como uma dose oral. As retiradas de sangue (300 µL) ocorreram antes da dosagem e em 2, 5, 15, 30, 45,
15 60, 120, 180 e 240 minutos após a dosagem. Uma alíquota de 25 µL de amostra de sangue total coletada foi submetida ao vórtex com 25 µL de água nanopura e colocada em gelo seco para a avaliação dos níveis de fármaco. Essa amostra foi deixada em repouso por aproximadamente 0,5 min em tempe-
20 ratura ambiente para permitir a lise da célula sanguínea, e a seguir foi colocada em gelo seco. A(s) concentração(ões) dos composto(s) foi/foram quantificada(s) por HPLC/EM/EM. Uma alíquota de sangue total (~ 200 µL) e aproximadamente 5 mg do composto foram quantificados. O sangue restante foi
25 centrifugado e o plasma foi coletado para análise de PTH 1-84.

O sangue foi substituído no final de cada experimento (coletado de um doador animal no mesmo dia e levemente

heparinizado, aproximadamente 5 UI/mL). A quantidade de sangue substituído se igualou à quantidade total tomada do animal durante o estudo.

4 x 4 x 2: Projeto de matriz quadrada

Experimento				
Rato #	1	2	3	4
1 - 2	A	D	B	C
3 - 4	B	A	C	D
5 - 6	C	B	D	A
7 - 8	D	C	A	B

5 Atribuições de grupo

Grupo #	Tratamento	Dose (mg/Kg)
A	Composto 1	3 mg/Kg
B	Composto 1	10 mg/Kg
C	Composto 1	30 mg/Kg
D	Veículo	0 mg/Kg

* Somente dados reportados da dose de 3 mg/Kg

Todos os compostos revelados nos Exemplos de 249 até 253 e 255 até 269, de acordo com a Fórmula (II) da presente invenção, foram testados e descobertos como sendo ativos para os ensaios acima. Um composto é considerado ativo se houver liberação de PTH significativa eliciada em relação ao veículo. No teste de rato, um composto é considerado ativo em > de 50 pg/mL. No teste de cachorro, um composto é considerado ativo em > de 15 pg/mL.

Exemplos

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram registrados ou em 300 ou em 400 MHz usando, respectivamente, um espectrômetro Bruker ARX300 ou Bruker AVANCE 5 400. CDCl₃ é deutério-clorofórmio, DMSO-d₆ é hexadeuteriodimetilsulfóxido e CD₃OD é tetradeuteriometanol. Alterações químicas estão reportadas em partes por milhão (Δ) para baixo do padrão interno tetrametilsilano. As abreviações dos dados de RMN são como se segue: s = singlete, d = dublete, t = triplete, q = quarteto, m = multiplete, dd = dublete de 10 = dubletes, dt = dublete de tripletos, app = aparente, br = largo. J indica a constante de acoplamento RMN medida em Hertz. O espectro de infravermelho da transformada de Fourier (FTIR) foi registrado num espectrômetro de 15 infravermelho Nicolet 510. Os espectros FTIR foram registrados no modo de transmissão, e as posições das bandas estão reportadas em números de onda inversos (cm⁻¹). Os espectros de massa foram tomados em instrumentos ou SCIEX5 ou Micromass usando técnicas de ionização de eletro- 20 pulverização (ES). As análises elementares foram obtidas usando um analisador elementar Perkin-Elmer 240C. Os pontos de fusão foram tomados num aparelho de ponto de fusão Thomas-Hoover e não estão corrigidos. Todas as temperaturas estão reportadas em graus Celsius.

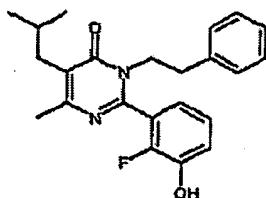
25 Placas de camada fina Analtech Silica Gel GF e E. Merck Silica Gel 60 F-254 foram usadas para cromatografia em camada fina. Tanto a cromatografia flash quanto por gravidade foram executadas em sílica gel Kieselgel 60 (malha

230 a 400) Merck. HPLC analítico e preparativo foram executados em cromatógrafos Rainin ou Beckman. ODS se refere a um suporte cromatográfico de sílica gel derivatizado de octadecilsilil. Apex-ODS 5 μ indica um suporte cromatográfico de sílica gel derivatizado de octadecilsilil com um tamanho de partícula nominal de 5 μ , feito pela Jones Chromatography, Littleton, Colorado. YMC ODS-AQ® é um suporte cromatográfico ODS e é uma marca registrada da YMC Co. Ltd., Quioto, Japão. PRP-1® é um suporte cromatográfico polimérico (estireno-divinilbenzeno) e é uma marca registrada da Hamilton Co., Reno, Nevada) Celite® é um adjuvante de filtração composto de sílica diatomácea lavada com ácido e é uma marca registrada da Manville Corp., Denver, Colorado.

Os seguintes exemplos são tencionados para serem somente ilustrativos e não limitantes em qualquer instância:

Exemplo 1

Preparação de 2-(2-flúor-3-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



a. 2-acetil-4-metil-4-pentenoato de etila

Numa solução de 3-oxobutanoato de etila (5,80 g, 0,05 mol) em acetonitrila seca foi adicionado 3-bromo-2-metil-1-propeno (6,75 g, 0,05 mmol) e K_2CO_3 . A mistura reacional foi agitada em TA por 62 h. O sólido foi removido

por filtração e o filtrado foi concentrado. o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash usando EtOAc 10% em hexanos para produzir 4,29 g do produto desejado com 52% de rendimento.

5 b. 2-acetil-4-metil-N-(2-feniletíl)-4-pentenamida

 Numa solução de 2-acetil-4-metil-4-pentenoato de etila (0,25 g, 1,35 mmol) em DME (2,7 mL) foi adicionada fenetilamina (0,057 mL, 0,45 mmol) num recipiente reacional de microondas. Essa mistura foi irradiada até 180°C por 800
10 s. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com HCl 1 N. A camada orgânica foi separada e seca em Na₂SO₄, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (Biotage, 0 a 40% de acetato de etila/hexano) para produzir amida pura (0,21 g) com 60% de rendimento.

15 c 2-acetil-4-metil-N-(2-feniletíl)pentanamida

 Numa solução de 2-acetil-4-metil-N-(2-feniletíl)-4-pentenamida (2,0 g, 7,69 mmol) numa mistura de solventes de volumes iguais de EtOH e EtOAc (100 mL) foi adicionado Pd/C 10% (0,1 g). Essa mistura foi colocada sob atmosfera de
20 hidrogênio e agitada por 12 h. A mistura reacional foi filtrada por um leito de celite, e o filtrado concentrado foi usado no próximo passo sem purificação.

 d. 2-[2-flúor-3-(metilóxi)fenil]-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

25 2-acetil-4-metil-N-(2-feniletíl)pentanamida (1,00 g, 3,82 mmol) foi ressuspenso em xileno seco (38 mL). A isso foi adicionado 2-flúor-3-metoxibenzamida (0,65 g, 3,82 mmol) e isopropóxido de titânio (4,47 mL, 0,015 mol) seqüen-

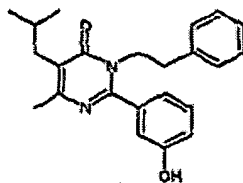
cialmente. A reação foi aquecida até o refluxo até todo o material de partida ser consumido. A mistura reacional foi concentrada e diluída com diclorometano e lavada com HCl 3 N. A camada orgânica foi separada e seca em Na₂SO₄,
 5 filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (Biotage, 0 a 40% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto puro (0,57 g) com 38% de rendimento.

e. 2-(2-flúor-3-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

10 2-[2-flúor-3-(metilóxi)fenil]-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (0,10 g, 0,25 mmol) em 1,0 mL de diclorometano foi esfriado até 0°C. BBr₃ foi, a seguir, adicionado e a mistura reacional foi aquecida até a TA e agitada por 12 h. A mistura reacional foi diluída
 15 com diclorometano e NaHCO₃ aquoso foi, a seguir, adicionado. A camada orgânica foi separada e lavada com H₂O, salmoura e seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (Biotage, 0 a 60% de acetato de etila/hexano) para produzir o composto puro (0,043 g) com
 20 45% de rendimento. EM (m/z): 371,2 [M+H]⁺.

Exemplo 2

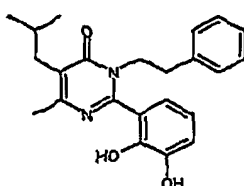
Preparação de 2-(3-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado pela substituição de metoxibenzamida por 2-metóxi-3-fluorbenzamida no Exemplo 1d: EM (m/z): 363,4 [M+H]⁺.

Exemplo 3

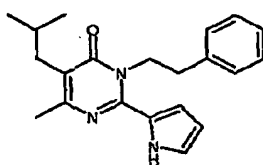
5 Preparação de 2-(2,3-diidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado pela substituição de 2,3-dimetoxibenzamida por 2-metóxi-3-fluorbenzamida no Exemplo 1d: EM (m/z): 379,2 [M+H]⁺.

10 Exemplo 4

Preparação de 6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-2-(1H-pirrol-2-il)-4(3H)-pirimidinona

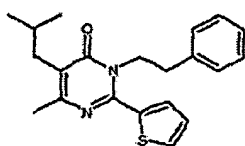


2-acetil-4-metil-N-(2-feniletíl)pentanamida do Exemplo 1c foi ressuspensa em isopropóxido de titânio (3,96
15 mmol, 11,74 mL). A isso foi adicionado 1H-pirrol-2-carboxamida (0,5 g, 4,58 mmol) e a reação foi aquecida até o refluxo por 48 h. No término, a reação foi diluída com diclorometano e lavada com HCl 3 N. A camada orgânica foi separada e seca em Na₂SO₄, filtrada, concentrada e
20 purificada por cromatografia em sílica gel (Biotage, 0 a 50%

de acetato de etila/hexano) para produzir o composto título (0,42 g) com rendimento de 42%. EM (m/z): 336,2 [M+H]⁺.

Exemplo 5

Preparação de 6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletil)-2-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona



a. 6-metil-5-(2-metil-2-propen-1-il)-3-(2-feniletil)-2-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona

2-acetil-4-metil-N-(2-feniletil)pentenamida do Exemplo 1b (0,52 g, 1,98 mmol) foi ressuspensa em isopropóxido de titânio (2,57 mmol, 7,56 mL). A isso foi adicionado tiofeno-2-carboxamida (0,38 g, 2,97 mmol) e a reação foi aquecida até o refluxo por 48 h. No completamento, a reação foi diluída com diclorometano e lavada com HCl 3 N. A camada orgânica foi separada e seca em Na₂SO₄. O composto bruto foi levado para o próximo passo sem purificação adicional.

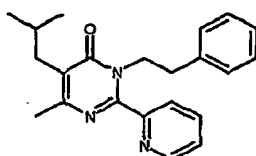
b. 6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletil)-2-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona

6-metil-5-(2-metil-2-propen-1-il)-3-(2-feniletil)-2-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona foi ressuspensa em etanol (4,0 mL). A isso foi adicionado 0,1 g de Pd/C 10% e colocado sob atmosfera de hidrogênio por 16 h. A mistura reacional foi filtrada através de um leito de Celite e o filtrado concentrado foi purificado por HPLC de fase reversa para

produzir (0,17 g) do composto final com 25% de rendimento.
EM (m/z): 453,2 [M+H]⁺.

Exemplo 6

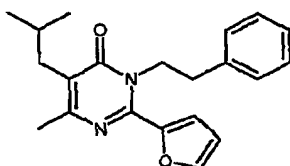
Preparação de 6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-2-(2-piridinil)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado pela substituição de 2-piridinocarboxamida por tiofeno-2-carboxamida do Exemplo 5a: EM (m/z): 248,2 [M+H]⁺.

Exemplo 7

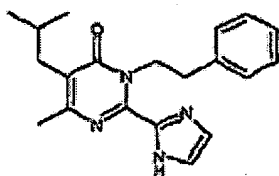
10 Preparação de 2-(2-furanil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado pela substituição de furan-2-carboxamida por tiofeno-2-carboxamida do Exemplo 5a: EM (m/z): 337,2 [M+H]⁺.

15 Exemplo 8

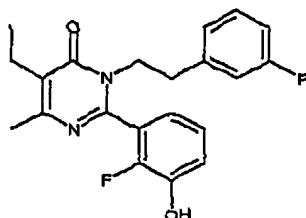
Preparação de 2-(1H-imidazol-2-il)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



2-acetil-4-metil-N-(2-feniletil)-4-pentanamida do Exemplo 1c (0,26 g, 0,99 mmol) foi ressuspensa em isopropóxido de titânio (12,89 mmol, 3,8 mL). A isso foi adicionado 1H-imidazol-2-carboxamida (0,17 g, 1,49 mmol) e a
 5 mistura foi aquecida até o refluxo por 48 h. A mistura reacional foi concentrada e diluída com diclorometano e lavada com HCl 3 N. A camada orgânica foi separada e seca em Na₂SO₄, filtrada, concentrada e purificada por HPLC de fase reversa para produzir o composto título puro com 15% de
 10 rendimento (0,051 g) .EM (m/z): 337,2 [M+H]⁺.

Exemplo 9

Preparação de 5-etil-2-(2-flúor-3-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-metil-4(3H)-pirimidinona



a. 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butanoato de etila

15 Uma mistura de éster etílico do ácido 2-etil-3-oxobutírico (54 g, 0,34 mol), etilenoglicol (23,3 g, 0,375 mol) e ácido p-toluenossulfônico (0,2 g) em tolueno (500 mL) foi aquecida até 120°C por 4 h sob um aparelho de Dean-Stark. A mistura reacional foi esfriada até a TA, o solvente
 20 foi removido e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e NaHCO₃ saturado. As camadas foram separadas e a porção aquosa foi extraída 3 vezes com acetato de etila. As porções orgânicas foram reunidas, secas (MgSO₄) e concentradas para

produzir o produto cetal cíclico como um óleo incolor com 91% de rendimento (63 g).

b. Ácido 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butanóico

5 Numa solução de 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il) butanoato de etila (60 g, 0,297 mol) fornecida acima em EtOH (750 mL) foi adicionada solução de KOH 85% em água (30 mL) e a mistura foi agitada em refluxo de um dia para o outro. A mistura reacional foi esfriada até a TA, o solvente foi evaporado e o resíduo foi dividido entre CH₂Cl₂ e HCl 2N.
10 Depois de separar as camadas, a porção aquosa foi extraída 3 vezes com CH₂Cl₂. As porções orgânicas foram reunidas, secas (Na₂SO₄) e concentradas para produzir o produto ácido como um óleo amarelo claro (27 g, 52% de rendimento).

c. N-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butanamida
15

Numa solução gelada (0°C) de ácido 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butanóico (32,89 g, 0,19 mol) em CH₂Cl₂ (30 mL) foi adicionado cloreto de oxalila (60,0 mL) gota a gota. Depois de 15 min a 0°C, a mistura foi deixada agitar em TA
20 por 2 h. O solvente e o excesso de cloreto de oxalila foram removidos para produzir um óleo, o qual foi feito em CH₂Cl₂ fresco e esfriado até 0°C. Uma solução de piridina (20 mL) de [2-(3-fluorfenil)etil]amina (44 mL, 0,34 mol) foi adicionada gota a gota, e a solução resultante foi deixada
25 aquecer até a TA enquanto agitada de um dia para o outro. A mistura reacional foi dividida entre CH₂Cl₂ e HCl 1N. Depois de separar as camadas, a porção orgânica foi lavada com água e NaHCO₃ aq. A porção orgânica foi reunida, seca (Na₂SO₄) e

concentrada *in vacuo* para produzir o produto amida bruto (35,0 g), o qual foi usado na próxima reação sem purificação adicional.

d. 2-etil-N-[2-(3-fluorfenil)etil]-3-oxobutanamida

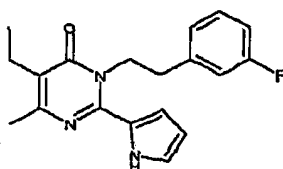
5 Numa solução de N-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butanamida (35,0 g, 0,12 mol) em acetona e água (250 mL/5 mL) foi adicionado ácido p-toluenossulfônico (36,1 g, 0,19 mol). Essa mistura foi agitada e aquecida até 95°C por 4 h. Depois de esfriar até a
10 TA, o solvente foi removido e o resíduo foi dividido entre CH₂Cl₂ e Na₂CO₃ aq. Depois de separar as camadas, a camada aquosa foi extraída 2 vezes com CH₂Cl₂ fresco e as porções orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas para fornecer um sólido branco. O sólido foi
15 triturado com 1:1 de hexanos/éter dietílico para produzir 24,5 g (85%).

e. 5-etil-2-(2-flúor-3-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-metil-4(3H)-pirimidinona

O composto título foi preparado pelo procedimento
20 geral esboçado no Exemplo 1 e substituindo 2-etil-N-[2-(3-fluorfenil)etil]-3-oxobutanamida por 2-acetil-4-metil-N-(2-feniletiletil)pentanamida no passo 1d: EM (m/z): 371,2 [M+H]⁺.

Exemplo 10

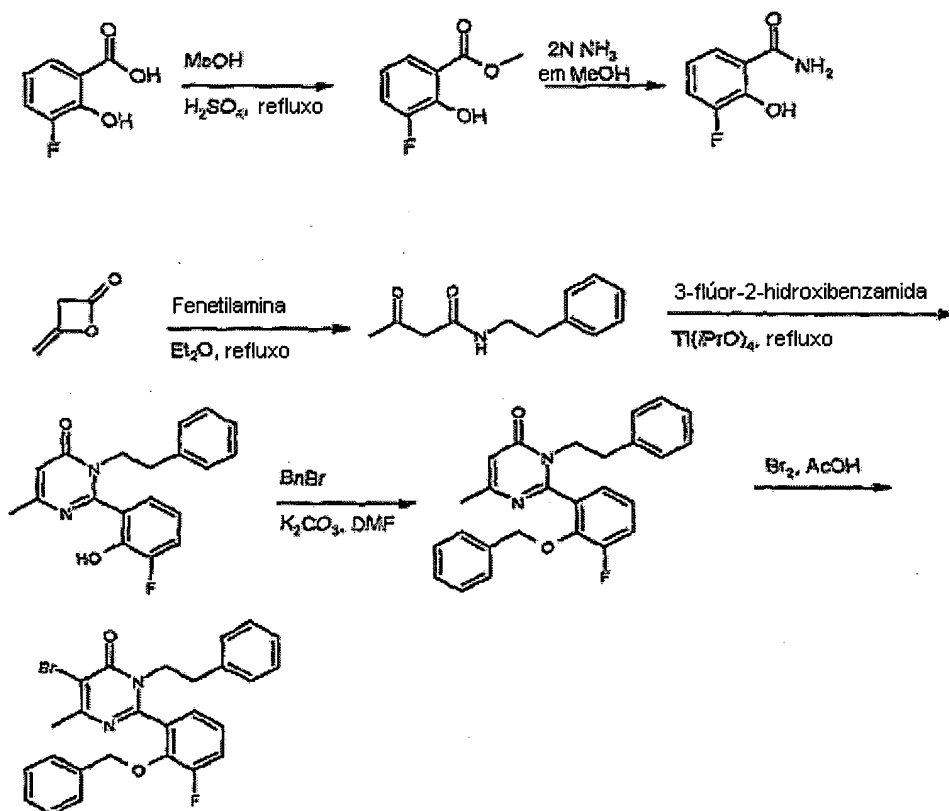
Preparação de 5-etil-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-metil-2-(1H-pirrol-2-il)-4(3H)-pirimidinona
25



Etil-N-[2-(3-fluorfenil)etil]-3-oxobutanamida (0,5 g, 2,14 mmol) do Exemplo 9d foi ressuspensa em isopropóxido de titânio (2,78 mmol, 8,5 mL). A isso foi adicionado 1H-pirrol-2-carboxamida (0,35 g, 3,21 mmol) e a reação foi aquecida até o refluxo por 48 h. No completamento, a reação foi diluída com diclorometano e lavada com HCl 3 N. A camada orgânica foi separada e seca em Na₂SO₄, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (Biotage, 0 a 50% de acetato de etila/hexano) para produzir o composto título (0,42 g) com 32% de rendimento. EM (m/z): 326,2 [M+H]⁺.

Exemplo 11

Preparação de 5-bromo-2-{3-flúor-2-[[fenilmetil]óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



a. 3-flúor-2-hidroxibenzoato de metila

O hidroxiácido (10 g, 0,064 mols) foi ressuspenso em metanol anidro (215 mL). A isso foi adicionada uma quantidade catalítica de ácido sulfúrico e a reação foi submetida a refluxo por 16 h. A reação foi concentrada e o produto bruto foi levado para o próximo passo sem purificação.

b. 3-flúor-2-hidroxibenzamida

O éster metílico foi colocado num recipiente reacional pressurizado. A isso foi adicionada amônia 2 N em metanol (125 mL) e a reação foi aquecida até 110°C por 16 h. A reação foi concentrada e ressuspensa em diclorometano. O material não-dissolvido foi removido por filtração. A reação foi concentrada e dissolvida em grande quantidade de metanol e foi descolorida. A solução de metanol foi parcialmente concentrada, na qual sólido cristalino (marrom pálido) foi removido por quebra. O sólido foi filtrado e usado no próximo passo.

c. 3-oxo-N-(2-feniletil)butanamida

Diceteno (10,0 g, 0,12 mols) foi ressuspenso em éter anidro (240 mL). A isso foi adicionado fenetilamina (14,93 mL, 0,012 mols) gota a gota por um funil de gotejamento. Na adição de amina foi completada a reação foi aquecida até o refluxo por 3 h. A mistura bruta foi ressuspensa num funil de separação e lavada com HCl 5% e a camada orgânica foi separada, seca em sulfato de sódio e concentrada para produzir 22,78 gramas com 93% de rendimento.

d. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

O 3-oxo-N-(2-feniletil)butanamida (10 g, 0,049 mols) foi colocada num frasco de fundo redondo de 500 mL. A
5 isso foi adicionado isopropóxido de titânio (214 mL, 0,73 mols). Enquanto a reação se encontrada sob agitação, 3-flúor-2-hidroxibenzamida (11,42 g, 0,098 mols) foi adicionado, um condensador foi colocado e a reação foi aquecida até o refluxo (temperatura do banho de óleo = 150°C). A 2-
10 hidróxi-3-fluorbenzamida se dissolveu lentamente e produziu uma solução homogênea marrom no mesmo tempo em temperaturas elevadas. A reação ocorreu por 36 h e esfriou até a temperatura ambiente e foi diluída com diclorometano. HCl 3 N foi lentamente adicionado até todo o sólido que foi
15 inicialmente formado ter se dissolvido. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi adicionalmente extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio e filtradas e concentradas. A mistura reacional bruta foi tomada em EtOAc e os hexanos
20 foram adicionados para remover o produto por quebra. O sólido (6,79 g, 43%) foi filtrado e tomado no próximo passo sem purificação.

e. 2-(3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

25 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (6,0 g, 0,019 mols) foi dissolvida em DMF seco (92 mL). A isso foi adicionado carbonato de potássio (3,83 g, 0,028 mmols) e brometo de benzila (2,64

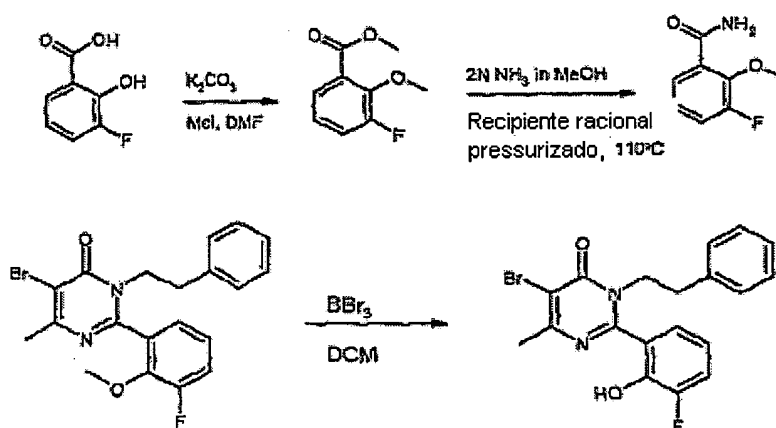
mL, 0,028 mols) seqüencialmente. A reação foi aquecida até 60°C e agitada por 16 h. A mistura reacional foi esfriada até a temperatura ambiente, filtrada e diluída com EtOAc. Essa foi lavada sucessivamente com HCl 5% e solução de cloreto de sódio saturada. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio e concentrada para produzir o produto (7,12 g) com 93% de rendimento.

f. 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

10 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (6,0 g, 0,0145 mols) foi ressuspenso em ácido acético glacial (100 mL). A isso foi adicionado bromo (0,74 mL, 0,0145 mols) gota a gota através de uma seringa. A reação foi agitada por 16 h. Acetato de etila foi adicionado e ácido acético foi lavado com bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi posteriormente lavada com solução saturada de hidrogenossulfito de sódio/metabissulfito de sódio e seca em sulfato de sódio. Sulfato de sódio foi removido por filtração e a camada orgânica foi
15 concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (Biotage) usando misturas de acetato de etila e hexano (10 a 50%) para obter o produto desejado (7,06 g) com 98% de rendimento. EM (m/z): 485,2 [M+H]⁺.

Exemplo 12

25 Preparação de 5-bromo-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



a. 3-flúor-2-(metilóxi)benzamida

Numa solução de ácido 2-hidróxi-3-fluorbenzóico (30,0 g, 0,19 mol) em DMF seco (320 mL) foi adicionado K_2CO_3 (66,4 g, 0,48 mol) e iodometano (30,0 mL, 0,48 mol) 5 seqüencialmente. A reação foi aquecida até $60^\circ C$ e agitada por 16 h. No esfriamento, a mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com HCl 1 N, $NaHCO_3$ 5% e salmoura. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. o éster metílico resultante foi colocado num recipiente 10 pressurizado. A isso foi adicionado NH_3 2N em metanol e a reação foi aquecida até $110^\circ C$ por 16 h. No esfriamento, a mistura reacional foi filtrada e concentrada para produzir a amida desejada (26,3 g) com rendimento global de 81%.

b. 3-oxo-2-fenil-N-[2-(2-tienil)etil]butanamida

15 Numa solução de 3-oxo-2-fenilbutanoato de etila (5,0 g, 0,024 mols) em DME (21 mL) foi adicionado [2-(2-tienil)etil]amina (0,057 mL, 0,45 mmols) num frasco reacional de microondas. Algumas gotas de etanol foram adicionadas à mistura reacional e irradiadas até $180^\circ C$ por 20 800 s. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com HCl 1 N. A camada orgânica foi separada e seca em

Na₂SO₄. Filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (Biotage, 0 a 40% de acetato de etila/hexano) para produzir a amida pura (3,42 g) com 49% de rendimento.

c. 5-bromo-2-[3-flúor-2-(metilóxi)fenil]-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

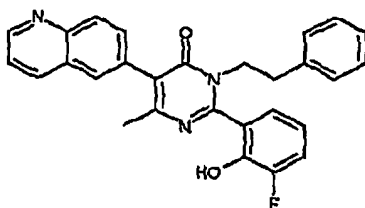
O composto título foi preparado pelo procedimento geral esboçado no Exemplo 1 pela substituição de 3-flúor-2-metoxibenzamida por 3-flúor-2-hidroxibenzamida no passo 1d.

d. 5-bromo-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

Bromo-2-[3-flúor-2-(metilóxi)fenil]-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (0,065 g, 0,16 mmol) em 2 mL de diclorometano foi esfriada até 0°C. Solução de DCM 1 m de BBr₃ (0,8 mL, 0,78 mmol) foi, a seguir, adicionada e a mistura reacional foi aquecida até a TA e agitada por 16 h. A mistura reacional foi diluída com diclorometano e NaHCO₃ aquoso foi, a seguir, adicionado. A camada orgânica foi separada e lavada com H₂O, salmoura e seca em Na₂SO₄, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (Biotage, 0 a 60% de acetato de etila/hexano) para produzir o composto puro (0,022 g) com 35% de rendimento. EM (m/z): 405,0 [M+2H]⁺.

Exemplo 13

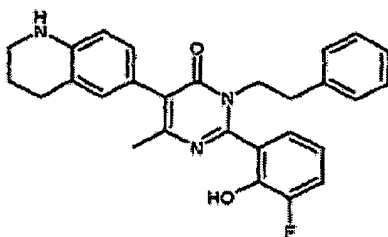
Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(6-quinolinil)-4(3H)-pirimidinona



Numa solução de 5-bromo-2-(3-flúor-2-[(fenil-
 metil)óxi]fenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona
 (0,20 g, 0,4 mmols) em dioxano (3 mL) foi adicionado ácido
 6-quinolinilborônico (0,14 g, 0,8 mmols) dissolvido numa
 5 mistura de solventes de 0,5 mL de etanol e 0,5 mL de
 dioxano, e 0,5 mL de carbonato de sódio aquoso (0,09 g, 0,8
 mmols) num frasco reacional de microondas e irradiado até
 150°C por 2400 segundos. A mistura reacional foi filtrada
 através de um filtro de seringa (Acrodisc CR25mm com 0,2 μ m
 10 de membrana PTFE). O filtrado foi diluído com EtOAc e lavado
 com salmoura, separado, seco em sulfato de sódio, filtrado,
 concentrado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por
 cromatografia em sílica gel (Biotage, 0 a 60% de acetato de
 etila/hexano) para produzir o produto desejado (0,12 g) com
 15 66% de rendimento. EM (m/z): 452,4 [M+H]⁺.

Exemplo 14

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(1,2,3,4-tetraidro-6-quinolinil)-4(3H)-pirimidinona

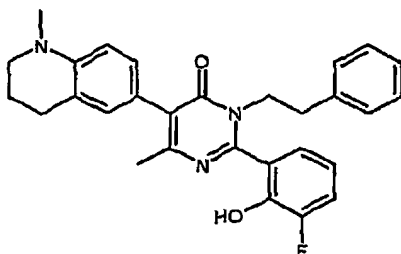


Numa solução de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(6-quinolinil)-4(3H)-pirimidinona do Exemplo 13 foi (0,33 g, 0,073 mmols) em etanol foi adicionado Pd/C 10% (0.01 g). Essa mistura foi colocada sob atmosfera de hidrogênio e agitada por 12 h. A mistura reacional foi filtrada através de um leito de Celite e concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (Biotage, 0 a 60% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto desejado (0,020 g) com 60% de rendimento. EM (m/z): 456,2 [M+H]⁺.

10

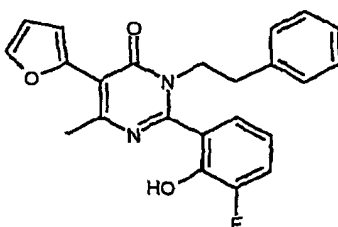
Exemplo 15

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(1-metil-1,2,3,4-tetraidro-6-quinolinil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



Numa solução do Exemplo 14 (0,02 g, 0,044 mol) em metanol foi adicionado formaldeído (0,018 mL, 0,66 mmol) e NaCNBH₃ (8,15 mg, 0,13 mmol) seqüencialmente. A reação foi agitada por 48 h em temperatura ambiente. A mistura reacional foi concentrada e diluída com diclorometano e lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi separada por HPLC de fase reversa para produzir o produto desejado (7 mg) com rendimento de 34%. EM (m/z): 470,2 [M+H]⁺.

20

Exemplo 16Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-5-(2-furanil-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

a. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona

Numa solução contendo 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (1,0 g, 2,02 mol) do Exemplo 11 em dioxano desoxigenado foi adicionado Pd(tBu₃P)₂ (0,10 g, 0,20 mol), fluoreto de césio (0,67 g, 4,5 mol) e tributil(2-furanil)estano (0,6 mL, 2,22 mol) foram adicionados seqüencialmente. A reação foi aquecida até 90°C com fluoreto de potássio aquoso saturado, água e salmoura. A camada orgânica foi separada, seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (Biotage, 0 a 50% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto desejado (0,81 g) com 81% de rendimento.

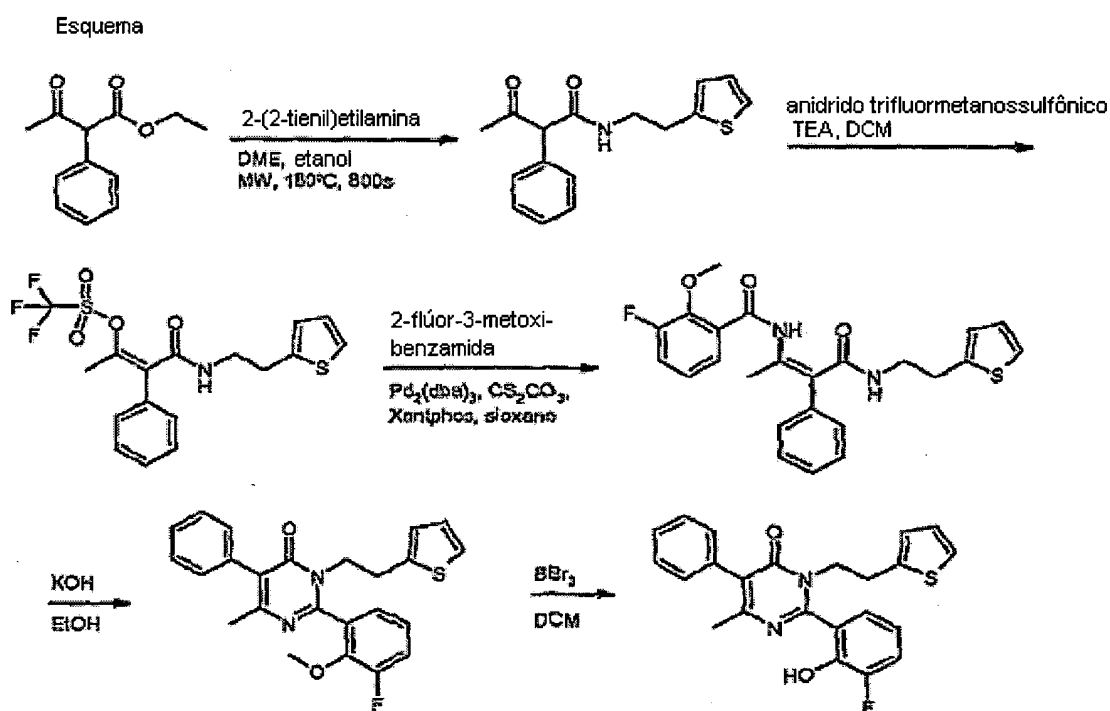
b. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona (0,81 g, 1,63 mol) foi colocado num frasco de fundo redondo equipado com uma barra de agitação e um condensador. A isso foi adicionado HBr em

ácido acético (10 mL), água (1,0 mL) e agitado por 5 h. A reação foi interrompida com NaHCO₃ saturado e extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (Biotage, 0 a 50% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto desejado (0,61 g) em 91% de rendimento. EM (m/z): 391,2 [M+H]⁺.

Exemplo 17

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-fenil-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona



a. 3-oxo-2-fenil-N-[2-(2-tienil)etil]butanamida

Numa solução de 3-oxo-2-fenilbutanoato de etila (5 g, 0,24 mols) em DME (21 mL) foi adicionado 2-(2-tienil)etilamina (2,92 g, 0,023 mol) num recipiente reacional de microondas. Algumas gotas de etanol foram adicionadas à mistura reacional e irradiadas até 180°C por 1200 s. A

mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com HCl 1 N. A camada orgânica foi separada e seca em Na₂SO₄. Filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel para produzir a amida pura (3,42 g) com 49% de rendimento.

b. Trifluormetanossulfonato de (1Z)-1-metil-3-oxo-2-fenil-3-{{2-(2-tienil)etil}amino}-1-propen-1-ila

10 Numa solução de 3-oxo-2-fenil-N-{{2-(2-tienil)etil}butanamida (3,42 g, 0,012 mol) em diclorometano seco (50 mL) foi coletada até -78°C. A isso foi adicionado anidrido trifluormetanossulfônico (2,2 mL, 0,013 mol) e trietilamina (2,49 mL, 0,018 mol) seqüencialmente e agitado enquanto a reação foi aquecida até 0°C. A reação foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel 15 (Biotage, o a 40% de acetato de etila/hexano) para produzir triflato (3,55 g) com 71% de rendimento.

c. 3-flúor-N-((1Z)-1-metil-3-oxo-2-fenil-3-{{2-(2-tienil)etil}amino}-1-propen-1-il)-2-(metilóxi)benzamida

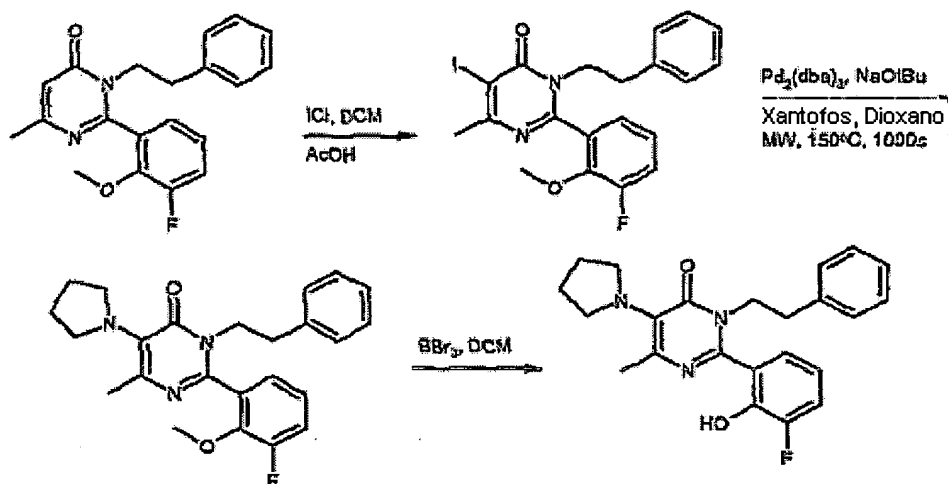
20 Numa solução de trifluormetanossulfonato de (1Z)-1-metil-3-oxo-2-fenil-3-{{2-(2-tienil)etil}amino}-1-propen-1-ila em dioxano desoxigenado seco foi adicionado 3-flúor-2-metoxibenzamida (0,48 g, 2,82 mmol), carbonato de céσιο (1,19 g, 3,67 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,06 g, 0,065 mmol) e xantofos (0,113 g, 0,2 mmol). A reação foi aquecida até o 25 refluxo por 16 h. A mistura reacional esfriada foi filtrada através de um leito de celite e concentrada. A purificação foi efetuada por cromatografia em sílica gel (Biotage) para fornecer a enamida com 62% de rendimento.

d. 2-[3-flúor-2-(metilóxi)fenil]-6-metil-5-fenil-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona

3-flúor-N-((1Z)-1-metil-3-oxo-2-fenil-3-{[2-(2-tienil)etil]amino}-1-propen-1-il)-2-(metilóxi)benzamida (0,74 g, 1,69 mol) foi dissolvida em etanol (10 mL). A isso foi adicionado 10 mL de hidróxido de potássio aquoso 25% (p/v) e submetido a refluxo por 16h. A mistura reacional bruta foi acidificada por HCl 6 N até pH ~1 e extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (Biotage) para produzir o produto desejado (0,33 g) com 46% de rendimento.

e. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-fenil-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona

2-[3-flúor-2-(metilóxi)fenil]-6-metil-5-fenil-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona (0,33 g, 0,81 mmol) em 3 mL de diclorometano foi esfriada até 0°C. BBr₃ em diclorometano (1,62 mL) foi, a seguir, adicionado e a mistura foi deixada aquecer até a TA. No completamento da mistura reacional, foi diluída com diclorometano e NaHCO₃ aq. foi, a seguir, adicionado. A camada orgânica foi separada e lavada com H₂O, salmoura e seca em Na₂SO₄. Depois da filtração, a mistura reacional foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (Biotage, 0 a 60% de acetato de etila/hexano) para produzir o composto puro (0,186 g) com 46% de rendimento. EM (m/z): 407,2 [M+H]⁺.

Exemplo 18Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(1-pirrolidinil)-4(3H)-pirimidinonaa. 2-[3-flúor-2-(metilóxi)fenil]-5-iodo-6-metil-5 3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

2-[3-flúor-2-(metilóxi)fenil]-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (4,78 g, 0,014 mol) do Exemplo 12c foi ressuspense em ácido acético glacial (283 mL). A isso foi adicionada solução de diclorometano 1 M de monocloreto de iodo (71 mL, 0,071 mmols) e a reação foi agitada por 16 h. Acetato de etila foi adicionado e ácido acético foi lavado com carbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio. Sulfato de sódio foi removido por filtração e a camada orgânica foi concentrada. O produto

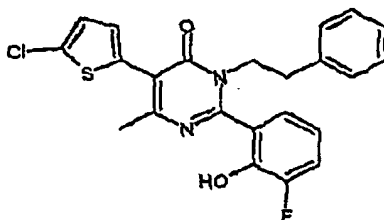
15 bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (Biotage) usando misturas de acetato de etila e hexano (20 a 50%) para obter o produto desejado (2,1 g) com 32% de rendimento.

b. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(1-pirrolidinil)-4(3H)-pirimidinona

Numa solução de 2-[3-flúor-2-(metilóxi)fenil]-5-iodo-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (0,3 g, 0,65 mols) em tolueno desoxigenado (3,2 mL) foi adicionado xantofos (0,06 g, 0,096 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,59 g, 0,032 mmol) e NaOtBu (0,09 g, 0,91 mmols) num recipiente de microondas. A reação foi agitada por 5 min e pirrolidina (0,064 mL, 0,08 mmol) foi adicionada, o frasco reacional foi tampado e irradiado num sintetizador Smith a 150°C por 1000 s. A mistura reacional foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (Biotage) usando misturas de EtOAc e hexano (5 a 30%) para obter o produto desejado (0,32 g), as quais continham pequena quantidade de impurezas. A subsequente desproteção foi efetuada usando BBr₃ conforme descrito no Exemplo 1e produziu o composto título: EM (m/z): 394,4 [M+H]⁺.

Exemplo 19

Preparação de 5-(5-Cloro-2-tienil)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



a. 5-(5-cloro-2-tienil)-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

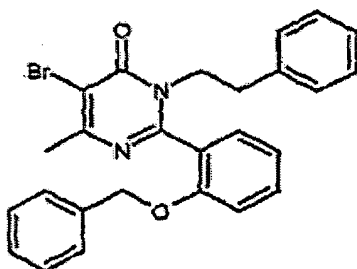
Numa solução de 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (0,5 g, 1,01 mmols) 11 em dioxano desoxigenado foi adicionado 2-cloro-5-bromotiofeno (0,2 g, 1,01 mmols), tetrakis(trifenil)fosfina (0,18 g, 0,1 mmols) e hexametilditina (0,21 mL, 1,01 mmols). A reação foi submetida a refluxo por 48 h e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (Biotage) usando misturas de acetato de etila e hexano (0 a 60%) para obter o produto desejado (0,031 g) em 6% de rendimento.

b. 5-(5-cloro-2-tienil)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

Num frasco de fundo redondo equipado com uma barra de agitação e um condensador foi colocado 5-(5-cloro-2-tienil)-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (0,031 g, 0,06 mmols). A isso foram adicionados 2 mL de HBr 45% em ácido acético e a reação foi agitada em TA por 3 h. O resíduo bruto foi diluído com diclorometano e extraído com carbonato de sódio saturado e salmoura. A camada orgânica foi concentrada e purificada por HPLC de fase reversa para produzir o produto puro (11 mg) em 42% de rendimento. EM (m/z): 441,2 [M+H]⁺.

Exemplo 20

Preparação de 5-bromo-6-metil-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona

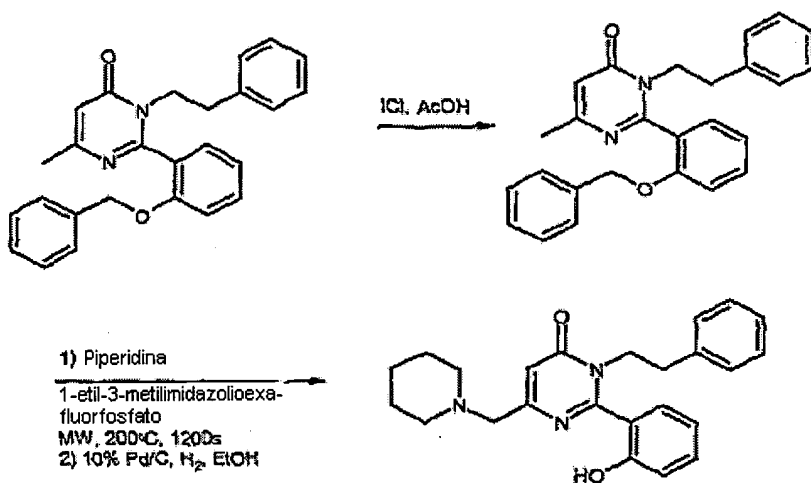


O composto título foi preparado seguindo o método descrito para o Exemplo 11, exceto substituindo 2-hidroxibenzamida por 3-flúor-2-hidroxibenzamida no passo 1d: EM (m/z): 477,2 [M+H]⁺.

5

Exemplo 21

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletil)-6-(1-piperidinilmetil)-4(3H)-pirimidinona



a. 6-metil-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)oxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona

10

6-metil-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona foi preparada de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 11d, exceto que 3-flúor-2-hidroxibenzamida foi substituída com 2-hidroxibenzamida.

b. 5-iodo-6-metil-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona

15

Metil-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona (4,23 g, 10,7 mmols) foi ressuspensa em ácido acético glacial (107 mL). A isso foi adicionada solução de diclorometano 1 M de monocloreto de iodo (31 mL, 5 32,1 mmols) e a reação foi agitada por 16 h. Acetato de etila foi adicionado e ácido acético foi lavado com carbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio. O sulfato de sódio foi removido por filtração e a camada orgânica foi concentrada. O produto bruto foi purifi- 10 cado por cromatografia em sílica gel (Biotage) usando misturas de acetato de etila e hexano (20 a 50%) para obter o produto desejado (2,5 g) com 45% de rendimento.

c. 3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-(1-piperidinilmetil)-4(3H)-pirimidinona

15 Numa solução de 5-iodo-6-metil-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona (0,1 g, 0,19 mmols) em 3 mL de piperidina foi adicionado hexafluorfosfato de 1-etil-3-metilimidazólio. A reação foi irradiada num sintetizador de Smith a 200°C por 1200 s. A mistura reacio- 20 nal foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (Biotage) usando misturas de acetato de etila e hexano (0 a 50%) seguido por MeOH e diclorometano (0 a 10%) para obter o produto desejado (0,07 g) com 77% de rendimento.

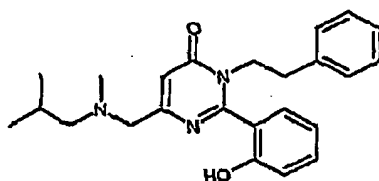
d. 2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletil)-6-(1-piperidinilmetil)-4(3H)-pirimidinona

25 Numa solução de 3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-(1-piperidinilmetil)-4(3H)-pirimidinona (0,12 g, 0,25 mmols) em etanol (2 mL) foi adicionado Pd/C 10%

(0,03 g). A mistura foi colocada sob atmosfera de hidrogênio e agitada por 12 h. A mistura racional foi filtrada através de um leito de celite e concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (Biotage) usando (0 a 50%)
 5 misturas de acetato de etila e hexano (0 a 50%) seguido por MeOH e diclorometano (0 a 10%) para obter o produto desejado (0,7 g) com 69% de rendimento. EM (m/z): 390,4 [M+H]⁺.

Exemplo 22

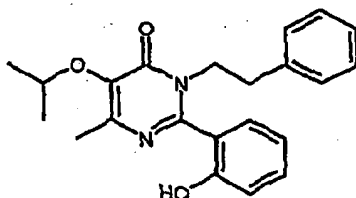
Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-([metil(2-
 10 metilpropil)amino]metil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado pela substituição de metil(2-metilpropil)amina por piperidina do Exemplo 21. EM (m/z): 392,4 [M+H]⁺.

Exemplo 23

15 Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-[(1-metiletil)óxi]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



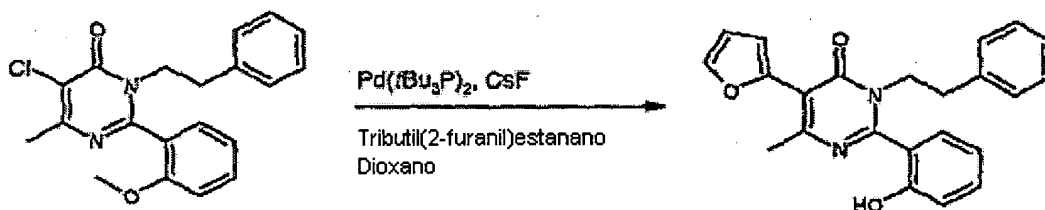
Numa solução de 5-iodo-6-metil-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona (0,13 g, 0,25 mmols) do Exemplo 21 em 3 mL de tolueno foi adicionado

iodeto de cobre (23 mg, 0,13 mmols), fenantrolina (0,044 g, 0,25 mmols) e carbonato de césio (0,16 g, 0,50 mmols). A mistura reacional foi agitada por 5 min e álcool isopropílico foi adicionado e aquecido até ser refluxado por 5 16 h. A reação foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (Biotage) usando misturas de acetato de etila e hexano (0 a 30%) para obter o produto desejado (0,094 g) com 84% de rendimento. A hidrogenólise catalítica conforme descrita anteriormente produziu o composto título:

10 EM (m/z): 365 [M+H]⁺.

Exemplo 24

Preparação de 5-(2-furanil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



a. 5-(2-furanil)-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

15

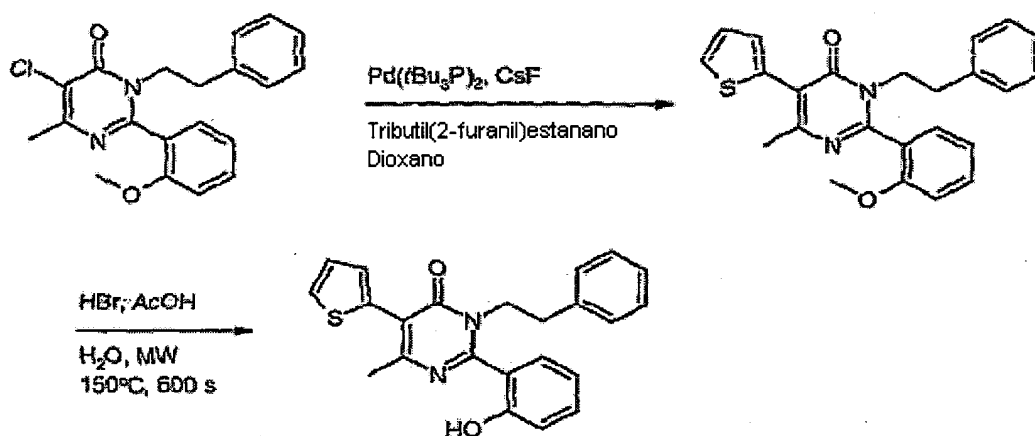
Numa solução contendo 5-cloro-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (0,06 g, 0,000176 mol) em dioxano desoxigenado foi adicionado Pd(tBu₃P)₂ (5,3 mg, 0,01 mmol), fluoreto de césio (0,06 g, 0,00039 mol) e tributil(2-furanil)estano (0,06 mL, 0,000176 mol) foi adicionado sequencialmente. A reação foi aquecida até 90°C por 16 h e concentrada. O resíduo bruto é diluído com diclorometano e lavado com fluoreto de potássio aquoso saturado, água e salmoura. A camada orgânica foi

20

separada, seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (0 a 50% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto desejado (6,6 mg) com 10% de rendimento. EM (m/z): 373,4
5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 25

Preparação de 2-(2-Hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-2-tienil)-4(3H)-pirimidinona



a. 6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-5-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona
10

Numa solução contendo 5-cloro-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (0,32 g, 0,000903 mol) do Exemplo 26 em dioxano desoxigenado foi adicionado $\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$ (0,028 mg, 0,054 mmol), fluoreto de césio (0,30 g, 0,00198 mol) e tributil-(2-tienil)estano (0,32 mL, 0,00099 mol) foi adicionado seqüencialmente. A reação foi aquecida até 90°C por 16 h e concentrada. O resíduo bruto foi diluído com diclorometano e lavado com fluoreto de potássio aquoso saturado, água e salmoura. A
15
20 camada orgânica foi separada, seca em Na_2SO_4 , filtrada e

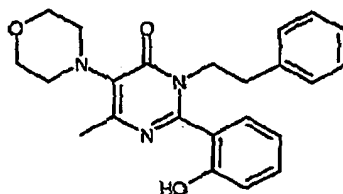
concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (0 a 50% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto desejado (0,2 g) com 54% de rendimento. EM (m/z): 403 [M+H]⁺.

5 b. 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona

Num frasco de microondas de 5 mL foi carregado com 6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-5-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona (0,1 g, 0,25 mmols), 1,0 mL de AcOH e 2
10 mL de HBr. A mistura reacional foi fechada e irradiada no sintetizador Smith por 600 s a 150°C. A mistura reacional foi diluída com diclorometano e lavada com NaHCO₃, salmoura e seca em Na₂SO₄. Sulfato de sódio foi filtrado e concentrado. O produto bruto é purificado por cromatografia
15 em coluna flash (0 a 50% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto (0,027 g) com 28% de rendimento EM (m/z): 389,2 [M+H]⁺.

Exemplo 26

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(4-morfolinil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona
20



a. 2-(metilóxi)benzenocarboximidamida

Em éter anidro a 0°C foi introduzido num frasco sob argônio LiHMDS (94 mL, 93,9 mmol) foi introduzido e agitado por 5 min. 2-metoxibenzonitrila (5 g, 37,6 mmol) foi

a seguir adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 dias. Quando todo o material de partida foi consumido, a mistura reacional foi concentrada e 200 mL de HCl 1 N gelado foi adicionado e agitado por 0,5 h. A camada aquosa foi extraída com éter dietílico, a seguir, ajustou o pH da camada aquosa até 13 pela adição de NaOH 6 N. A base livre de 2-(metilóxi)benzenocarboximidamida foi extraída com diclorometano (x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e concentradas para produzir o produto puro com 91% de rendimento.

b. 5-cloro-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-4(1H)-pirimidinona

Numa solução de 2-(metilóxi)benzenocarboximidamida (4,76 g, 0,032 mol) em 150 mL de mistura de solvente de MeOH/dioxano (1/5) foi adicionado NaOMe (2,56 g) e agitada por 15 min. 2-cloro-3-oxobutanoato de etila (7,82 g, 0,048 mol) foi introduzido e a mistura reacional foi aquecida até o refluxo por 16 h. No completamento a mistura reacional foi concentrada, diluída com diclorometano e adicionado HCl diluído. A camada de diclorometano foi separada e lavada com salmoura, seca em Na₂SO₄. Na filtração e na concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (acetato de etila 30%/hexano) para produzir o produto (3,09 g) com 39% de rendimento.

c. 5-cloro-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

Numa solução de 5-cloro-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-4(3H)-pirimidinona (3,2 g, 0,013 mol) em DMF seco foi

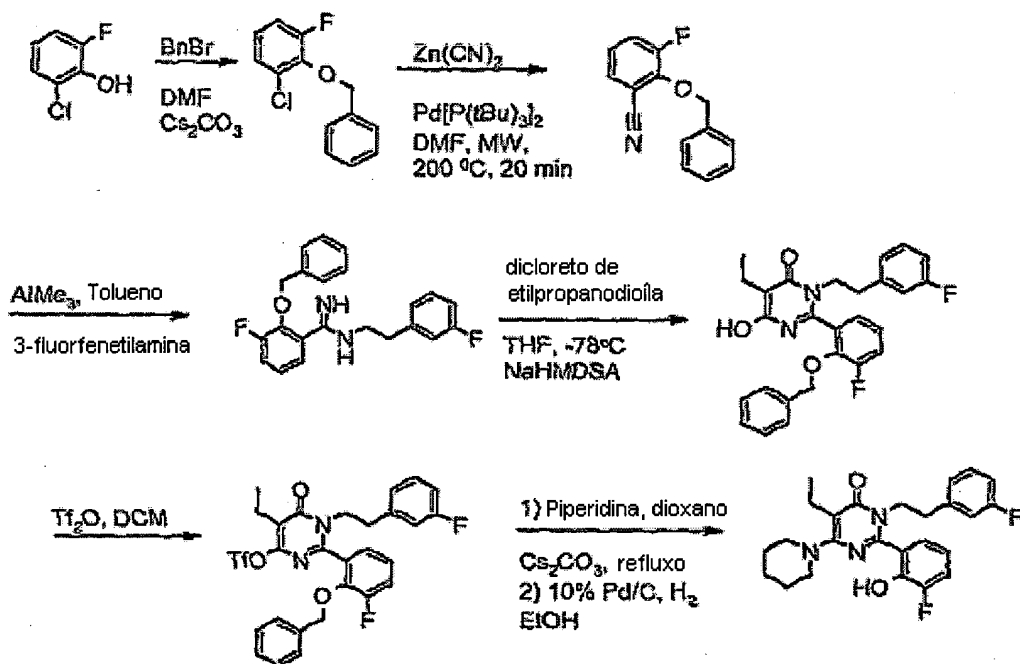
adicionado LiH (0,122 g, 0,015 mol) e agitada por 10 min em temperatura ambiente. A seguir (2-bromoetil)benzeno foi adicionado e agitado de um dia para o outro. A mistura reacional foi interrompida pela adição de gelo e HCl 6 N. 5 Essa mistura foi extraída com EtOAc e a camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso, salmoura e seca em Na₂SO₄. O sulfato de sódio foi filtrado e concentrado. O produto bruto é purificado por cromatografia em coluna flash (acetato de etila 30%/hexano) para produzir o produto (2,13 g) com 47% 10 de rendimento.

d. 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(4-morfolinil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

Numa solução de 5-cloro-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (0,07 g, 0,2 15 mmols) em 3 mL de dioxano foi adicionado Pd₂(dba)₃ (0,009 mg, 0,001 mmols), dicicloexilfosfino-2'-(n,N-dimetilaminobifenil) (0,008 g, 0,02 mmols), NaOtBu (0,26 g, 0,27 mmols) e morfolina (0,024 mL). A mistura reacional foi irradiada a 180°C por 2400 s. A reação foi concentrada e diluída com 20 diclorometano e lavada com HCl 5% e salmoura. A mistura reacional foi seca em sulfato de sódio, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em coluna flash usando MeOH/diclorometano (0 a 5%) para obter o produto desejado (0,020 g) com 37% de rendimento. O produto resultante foi 25 desprotegido conforme descrito no Exemplo 1e para fornecer o composto título: EM (m/z): 392,4 [M+H]⁺.

Exemplo 27

Preparação de 5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-(1-piperidinil)-4(3H)-pirimidinona

a. Éter 2-cloro-6-fluorfenilfenilmetílico

5 2-cloro-6-fluorfenol (2,0 g, 13,6 mmol) foi dissolvido em 68 mL DMF. A essa solução foi adicionado CS_2CO_3 (6,67 g, 20,5 mmol) e brometo de benzila (1,78 mL, 15 mmol) sequencialmente e agitado por 12 h. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com salmoura (3 x 100 mL). A

10 camada orgânica foi seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada para produzir 2,97 g do produto com 92% de rendimento.

b. 3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]benzonitrila

15 Numa solução de 1-benzilóxi-2-cloro-6-fluorbenzeno (200 mg, 0,42 mmol) em 8 mL de DMF seco foi adicionado Zn(CN)_2 (110 mg, 0,93 mmol) e $\text{Pd(t-Bu}_3\text{P)}_2$ (86 mg, 0,08 mmol) e a mistura foi diluída com EtOAc e lavada com salmoura. A

camada orgânica foi seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (o a 20% de EtOAc/hexano) para produzir o produto desejado (0,8 g) com 83% de rendimento.

5 c. 3-flúor-N-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-[(fenilmetil)óxi]benzenocarboximidamida

Um frasco de fundo redondo foi carregado com [2-(3-fluorfenil)etil]amina (0,08 g, 0,59 mmol) e 5 mL de tolueno e esfriado até 0°C. Me_3Al (2,0 M em hexano, 0,88 mL, 10 0,18 mmol) foi adicionado gota a gota durante 30 min e a mistura resultante foi agitada a 0°C por 0,5 h e aquecido até TA por 4 h. 3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]benzonitrila (200 mg, 0,88 mmol) foi, a seguir, adicionada em TA em porções e aquecida até 80°C sob Argônio de um dia para o outro. Depois 15 de esfriar até a TA, a mistura foi vertida lentamente numa pasta de sílica gel em CHCl_3 e agitada por 30 min. A mistura foi filtrada e rinsada com MeOH 20% em clorofórmio (x 3). O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia em 20 MeOH/diclorometano e 0,1% de NH_3) para produzir o produto desejado (0,054 g) com 25% de rendimento.

d. 5-etil-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-hidróxi-4(3H)-pirimidinona

25 Numa solução gelada (-78°C) de 3-flúor-N-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-[(fenilmetil)óxi]benzenocarboximidamida em THF (0,28 g, 0,00077 mol) foi adicionado NaHMDSA (0,768 mL, 0,00077 mol) e agitado por 10 minutos. Cloreto de etilmalonila foi adicionado (0,143 mL, 0,00084 mol) gota a

gota através de uma cânula. Depois de agitar de um dia para o outro, enquanto aquecido até a TA, a mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com salmoura. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada. O produto bruto foi
5 purificado por cromatografia em coluna flash (30% de EtOAc/hexano) para produzir o produto desejado (0,12 g) com 42% de rendimento.

e. Trifluormetanossulfonato de 5-etil-1-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-oxo-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-1,6-di-
10 dro-4-pirimidinila

5-etil-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-hidróxi-4(3H)-pirimidinona (0,14 g, 2,94 mmol) foi ressuspenso em DCM (5 mL) e esfriado até -78°C. A isso foi adicionada colidina (0,057 mL, 4,31 mmol)
15 e a reação foi agitada por 5 minutos. Nesse momento anidrido trifluormetanossulfônico (0,066 mL, 3,96 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida até 0°C e agitada de um dia para o outro. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com H₂O, salmoura e seca (Na₂SO₄) e concentrada. O
20 produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (30% de EtOAc/hexano) para produzir o produto desejado (0,081 g) com 47% de rendimento.

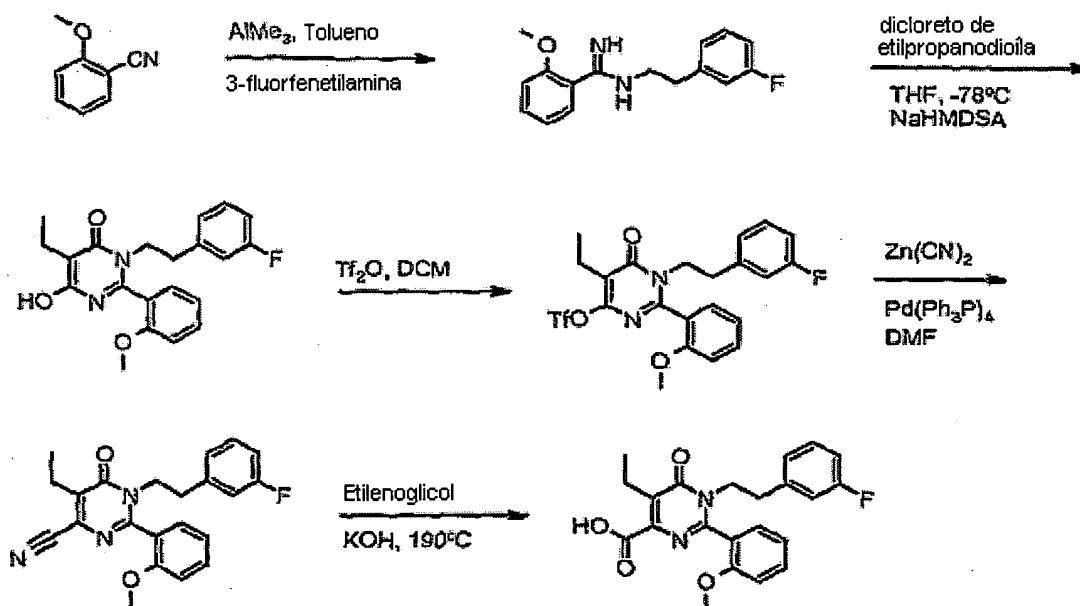
f. 5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-(1-piperidinil)-4(3H)-pirimidinona

25 À solução de trifluormetanossulfonato de 5-etil-1-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-oxo-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-1,6-diidro-4-pirimidinila (30 mg, 0,07 mmol) em dioxano seco foi adicionado piperidina (7,7 uL, 0,08 mmol) e Cs₂CO₃ (31

mg, 0,1 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 105°C de um dia para o outro. A mistura reacional foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna flash (0 a 50% de EtOAc/hexano) para produzir o produto desejado (25,5 mg) com 74% de rendimento. O composto título foi preparado efetuando a desproteção usando o protocolo de hidrólise catalítica. EM (m/z): 440,4 [M+H]⁺.

Exemplo 28

Preparação de ácido 5-etil-1-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-[2-(metilóxi)fenil]-6-oxo-1,6-diidro-4-pirimidinocarboxílico



a. Trifluorometanossulfonato de 5-etil-1-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-oxo-2-[2-((fenilmetil)óxi)fenil]-1,6-diidro-4-pirimidinila trifluormetanossulfonato

O composto título foi preparado seguindo o procedimento geral esboçado no Exemplo 27, exceto a substi-

tuição de 2-metoxibenzonitrila por 3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]benzonitrila nos passos 27c.

b. 5-etil-1-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-[2-(metilóxi)fenil]-6-oxo-1,6-diidro-4-pirimidinocarbonitrila

5 Numa solução de trifluormetanossulfonato de 5-etil-1-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-oxo-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-1,6-diidro-4-pirimidinila (0,1 g, 0,20 mmol) em 2 mL de DMF seco foi adicionado $Zn(CN)_2$ (0,026 g, 0,22 mmol) e $Pd(Ph_3P)_4$ (0,023 g, 0,02 mmol) e a mistura foi colocada num reator de microondas (150°C, 2500 s). A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com salmoura. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (o a 20% de EtOAc/hexano) para produzir o produto
10 desejado (0,06 g) com 83% de rendimento.

c. ácido 5-etil-1-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-[2-(metilóxi)fenil]-6-oxo-1,6-diidro-4-pirimidinocarboxílico

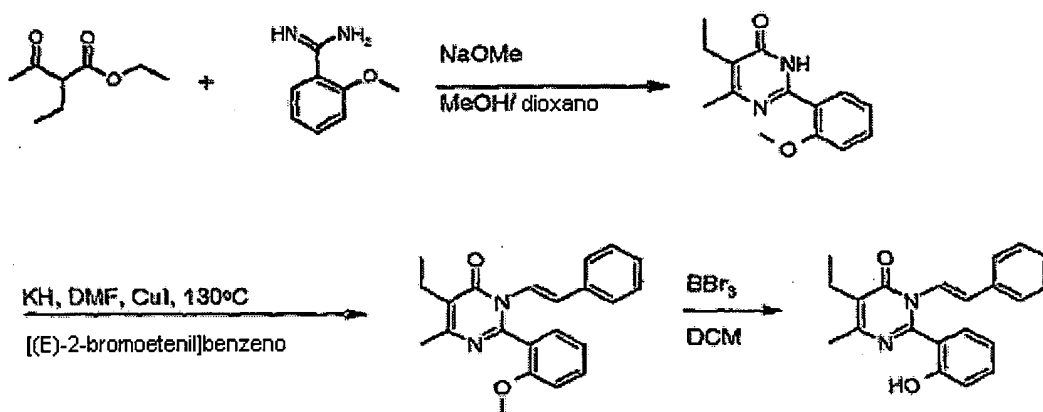
 Numa solução de 5-etil-1-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-[2-(metilóxi)fenil]-6-oxo-1,6-diidro-4-pirimidinocarbonitrila (0,29 g, 0,77 mmols) em etilenoglicol (7 mL) foi
20 adicionado KOH (0,22 g, 3,84 mmols) e a reação foi aquecida até 190°C por 16 h. Parte do solvente foi removido sob pressão reduzida em temperaturas elevadas. A mistura reacional remanescente foi diluída com diclorometano e acidificada até pH ~5 com HCl 1 N. A camada orgânica foi
25 separada, seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash usando (0 a 20%) MeOH em diclorometano (saturado com amônia)

pára produzir o produto desejado (0,15 g) com 52% de rendimento. EM (m/z): 397,2 [M+H]⁺.

Exemplo 29

Preparação de 5-etil-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-

5 [(E)-2-feniletetil-4(3H)-pirimidinona



a. 5-etil-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-4(1H)-
pirimidinona

Solução de NaOMe 25% em metanol (58,6 mL) foi adicionada numa solução a 0°C de 2-(metóxi)benzenocarboxamida (2,0 g, 0,013 mol) e 2-etil-3-oxobutanoato de etila (3,16 g, 0,02 mol) em metanol (125 mL) e 1,4-dioxano (25 mL). A mistura resultante foi submetida a refluxo de um dia para o outro. Os solventes foram removidos e o resíduo foi diluído e a camada aquosa foi extraída com diclorometano 3 vezes. As porções orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e purificadas por cromatografia em coluna flash (0 a 100% de EtOAc/hexanos) para produzir o produto puro.

b. 5-etil-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-[(E)-
2-feniletetil]-4(3H)-pirimidinona

20 Numa solução do intermediário 5-etil-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-4(1H)-pirimidinona (0,1 g, 0,41 mmols) em

DMF seco (1 mL) foi adicionado KOH (0,016 g, 0,41 mmols) e agitado por 5 min. [(E)-2-bromoetenil]benzeno (0,053 mL, 0,41 mmols) e CuI (0,078 g, 0,41 mmols) foram adicionados à reação seqüencialmente e aquecido até 130°C por 16 h. A
5 reação foi esfriada, diluída com EtOAc e lavada com salmoura. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (0 a 20% de EtOAc/hexano) para produzir o produto desejado (0,05 g) com 36% de rendimento.

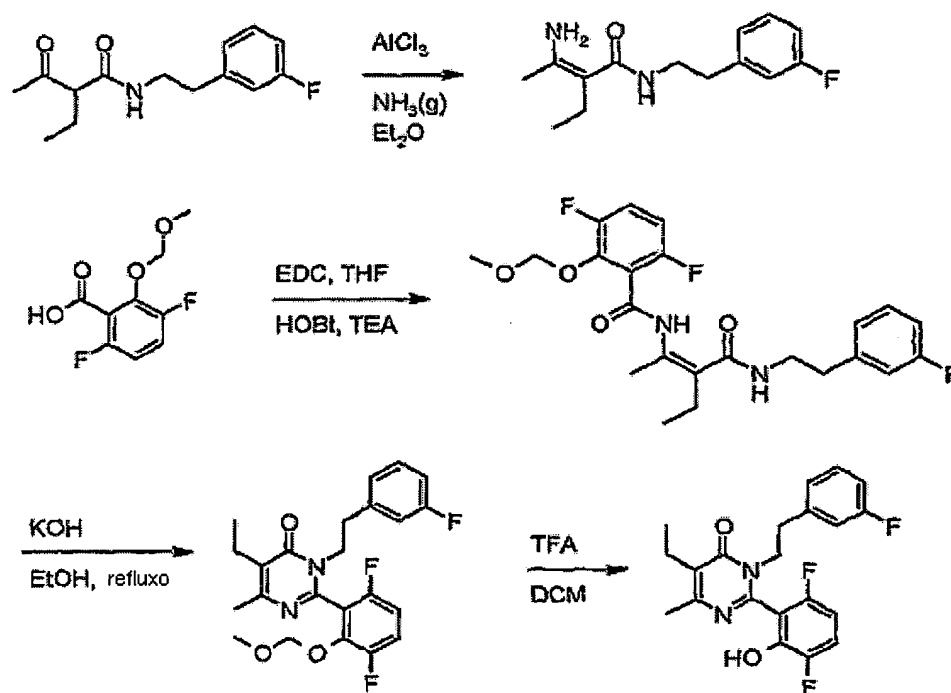
10 c. 5-etil-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-[(E)-2-feniletetil]-4(3H)-pirimidinona

A desproteção de 5-etil-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-[(E)-2-feniletetil]-4(3H)-pirimidinona foi efetuada usando BBr₃ conforme detalhado no Exemplo 13 para fornecer o
15 composto título: EM (m/z): 333,4 [M+H]⁺.

Exemplo 30

Preparação de 2-(3,6-difluor-2-hidroxifenil)-5-etil-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-metil-4(3H)-pirimidinona

Esquema



7

a. (2Z)-3-amino-2-etil-N-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-butenamida

Uma solução de 2-etil-N-[2-(3-fluorfenil)etil]-3-oxobutanamida (3,1 g, 0,012 mols) do Exemplo 9 em éter dietílico seco (350 mL) a 0°C foi saturada com amônia gasosa por 3 h. AlCl₃ (2,0 g) foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer até TA, enquanto agitando de um dia para o outro. A suspensão resultante foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer produto como um óleo incolor (2,1 g) com 68% de rendimento.

b. Ácido 3,6-difluór-2-[(metilóxi)metil]óxi} benzóico

Esse composto foi preparado de acordo com o procedimento reportado na literatura (Eur. J. Org. Chem. 2001, 15, 2911 - 2915).

c. 3,6-diflúor-N-[(1Z)-2-([2-(3-fluorfenil)etil] amino)carbonil)-1-metil-1-buten-1-il]-2-([(metilóxi)metil] óxi)benzamida

5 Numa solução de ácido 3,6-diflúor-2-([(metilóxi) metil]óxi)benzóico (0,2 g, 0,91 mmols) e (2Z)-3-amino-2-etil-N-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-butenamida (0,22 g, 0,87 mmols) em THF seco foi adicionado EDC (0,21 g, 1,09 mmols), HOBt (0,15 g, 1,09 mmols) e TEA (0,51 mL, 3,65 mmols) seqüencialmente. A reação foi agitada em temperatura
10 ambiente por 48 h. A reação foi diluída com EtOAc e lavada com HCl diluído, NaHCO₃ 5% e salmoura. A camada orgânica foi separada, seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (30% de EtOAc/hexano) para produzir o produto desejado 28c (0,081
15 g).

d. 2-(3,6-diflúor-2-([(metilóxi)metil]óxi)fenil)-5-etil-6-metil-3-(2-feniletal)-4(3H)-pirimidinona

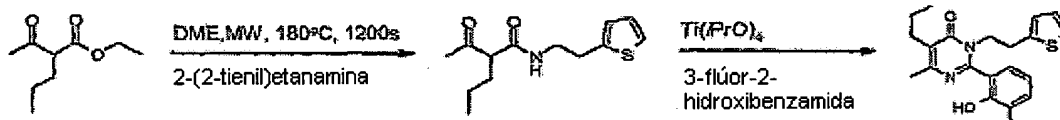
3,6-diflúor-N-[(1Z)-2-([2-(3-fluorfenil)etil]ami- no)carbonil)-1-metil-1-buten-1-il]-2-([(metilóxi)metil]óxi) benzamida (0,39 g, 0,87 mmols) foi ressuspenso em etanol (7
20 mL) e 5 mL de KOH 25% foi adicionado e a reação foi submetida a refluxo de um dia para o outro. Depois de a reação ser esfriada até a TA, o pH é ajustado para ~1 com HCl 3 N e extraída com diclorometano. As fases orgânicas
25 combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (30% de EtOAc/hexano) para produzir o produto desejado (0,32 g) juntamente com alguma impureza.

e. 2-(3,6-difluór-2-hidroxifenil)-5-etil-3-[2-(3-fluórifenil)etil]-6-metil-4(3H)-pirimidinona

A mistura de produtos obtida do passo anterior foi dissolvida em diclorometano seco e a isso foi adicionado TFA (2 mL) e a reação foi agitada por 3 h. No completamento da reação, a reação foi concentrada diluída com diclorometano e lavada com NaHCO₃ 5%, salmoura e seca em Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (30% de EtOAc/hexano) para produzir o produto desejado (0,048 g) com rendimento global de 15%. EM (m/z): 389,2 [M+H]⁺.

Exemplo 31

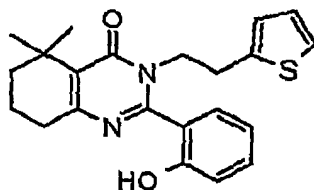
Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-propil-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos gerais esboçados no Exemplo 1, exceto pela substituição de alilbrometo por 3-bromo-2-metil-1-propeno no passo 1a, 2-tienililentilamina por fenetilamina no passo 1b e 3-flúor-2-hidroxibenzamida por 2-flúor-3-metoxibenzamida no passo 1d. EM (m/z): 373,2 [M+H]⁺.

20 Exemplo 32

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-5,5-dimetil-3-[2-(2-tienil)etil]-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona



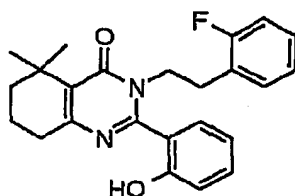
O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 26, exceto pela substituição de 2,2-dimetil-6-oxocicloexanocarboxilato de metila por 2-cloro-3-oxobutanoato de etila e 2-(2-bromoetil)tiofeno por (2-brometil)benzeno: RMN ^1H (400 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ ppm

5 1,42-1,46 (m, 6H), 1,66-1,72 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 2,75 (t, $J = 6,06$ Hz, 2H), 3,15 (t, $J = 7,07$ Hz, 2H), 4,18-4,25 (m, 2H), 6,54 (d, $J = 3,28$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,34$ Hz, 1H), 6,82-6,92 (m, 3H), 7,12 (d, $J = 5,05$ Hz, 1H), 7,32-

10 7,39 (m, 1H).

Exemplo 33

Preparação de 3-[2-(2-fluorfenil)etil]-2-(2-hidroxifenil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)quinazolinona

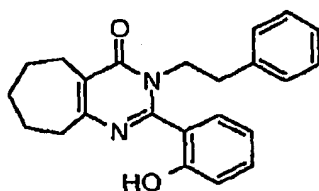


15 O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos do Exemplo 26, exceto pela substituição de 2,2-dimetil-6-oxocicloexanocarboxilato de metila por 2-

cloro-3-oxobutanoato de etila e brometo de 2-fluorfenetila por (2-bromoetil)benzeno: RMN ^1H (400 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ ppm 1,25-1,37 (m, 2H), 1,38-1,47 (m, 6H), 1,59-1,71 (m, 2H), 1,77-1,85 (m, 2H), 2,61 (t, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,06 (t, $J = 7,33$ Hz, 2H), 4,32-4,41 (m, 2H), 6,92-7,04 (m, 4H), 7,14-7,24 (m, 1H), 7,27-7,36 (m, 3H).

Exemplo 34

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletil)-3,5,6,7,8,9-hexaidro-4H-cicloopta[d]pirimidin-4-ona

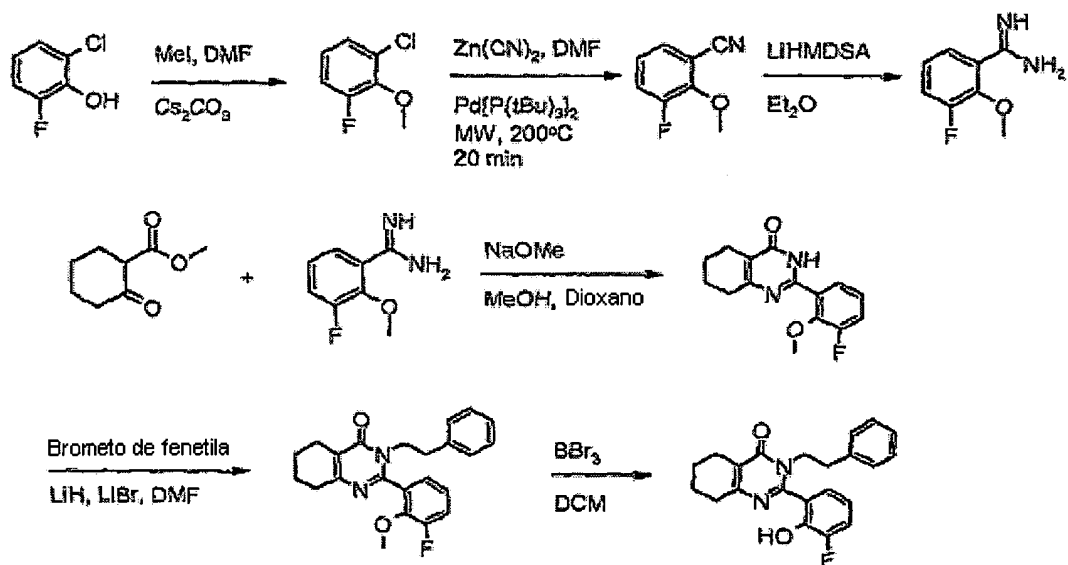


10 O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos do Exemplo 26, exceto pela substituição de 2-oxocicloheptanocarboxilato de metila por 2-cloro-3-oxobutanoato de etila: EM (m/z): 361,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 35

15 Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-(2-feniletil)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona

Esquema

a. 3-flúor-2-(metilóxi)benzonitrila

Esse composto foi preparado seguindo os procedimentos gerais esboçados no Exemplo 27 e substituindo iodeto de metila no lugar de brometo de benzila no passo 1a.

5 b. 3-flúor-2-(metilóxi)benzenocarboximidamida

3-flúor-2-metoxibenzonitrila (4,9 g, 0,032 mol) foi adicionada a uma solução a 0°C de LiHMDS (81 mL, 1 M em hexanos, 0,0081 mol) em Et₂O anidro (65 mL, 0,5 M) sob N₂. Depois de aquecer até a temperatura ambiente, a mistura foi agitada por três dias. A mistura reacional resultante foi interrompida pela adição de HCl 1 N. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída 2 vezes com Et₂O. A camada aquosa foi esfriada num banho de gelo, ajustada até pH 12 e extraída 3 vezes com diclorometano. As porções orgânicas foram reunidas, secas em Na₂SO₄ e concentradas até um óleo marrom, o qual se solidificou até um sólido marrom sob vácuo (5,0 g, 93% de rendimento): Verificar com YL

c. 2-[3-flúor-2-(metilóxi)fenil]-5,6,7,8-tetraidro-4(1H)-quinazolinona

Solução 25% (p/v) de NaOMe (3,68 mL, 0,0257 mol) foi adicionada a uma solução a 0°C de 3-flúor-2-(metilóxi) benzenocarboximidamida (1,32 g, 0,0117 mol) e 2-oxocicloexanocarboxilato de metila (2,0 g, 0,0117 mol) em metanol (70 mL) e 1,4-dioxano (20 mL). A mistura resultante foi submetida a refluxo de um dia para o outro. Os solventes foram removidos e o resíduo foi feito em acetato de etila e HCl 1 N. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com diclorometano 3 vezes. As porções orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e purificadas por cromatografia em coluna flash para produzir 2,05 g do produto (75% de rendimento).

15 d. 2-[3-flúor-2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona

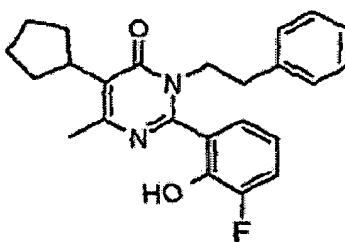
LiH (0,032 g, 4,0 mmol) e LiBr (0,52, 6,0 mmol) foi adicionado a uma solução a 0°C de 2-[3-flúor-2-(metilóxi)fenil]-5,6,7,8-tetraidro-4(1H)-quinazolinona (0,55 g, 2,0 mmol) em DMF (10 mL) e agitada a 0°C por 30 minutos. Bromoetilbenzeno (1,36 mL, 10 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 40 horas. A reação foi interrompida pela adição de acetato de etila (15 mL) e água (15 mL). As camadas foram separadas e a porção orgânica foi lavada 3 vezes com água, seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. Cromatografia em coluna flash (30% de acetato de etila/hexanos) forneceram um produto puro.

e. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-(2-feniletil)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona

5 Numa solução de diclorometano a 0°C de 2-[3-flúor-2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona (0,12 g, 0,32 mmol) foi adicionado BBr₃ (1,6 mL, 1M em diclorometano) em gotas. A solução resultante foi deixada aquecer até a temperatura ambiente durante agitação de um dia para o outro. A reação foi interrompida pela adição de Na₂CO₃ saturado e diclorometano. As camadas foram separadas e a porção orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto título. EM (m/z): 365,2 [M+H]⁺.

Exemplo 36

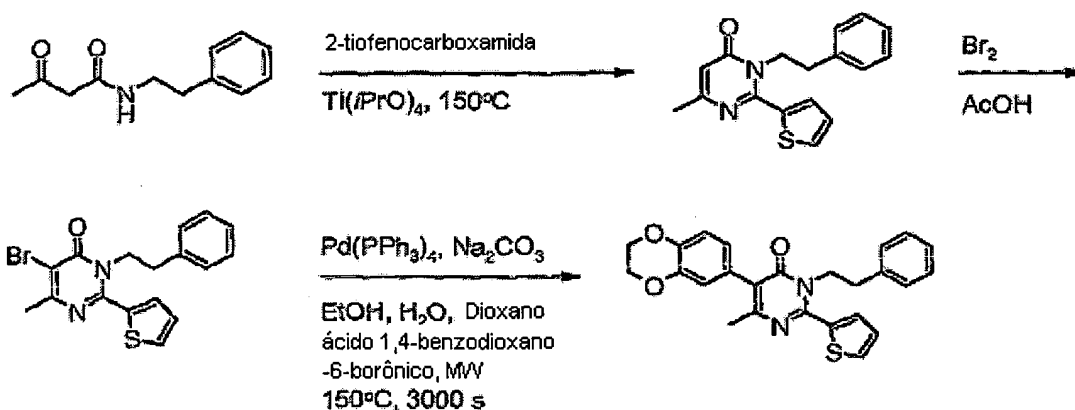
15 Preparação de 5-ciclopentil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



20 O composto título foi preparado seguindo o procedimento geral esboçado no Exemplo 35, exceto pela substituição de \square -acetilciclopentanoacetato de etila por 2-oxociclohexanocarboxilato de metila. EM (m/z): 393,2 [M+H]⁺.

Exemplo 37

Preparação de 5-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-metil-3-(2-feniletil)-2-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona



a. 5-bromo-6-metil-3-(2-feniletil)-2-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona

O composto título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 11, exceto pela substituição de 2-tiofenocarboxamida por 3-flúor-2-hidroxibenzamida no passo 5 11d.

b. 5-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-metil-3-(2-feniletil)-2-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona

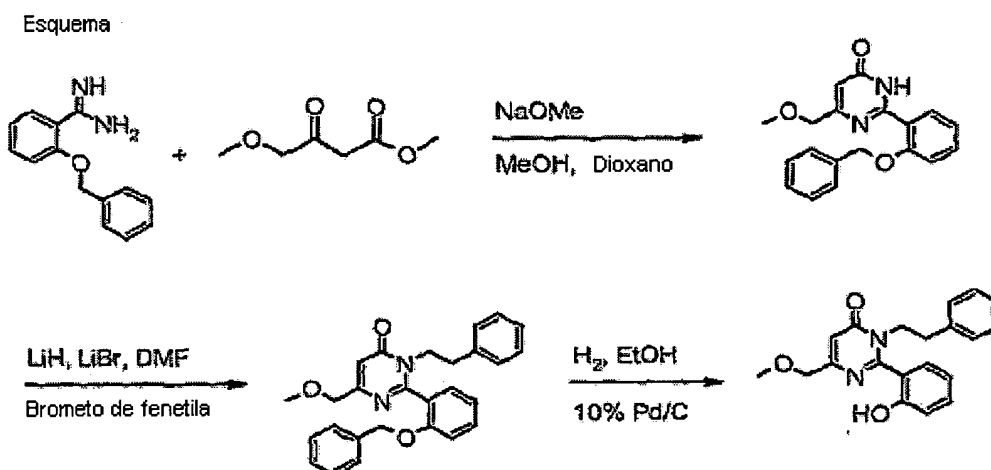
10 Numa solução de 5-bromo-6-metil-3-(2-feniletil)-2-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona (0,20 g, 0,53 mmols) em dioxano foi adicionado ácido 1,4-benzodioxano-6-borônico (0,19 g, 1,06 mmols) dissolvido em mistura de solvente de 0,5 mL de etanol e 0,5 mL de dioxano, e 0,5 mL de carbonato de sódio aquoso (0,09 g, 0,8 mmols) num recipiente reacional de 15 microondas. A isso foi adicionado $Pd(PPh_3)_4$ (0,12 g, 0,11 mmol) e irradiado a 150°C por 3000 segundos. A mistura reacional foi filtrada através de um filtro de seringa (Acrodisc CR25mm com 0,2 μ m de membrana PTFE). O filtrado foi diluído com EtOAc e lavado com salmoura, separado, seco 20 em sulfato de sódio, filtrado, concentrado *in vacuo* e o

resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa para produzir o produto desejado. EM (m/z): 431,2 [M+H]⁺.

Exemplo 38

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-

5 [(metilóxi)metil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



a. 6-[(metilóxi)metil]-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fe-
 10 nil)-4(1H)-pirimidinona

O composto título foi preparado seguindo o procedimento geral esboçado no Exemplo 35, exceto pela substituição de 2-[(fenilmetil)óxi]benzenocarboximidamida por 3-flúor-2-(metilóxi)benzenocarboximidamida e 4-(metilóxi)-3-oxobutanoato de metila por 2-oxociclohexanocarboxilato no passo 35c.

b. 2-(2-hidroxifenil)-6-[(metilóxi)metil]-3-(2-
 15 feniletil)-4(3H)-pirimidinona

6-[(metilóxi)metil]-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil)-4(1H)-pirimidinona (0,05 g, 0,11 mmols) dissolvido em etanol foi adicionado Pd/C 10% (0,01 g). Essa mistura foi colocada sob atmosfera de hidrogênio e agitada por 12 h. A mistura reacional foi filtrada através de um leito de celite e

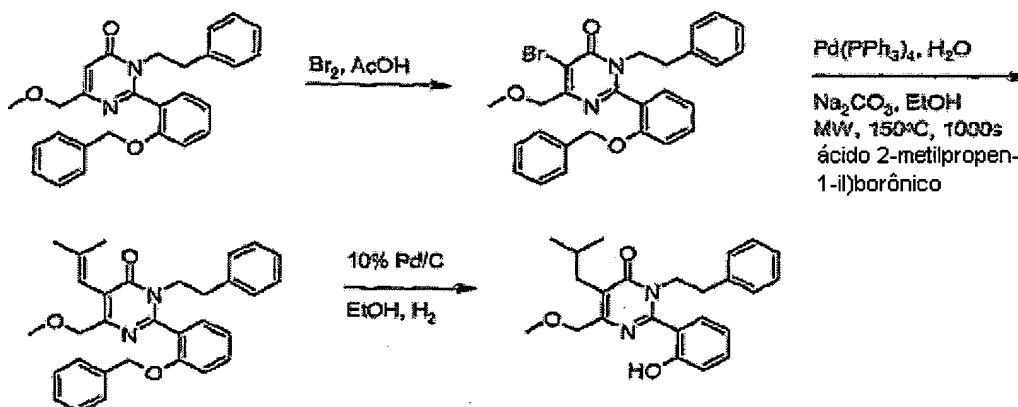
20

concentrada para produzir o produto desejado (0,021 g) com 56% de rendimento. EM (m/z): 337,0 [M+H]⁺.

Exemplo 39

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-

5 [(metilóxi)metil]-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-
pirimidinona



a. 5-bromo-6-[(metilóxi)metil]-3-(2-feniletil)-

2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona

6-[(metilóxi)metil]-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenil-

10 metil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona (0,8 g, 1,9 mmol) do Exemplo 38 foi ressuspenso em ácido acético glacial. A isso foi adicionado bromo (0,144 mL, 2,8 mmol) gota a gota através de uma seringa. A reação foi agitada por 16 h. Acetato de etila foi adicionado e ácido acético foi lavado
15 com bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi adicionalmente lavada com solução saturada de hidrogenossulfito de sódio/metabissulfito de sódio e seca em sulfato de sódio. O sulfato de sódio foi removido por filtração e a camada orgânica foi concentrada. O produto

bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (Biotage) para obter o produto desejado.

b. 6-[(metilóxi)metil]-5-(2-metil-1-propen-1-il)-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona

5 Numa solução de 5-bromo-6-[(metilóxi)metil]-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona (0,50 g, 0,99 mmol) em dioxano foi adicionado ácido 2,2-dimetilenilborônico (0,20 g, 1,98 mmol) dissolvido em
10 mistura de solvente de 0,5 mL de etanol e 0,5 mL de dioxano, e 0,5 mL de carbonato de sódio aquoso (0,09 g, 0,8 mmols) num recipiente reacional de microondas. A isso foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (0,172 g, 0,15 mmol) e irradiado a 150°C por 1000 segundos. A mistura reacional foi filtrada
15 através de um filtro de seringa (Acrodisc CR25mm com 0,2 δ m de membrana PTFE). O filtrado foi diluído com EtOAc e lavado com salmoura, separado, seco em sulfato de sódio, filtrado, concentrado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (Biotage) para produzir o produto
20 desejado.

c. 2-(2-hidroxifenil)-6-[(metilóxi)metil]-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

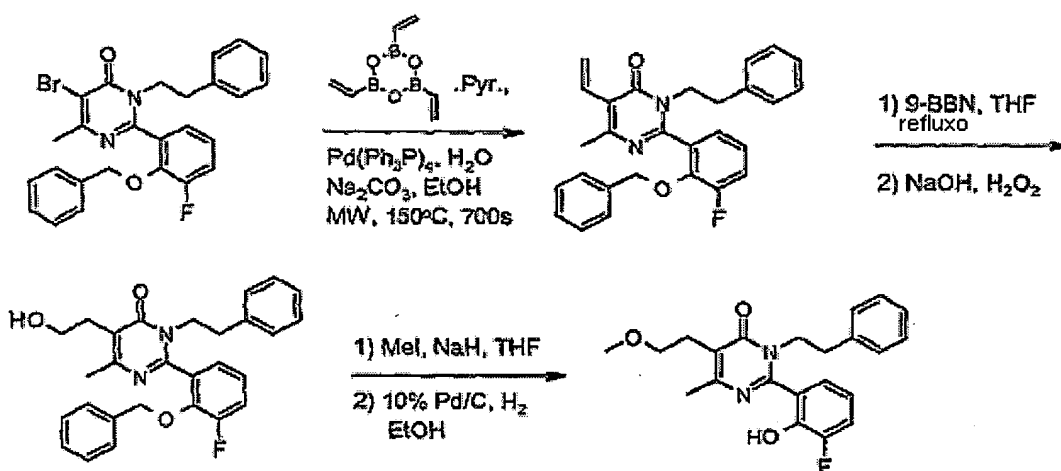
 Numa solução de 6-[(metilóxi)metil]-5-(2-metil-1-propen-1-il)-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4-
25 (3H)-pirimidinona (0,409 g, 0,81 mmol) em ácido acético (30 mL) foi adicionado Pd/C 10% (0,10 g). Essa mistura foi colocada sob atmosfera de hidrogênio (50 psi) por 72 h. A mistura reacional foi filtrada através de um leito de celite

e concentrada para produzir o produto desejado. EM (m/z): 393,2 [M+H]⁺.

Exemplo 40

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-

5 5-[2-(metilóxi)etil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



a. 5-etenil-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}

-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

10 Numa solução de 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (1,5 g, 0,003 mols) em dioxano (10 mL) foi adicionado complexo de 2,4,6-trivinilcicloboroxanopiridina (0,88 g, 0,0036 mmols) dissolvidos em mistura de solvente de 0,5 mL de etanol e 0,5 mL de dioxano, e 0,5 mL de carbonato de sódio aquoso (0,64 g, 0,0061 mmols) num recipiente reacional

15 de microondas. Essa mistura foi irradiada a 150°C por 700 segundos. A mistura reacional foi filtrada através de um filtro de seringa (Acrodisc CR25mm com 0,2 δ m de membrana PTFE). O filtrado foi diluído com EtOAc e lavado com salmoura, separado, seco em sulfato de sódio, filtrado,

20 concentrado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por

cromatografia em sílica gel (Biotage, 0 a 60% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto desejado (0,86 g) com 64% de rendimento.

b. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-[2-(metilóxi)etil]-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

5 Numa solução de 5-etenil-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil)}-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona (0,19 g, 0,45 mmols) em THF seco foi adicionada solução 0,5 M de 9-BBN (1,07 mL, 0,54 mmols) e a reação foi submetida a
10 refluxo por 1 h. Mais 1 mL de 9-BBN foi adicionado e a reação continuou até o refluxo por mais 2 h. A mistura reacional foi esfriada e adicionados 14 mL de NaOH 3 N e 2 mL de H₂O₂ 30% e agitada por 6 h. A mistura reacional bruta foi extraída com EtOAc e seca em Na₂SO₄. O produto bruto foi
15 purificado por cromatografia em coluna flash (40% de EtOAc/hexano) para produzir o produto desejado (0,10 g) com 57% de rendimento.

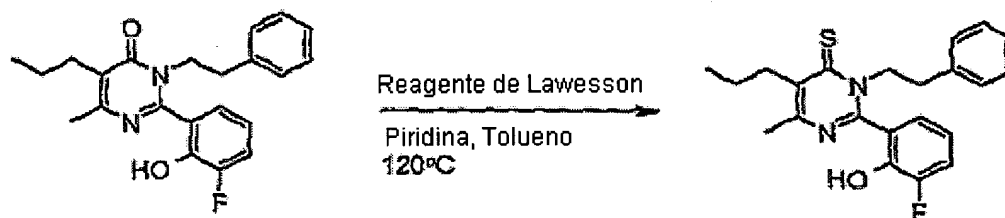
c. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-[2-(metilóxi)etil]-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

20 Numa solução de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-[2-(metilóxi)etil]-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona (0,22 g, 0,48 mmols) em THF seco foi adicionado NaH (0,029 g, 0,71 mols) e agitada por 2 min. Iodometano (0,059 mL, 0,95 mmols) foi adicionado e a reação foi aquecida até 50°C
25 e agitada por 6 h. A reação foi interrompida com HCl 1 N e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca em Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (40% de EtOAc/hexano) para produzir o produto

desejado (0,17 g) com 77% de rendimento. A remoção do grupo protetor benzil através de hidrogenólise catalítica conforme anteriormente descrito forneceu o composto título: EM (m/z): 383,2 [M+H]⁺.

5 Exemplo 41

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-propil-4(3H)-pirimidinetiona



a. 2-acetil-N-(2-feniletíl)pentanamida

10 Numa solução de 2-acetilpentanoato de etila (1,0 g, 5,81 mmol) do exemplo 31 em DME (21 mL) foi adicionado fenetilamina (0,7 g, 5,23 mmol) num recipiente reacional de microondas. Algumas gotas de etanol foram adicionadas à mistura reacional, foi irradiada a 180°C por 1200 s. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com HCl 1

15 N. A camada orgânica foi separada e seca em Na₂SO₄. Filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (Biotage, 0 a 40% de acetato de etila/hexano) para produzir a amida pura (0,6 g) com 42% de rendimento. EM (m/z): 248,2 [M+H]⁺.

20 b. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-propil-4(3H)-pirimidinona

A 3-oxo-N-(2-feniletíl)butanamida (6,2 g, 0,025 mols) foi colocada num frasco de fundo redondo de 500 mL e

adicionados 251 mL de m-xileno, seguido por isopropóxido de titânio (74 mL, 0,25 mols). Enquanto a reação estava sob agitação, 3 flúor-2-hidroxibenzamida (3,29 g, 0,025 mols) foi adicionada, um condensador foi colocado e a reação foi aquecida até o refluxo (temperatura do banho de óleo = 150°C). A 2-hidróxi-3-fluorbenzamida se dissolveu lentamente e produziu uma solução homogênea marrom em algum tempo em temperaturas elevadas. A reação ocorreu por 36 h e esfriou até a temperatura ambiente e foi diluída com diclorometano. HCl 3 N foi lentamente adicionado até todo o sólido que foi inicialmente formado ter se dissolvido. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi adicionalmente extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio e filtradas e concentradas. A mistura reacional bruta foi purificada por EtOAc/hexanos e seguido por MeOH em diclorometano para produzir o produto puro com 46% de rendimento. RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,55-1,61 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,52-2,56 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 4,17 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 6,85-6,89 (m, 5H), 7,04-7,19 (m, 3H), 9,98 (brs, 1H). MS (m/z): 367,2 [M+H]⁺.

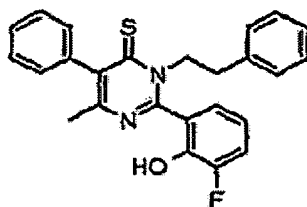
c. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletetil)-5-propil-4(3H)-pirimidinotona

A um tubo fechado contendo 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletetil)-5-propil-4(3H)-pirimidinona (0,1 g, 0,27 mmols) em tolueno seco (2,0 mL) foi adicionado reagente de Lawesson's (0,32 g, 0,82 mmols) e piridina (0,065 mL, 0,82 moles). O tubo vedado foi fechado e aquecido

até 120°C por 16 h, ao que ele foi deixado esfriar até a temperatura ambiente. O sólido resultante foi filtrado e o produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (Biotage) usando (0 a 50%) de EtOAc/hexano para fornecer o
 5 composto título (0,037 g) em 36%. EM (m/z): 383,2 [M+H]⁺.

Exemplo 42

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-fenil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinotona



a. 3-Oxo-2-fenil-N-(2-feniletil)butanamida

10 Numa solução de 3-oxo-2-fenilbutanoato de etila (5 g, 0,24 mols) em DME (21 mL) foi adicionada 2-tiofenetilamina (2,92 g, 0,023 mol) num frasco reacional de microondas. Algumas gotas de etanol foram adicionadas à mistura reacional e irradiadas até 180°C por 1200 s. A
 15 mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com HCl 1 N. A camada orgânica foi separada e seca em Na₂SO₄, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel para produzir amida pura (3,42 g) com 49% de rendimento.

20 b. Trifluormetanossulfonato (1Z)-1-metil-3-oxo-2-fenil-3-[(2-feniletil)amino]-1-propen-1-ila

Numa solução de 3-oxo-2-fenil-N-(2-feniletil)butanamida (17,26 g, 0,061 mol) em diclorometano seco foi

esfriada até -78°C . A isso foi adicionado anidrido trifluormetanossulfônico (12,46 mL, 0,073 mol) e trietilamina (12,80 mL, 0,092 mol) seqüencialmente e agitado enquanto a reação se aqueceu até 0°C . A reação foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (Biotage, 5 0 a 40% de acetato de etila/hexano) para produzir o triflato (14,3 g) com 56% de rendimento.

c. 3-flúor-N-((1Z)-1-metil-3-oxo-2-fenil-3-[(2-feniletil)amino]-1-propen-1-il)-2-(metilóxi)benzamida

10 Numa solução de trifluormetanossulfonato (1Z)-1-metil-3-oxo-2-fenil-3-[(2-feniletil)amino]-1-propen-1-ila (13,2 g, 32 mmol) em dioxano desoxigenado seco foi adicionado 3-flúor-2-hidroxibenzamida (5,49 g, 35 mmol), carbonato de céσιο (14,7 g, 45 mol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,74 g, 15 0,081 mmol) e xantofos (1,40 g, 2,4 mmol). A reação foi aquecida até o refluxo por 16 h. A mistura reacional esfriada foi filtrada através de um leito de celite e concentrada. A purificação foi efetuada por cromatografia em sílica gel (Biotage) para fornecer a enamida (7,56 g) com 20 56% de rendimento.

d. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-fenil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

O 3-flúor-N-((1Z)-1-metil-3-oxo-2-fenil-3-[[2-(2-tienil)etil]amino]-1-propen-1-il)-2-(metilóxi)benzamida (7,56 25 g, 0,018 mol) foi dissolvido em etanol (100 mL). A isso foi adicionado 20 mL de hidróxido de potássio aquoso 25% (p/v) e submetido a refluxo por 16 h. A mistura reacional bruta foi acidificada por HCl 6 N até pH \sim 1 e extraída com

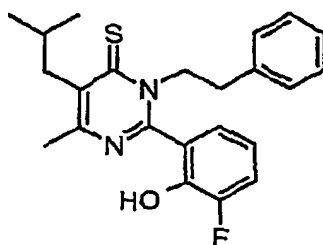
diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (Biotage) seguido pela recristalização a partir de EtOAc produzindo o produto
 5 desejado (6,3 g) com 88% de rendimento. EM (m/z): 401,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 2,29 (s, 3H), 3,01 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,94-7,09 (m, 4H), 7,11-7,39 (m, 4H), 7,41-7,51 (m, 5H).

e. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-fenil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinotona
 10

O composto título é preparado de acordo com o procedimento esboçado no Exemplo 47, exceto pela substituição de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-fenil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona por 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-propil-4(3H)-pirimidinona. EM
 15 (m/z): 417,2 [M+H]⁺.

Exemplo 43

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinotona



20 a. 2-acetil-4-metilpentanoato

Numa suspensão de NaOMe (12,78 g, 0,24 mol) em metanol seco (430 mL) foi adicionado acetoacetato de metila (25 g, 0,22 mol) e agitada por 15 minutos e aquecida até o

refluxo brando. 1-bromo-2-metilpropano (29,5 g, 0,22 mol) foi adicionado em porções com duas horas e o aquecimento continuou de um dia para o outro. A reação foi concentrada e diluída com NH₄Cl e extraída com éter dietílico. A camada etérea foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (10% de EtOAc/hexanos) para fornecer 2 g (5%) do composto título.

b. 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-5-(2-metilpropil)-4(1H)-pirimidinona

10 Numa solução de metóxido de sódio (3,08 g) foi adicionado 3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]benzenocarboximidamida (3,95 g, 1,6 mmol). Essa mistura foi mantida em temperatura ambiente por 15 minutos, depois do que ela foi esfriada até a temperatura ambiente e interrompida com NH₄Cl. O resíduo
15 foi diluído com EtOAc e lavado com salmoura. A camada aquosa foi reextraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram secas, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (30% de EtOAc/hexanos) para fornecer 0,9 g (19%) do composto título.

20 c. 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

 Numa solução de 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-5-(2-metilpropil)-4(1H)-pirimidinona (0,9 g, 2,46 mmol) em DMF (25 mL) foi adicionado hidreto de lítio (0,039 g, 4,91 mmol) e brometo de lítio (0,64 g, 7,37 mmol).
25 Essa mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos, depois do que brometo de fenetila (2,27 g, 12,3 mmol) foi adicionado. Essa mistura foi mantida em

temperatura ambiente por 12 horas, depois do que ela foi diluída com EtOAc, lavada com salmoura (3x's) e concentrada. Cromatografia em coluna do resíduo (25% de EtOAc/hexanos) forneceu 0,323 g (28%) do composto título.

5 d. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

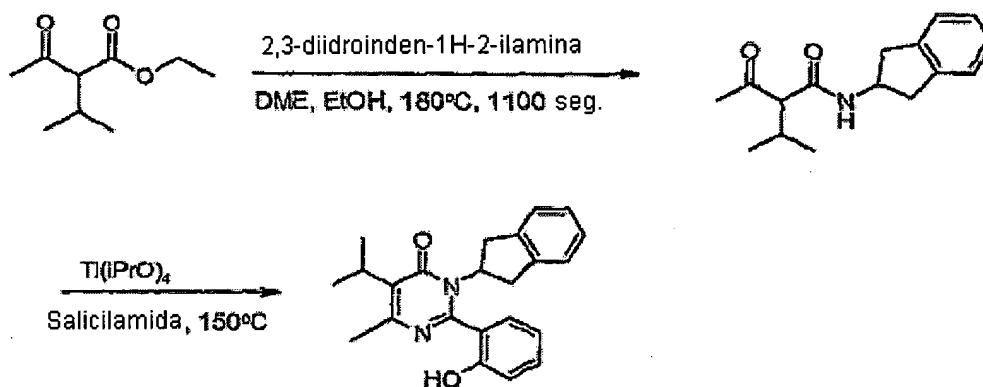
10 Numa solução 0°C de 2-(3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (0,323 g, 0,68 mmol) foi adicionado BBr₃ (2,0 mL de solução de DCM 1 M, 2,06 mmol). Essa mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente de um dia para o outro, depois do que metanol foi adicionado e a mistura foi concentrada. A cromatografia em coluna do resíduo (0 a 30% de EtOAc/hexanos) forneceu 0,22 g (85%) do composto título.
15 EM (EI) 381,2 (M+H)⁺.

e. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

O composto título foi preparado conforme descrito de acordo com o procedimento esboçado no Exemplo 45, exceto
20 pela substituição de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona por 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-propil-4(3H)-pirimidinona: EM (m/z): 397,2 [M+H]⁺.

Exemplo 44

25 Preparação de 3-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(1-metiletil)-4(3H)-pirimidinona



a. 2-acetil-N-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)-3-metilbutanamida

O composto título foi preparado usando os procedimentos esboçados no Exemplo 1, exceto pela substituição de 2-acetil-3-metilbutanoato de etila por 2-acetil-4-metil-4-pentenoato de etila e fenetilamina por 2,3-diidroinden-1H-2-ilamina no passo 11b.

b. 3-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(1-metiletil)-4(3H)-pirimidinona

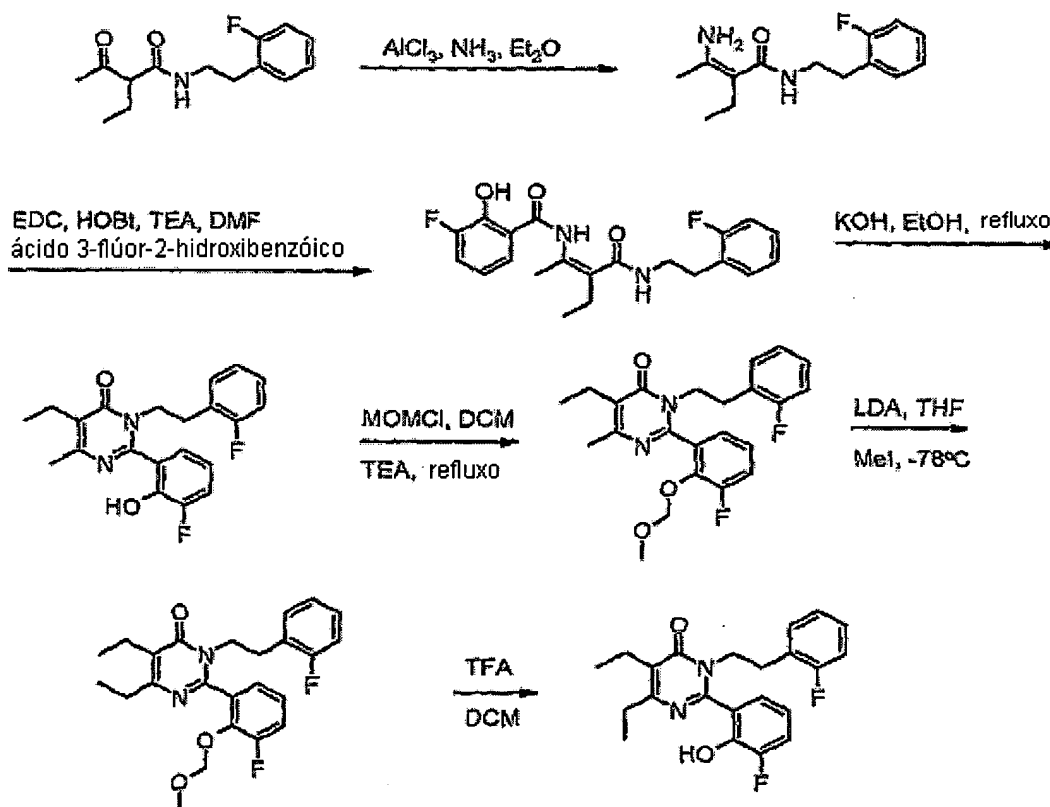
10 O 2-acetil-N-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)-3-metilbutanamida (1,2 g, 0,0046 mols) foi colocado num frasco de fundo redondo de 100 mL. A isso foi adicionado isopropóxido de titânio (13,62 mL). Enquanto a reação estava sob agitação salicilamida (0,956 g, 0,069 mols) foi adicionada, um
 15 condensador foi colocado e a reação foi aquecida até o refluxo (temperatura do banho de óleo = 150°C). A reação ocorreu por 36 h e foi esfriada até a temperatura ambiente e foi diluída com diclorometano. HCl 3 N foi lentamente
 20 adicionado até todo o sólido que foi inicialmente formado ter se dissolvido. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi adicionalmente extraída com diclorometano. As

camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio e filtradas e concentradas. O sólido bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para produzir o produto puro. EM (m/z) 361,2 [M+H]⁺.

5

Exemplo 45

Preparação de 5,6-dietil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(2-fluorfenil)etil-4(3H)-pirimidinona



a. 2Z)-3-amino-2-etil-N-[2-(2-fluorfenil)etil]-2-butenamida

10

O composto título foi preparado seguindo o procedimento esboçado no Exemplo 30, exceto pela substituição de 2-fluorfenetilamina por 3-fluorfenetilamina no passo 30a.

b. 3-flúor-N-[(1Z)-2-([2-(2-fluorfenil)etil]amino)carbonil)-1-metil-1-buten-1-il]-2-hidroxibenzamida

5 Numa solução de (2Z)-3-amino-2-etil-N-[2-(2-fluorfenil)etil]-2-butenamida (4,48 g, 0,0179 mol) e ácido 3-flúor-2-hidroxibenzóico (5,60 g, 0,038 mol) em THF seco foi adicionado EDC (4,13 g, 0,022 mol), HOBt (2,91 g, 0,022 mol) e TEA (0,8 mL) seqüencialmente. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 48 h. A reação foi diluída com EtOAc e lavada com HCl diluído, NaHCO₃ 5% e salmoura. A

10 camada orgânica foi separada, seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (30% de EtOAc/hexano) para produzir o produto desejado (4,0 g) com 57% de rendimento.

c. 5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(2-fluorfenil)etil]-6-metil-4(3H)-pirimidinona

15

3-flúor-N-[(1Z)-2-([2-(2-fluorfenil)etil]amino)carbonil)-1-metil-1-buten-1-il]-2-hidroxibenzamida (4,00 g, 0,01 mols) foi ressuspenso em etanol (60 mL) e 50 mL de KOH 25% foi adicionado e a reação foi submetida a refluxo de um

20 dia para o outro. Depois a reação foi esfriada até a TA, o pH foi ajustado para ~1 com HCl 3 N e extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (30% de

25 EtOAc/hexano) para produzir o produto desejado (1,37 g) com 36% de rendimento.

d. 5-etil-2-(3-flúor-2-[(metilóxi)metil]óxi)fenil)-3-[2-(2-fluorfenil)etil]-6-metil-4(3H)-pirimidinona

Numa solução de 5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-
 3-[2-(2-fluorfenil)etil]-6-metil-4(3H)-pirimidinona (1,37 g,
 3,7 mmols) em diclorometano seco foi adicionado MOMCI (0,28
 mL, 4,1 mmols) e TEA (0,57 mL, 4,1 mmols) e submetido a
 5 refluxo de um dia para o outro. A mistura reacional foi
 diluída com EtOAc e lavada com HCl diluído e salmoura. A
 camada orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada.
 O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash
 usando EtOAc 30% em hexanos para fornecer o produto (1,28 g)
 10 com 84% de rendimento.

e. 5,6-dietil-2-(3-flúor-2-[(metilóxi)metil]
 óxi}fenil)-3-[2-(2-fluorfenil)etil]-4(3H)-pirimidinona

Numa solução a -78°C de 5-etil-2-(3-flúor-2-
 [(metilóxi)metil]óxi}fenil)-3-[2-(2-fluorfenil)etil]-6-me-
 15 til-4(3H)-pirimidinona (0,2 g, 0,48 mmols) em THF foi
 adicionado LDA 2 M (0,25 mL) em mistura de solvente de THF,
 hexano e etilbenzeno e a reação foi agitada por 1h.
 Iodometano (0,03 mL) foi adicionado e a reação foi agitada
 até o material de partida ser todo consumido. A reação foi
 20 interrompida por NH₄Cl e extraída com EtOAc. A camada
 orgânica foi lavada com salmoura, seca em Na₂SO₄, filtrada e
 concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia
 flash (20% de EtOAc/hexano) para fornecer o produto (0,08 g)
 com 43% de rendimento.

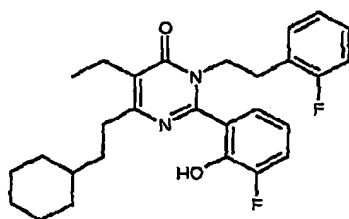
25 f. 5,6-dietil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(2-
 -fluorfenil)etil]-4(3H)-pirimidinona

Numa solução de 5,6-dietil-2-(3-flúor-2-[(meti-
 lóxi)metil]óxi}fenil)-3-[2-(2-fluorfenil)etil]-4(3H)-pirimi-

dinona (0,08 g, 0,18 mmols) em diclorometano a 0°C foi adicionado TFA (0,3 mL, 9,3 mmols) e a reação foi agitada por 1h. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com NaHCO₃ e salmoura. A camada de EtOAc foi seca em Na₂SO₄,
 5 filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (30% de EtOAc/hexano) para produzir o produto (0,05 g) com 73% de rendimento. EM (m/z): 385,0 [M+H]⁺.

Exemplo 46

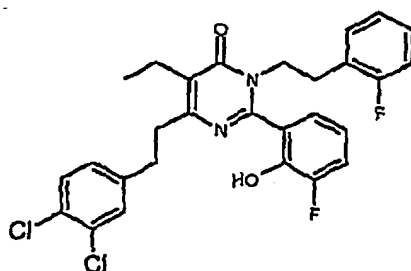
10 Preparação de 6-(2-cicloexiletil)-5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(2-fluorfenil)etil]-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos do Exemplo 45, exceto pela substituição de brometo de cicloexilmetila por iodometano no passo 45e: EM
 15 (m/z): 467,4 [M+H]⁺.

Exemplo 47

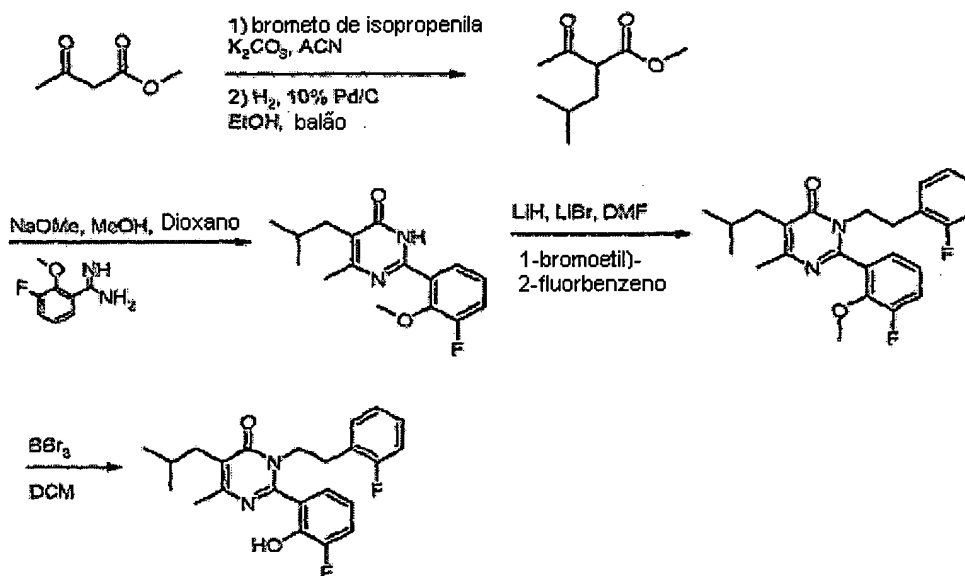
20 Preparação de 6-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(2-fluorfenil)etil]-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos do Exemplo 45, exceto pela substituição de brometo de 3,4-diclorobenzila por iodometano, passo 45e: EM (m/z): 529,4 [M+H]⁺.

5 Exemplo 48

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(2-fluorfenil)etil]-6-metil-5-(2-metilpropil)-4(3H)-pirimidinona



a. 2-acetil-4-metilpentanoato de metila

10 3-Bromo-2-metil-1-propeno (6,75 g, 0,05 mols) e carbonato de potássio (4,84 g, 0,035 mol) foram adicionados a uma solução agitada de acetoacetato de metila em ACN (500 mL). A mistura heterogênea resultante foi agitada por 4 dias

e o sólido foi removido por filtração. Et₂O foi adicionado e lavado com H₂O e salmoura. A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia flash (10% de EtOAc/hexanos) para produzir o produto (4,29 g). A subsequente hidrogenólise catalítica produziu o produto.

b. 2-[3-flúor-2-(metilóxi)fenil]-6-metil-5-(2-metilpropil)-4(1H)-pirimidinona

NaOMe (3,58 g, 0,066 mol) foi adicionado a uma solução a 0°C de 3-flúor-2-(metilóxi)benzenocarboximidamida (5,07 g, 0,03 mol) e 2-acetil-4-metilpentanoato de metila (6,23 g, 0,036 mol) em metanol (75 mL) e 1,4-dioxano (15 mL). A mistura resultante foi submetida a refluxo de um dia para o outro. Os solventes foram removidos e o resíduo foi interrompido com NH₄Cl e EtOAc. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com diclorometano 3 vezes. As porções orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e purificadas por cromatografia em coluna flash (30% de EtOAc/hexanos para produzir 3,46 g de produto com 40% de rendimento.

c. 2-[3-flúor-2-(metilóxi)fenil]-3-[2-(2-fluorfenil)etil]-6-metil-5-(2-metilpropil)-4(3H)-pirimidinona

Numa solução de 2-[3-flúor-2-(metilóxi)fenil]-6-metil-5-(2-metilpropil)-4(1H)-pirimidinona (0,80 g, 0,0027 mol) em DMF seco foi adicionado LiH (0,044 g, 0,0055 mol), LiBr (0,72 g, 0,0083 mol) e agitada por 10 minutos em temperatura ambiente. A seguir brometo de 2-fluorfenetila (1,68 g, 0,0083 mol) foi adicionado e agitado de um dia para

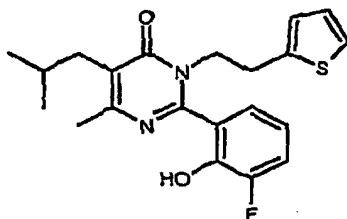
o outro. A mistura reacional foi interrompida pela adição de gelo e de HCl 6 N. Essa mistura foi extraída com EtOAc e a camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso, salmoura e seca em Na₂SO₄. O sulfato de sódio foi filtrado e concentrado. O produto bruto é purificado por cromatografia em coluna flash (25% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto (0,207 g) com 18% de rendimento.

d. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(2-fluorfenil)etil]-6-metil-5-(2-metilpropil)-4(3H)-pirimidinona

10 2-[3-flúor-2-(metilóxi)fenil]-3-[2-(2-fluorfenil)etil]-6-metil-5-(2-metilpropil)-4(3H)-pirimidinona (0,274 g, 0,67 mmol) em 2,0 mL de diclorometano foi esfriado até 0°C. Solução DCM 1 M de BBr₃ (3,0 mL, 0,33 mmol) foi, a seguir, adicionado e a mistura reacional foi aquecida até TA e agitada por 12 h. A mistura reacional foi diluída com diclorometano e NaHCO₃ aquosa foi, a seguir, adicionada. A 15 camada orgânica foi separada e lavada com H₂O, salmoura e seca em Na₂SO₄, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (Biotage, 25% de acetato de etila/hexano) para produzir o composto puro (0,221 g) com 20 82% de rendimento. EM (m/z): 399,2 [M+H]⁺.

Exemplo 49

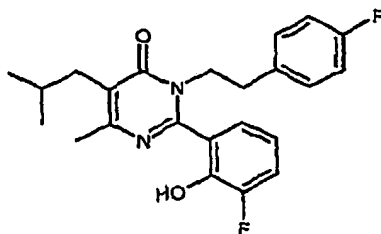
Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado de acordo com os Procedimentos do Exemplo 48, exceto pela substituição de 2-(2-bromoetil)tiofeno por 1-(2-bromoetil)-2-fluorbenzeno no passo 48c: EM (m/z): 387,4 [M+H]⁺.

5 Exemplo 50

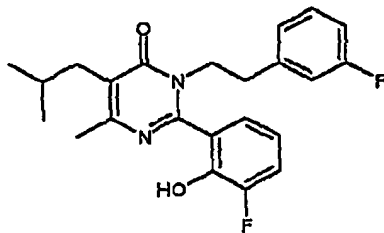
Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(4-fluorfenil)etil]-6-metil-5-(2-metilpropil)-4(3H)-pirimidinona



10 O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos do Exemplo 48, exceto pela substituição de 1-(2-bromoetil)-4-fluorbenzeno por 1-(2-bromoetil)-2-fluorbenzeno no passo 48c: EM (m/z): 399,2 [M+H]⁺.

Exemplo 51

15 Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-metil-5-(2-metilpropil)-4-(3H)-pirimidinona

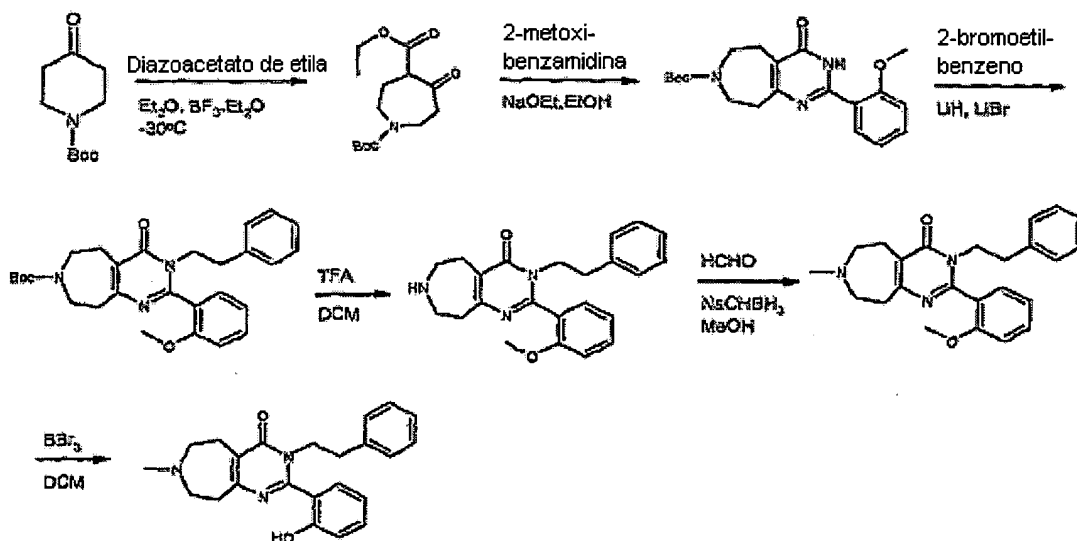


O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos do Exemplo 48, exceto pela substituição de 1-

(2-bromoetil)-3-fluorbenzeno por 1-(2-bromoetil)-2-fluorbenzeno no passo 48c: EM (m/z): 399,2 [M+H]⁺.

Exemplo 52

Preparação de 2-(2-Hidroxifenil)-7-metil-3-(2-feniletil)-3,5,6,7,8,9-hexaidro-4H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ona



a. 5-oxoexaidro-1H-azepino-1,4-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)4-etila

A síntese foi efetuada conforme reportado na literatura (Synth. Commun., 1992, 22 (9), 1249 - 1258).

b. 2-[2-(metilóxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,8,9-hexaidro-7H-pirimido[4,5-d]azepino-7-carboxilato de 1,1-dimetiletila

NaOMe (0,98 g, 0,018 mol) foi adicionado a uma solução de 2-(metóxi)benzenocarboxamidina (1,36 g, 0,0091 mol) e 5-oxoexaidro-1H-azepino-1,4-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-4-etila (2,58 g, 0,0091 mol) em metanol (45 mL) e 1,4-dioxano (45 mL). A mistura resultante foi submetida a refluxo de um dia para o outro. Os solventes foram removidos

e o resíduo foi interrompido com NH_4Cl e EtOAc . As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com diclorometano 3 vezes. As porções orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 e purificadas por cromatografia em coluna flash para produzir 2,75 g do produto com 81% de rendimento.

c. 2-[2-(metilóxi)fenil]-4-oxo-3-(2-feniletil)-3,4,5,6,8,9-hexaidro-7H-pirimido[4,5-d]azepino-7-carboxilato de 1,1-dimetiletila

10 Numa solução de 2-[2-(metilóxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,8,9-hexaidro-7H-pirimido[4,5-d]azepino-7-carboxilato de 1,1-dimetiletila (2,75 g, 0,0074 mol) em DMF seco foi adicionado LiH (0,118 g, 0,015 mol), LiBr (1,93 g, 0,022 mol) e agitada por 10 min em temperatura ambiente. A seguir (2-bromoetil)benzeno (6,85 g, 0,037 mol) foi adicionado e 15 agitado de um dia para o outro. A mistura reacional foi interrompida pela adição de gelo e de HCl 6 N. Essa mistura foi extraída com EtOAc e a camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 aquoso, salmoura e seca em Mg_2SO_4 . O sulfato de sódio foi filtrado e concentrado. O produto bruto é purificado por 20 cromatografia em coluna flash (30% de acetato de etila/hexano) para fornecer o produto (2,15 g) com 61% de rendimento.

d. 2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-3,5,6,7,8,9-hexaidro-4H-pirimido[4,5-azepin-4-ona

25 2-[2-(metilóxi)fenil]-4-oxo-3-(2-feniletil)-3,4,5,6,8,9-hexaidro-7H-pirimido[4,5-d]azepino-7-carboxilato de 1,1-dimetiletila (2,33g, 4,9 mmols) foi tomado em diclorometano e a isso foi adicionado ácido trifluoracético (5,58

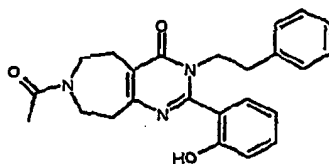
g, 49 mmols). A reação foi neutralizada por NaOH aquoso e extraída com diclorometano. A camada de diclorometano foi lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio. A mistura reacional foi filtrada e concentrada *in vácuo* para produzir a amina livre (1,79 g, 97%).

e. 2-(2-hidroxifenil)-7-metil-3-(2-feniletil)-3,5,6,7,8,9-hexaidro-4H-pirimido[4,5-d]-azepin-4-ona

Numa solução de 2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-3,5,6,7,8,9-hexaidro-4H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ona (1,0 g, 2 mmols) em metanol a 0°C foi adicionado formaldeído (2,3 mL, 30 mmols) e cianoboroidreto de sódio (0,39 g, 6 mmols). A mistura reacional foi agitada de um dia para o outro. A reação foi interrompida com água, extraída com diclorometano e o diclorometano foi seco em sulfato de sódio. Filtrado, concentrado *in vácuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (0 a 30% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto (0,4 g, 50%). A desmetilação subsequente usando BBr₃ descrita anteriormente produziu o composto título: EM (m/z): 376,4 [M+H]⁺

20 Exemplo 53

Preparação de 7-acetil-2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletil)-3,5,6,7,8,9-hexaidro-4H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ona

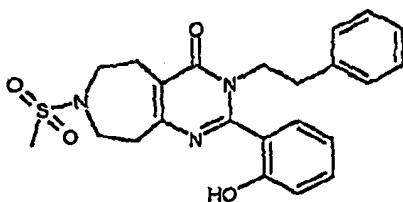


Numa solução de 2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-fe-
 niletil)-3,5,6,7,8,9-hexaidro-4H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ona
 (0,94 g, 1,9 mmols) do Exemplo 52 em diclorometano foram
 adicionados cloreto de acetila (0,45 g, 5,8 mmols) e
 5 trietilamina (0,58 g, 5,8 mmols). A mistura reacional foi
 agitada até todo o material de partida ser consumido. A
 reação foi interrompida com carbonato de sódio, a camada de
 diclorometano foi lavada com salmoura e seca em sulfato de
 sódio; Filtrada, concentrada *in vácuo* e o resíduo foi
 10 purificado por cromatografia flash (0 a 30% de acetato de
 etila/hexano) para produzir o produto (0,27, 34%). A
 subsequente desmetilação usando BBr_3 descrito anteriormente
 produziu o composto título (0,18 g, 69%). EM (m/z): 404,2
 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

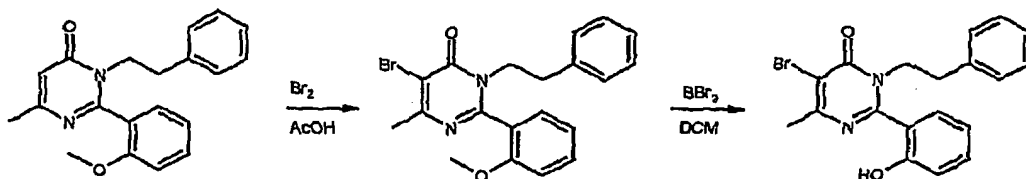
15

Exemplo 54

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-7-
(metilsulfonil)-3-(2-fe-niletil)-3,5,6,7,8,9-hexaidro-4H-
pirimido[4,5-d]azepin-4-ona



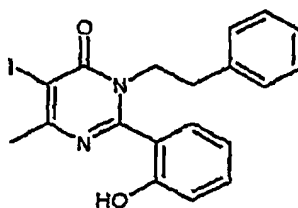
O composto título foi preparado de acordo com o
 20 procedimento do Exemplo 53, exceto pela substituição de
 cloreto de metilsulfonila por cloreto de acetila. EM (m/z):
 440,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 55Preparação de 5-bromo-2-(2-hidroxifenil-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

Numa solução de 6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-
 5 (2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (0,16 g, 0,5 mmols) em 50
 mL de ácido acético foi adicionado bromo (0,08 g, 0,5 mmols)
 gota a gota. A reação foi interrompida com carbonato de
 sódio saturado e o pH foi ajustado até ~8 a 0°C. A mistura
 reacional foi extraída com diclorometano e as camadas
 10 orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas em
 sulfato de sódio. A camada orgânica foi filtrada,
 concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado por
 cromatografia flash (0 a 20% de acetato de etila/hexano)
 para produzir o produto (0,2 g) com 98% de rendimento. A
 15 subseqüente desmetilação usando BBr₃ conforme descrito
 anteriormente produziu o composto título (0,15 g) com 79% de
 rendimento. EM (m/z): 384,8 [M+H]⁺.

Exemplo 56

20 Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-5-iodo-6-metil-3-
(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

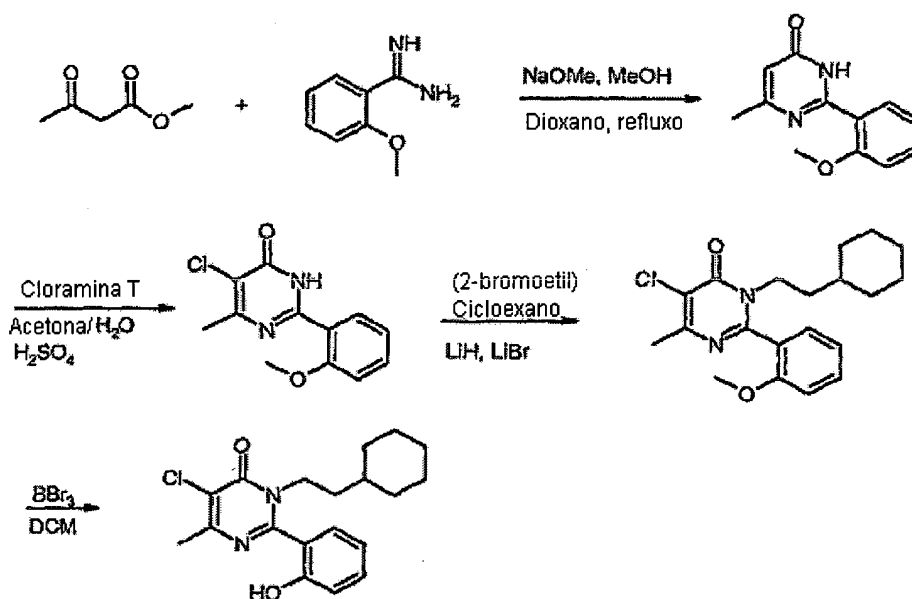


6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona (0,21 g, 0,66 mmols) foi ressuspensa em ácido acético glacial (13 mL). A isso foi adicionada solução de diclorometano 1 M de monocloreto de iodo (0,72 mL, 0,72
5 mmols) e a reação foi agitada por 16 h. Acetato de etila foi adicionado e ácido acético foi lavado com carbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio. O sulfato de sódio foi removido por filtração e a camada orgânica foi concentrada. O produto bruto foi purificado por
10 cromatografia em sílica gel (Biotage) usando misturas de acetato de etila e hexano (20 a 50%) para obter o produto desejado (0,058 g) com 20% de rendimento. A desproteção usando BBr₃ conforme detalhado anteriormente produziu o composto título: EM (m/z): 433,0 [M+H]⁺.

15

Exemplo 57

Preparação de 5-cloro-3-(2-cicloexiletíl)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-4(3H)-pirimidinona



a. 6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-4(1H)-pirimidinona

NaOMe (3,95 g, 0,073 mol) foi adicionado numa solução a 0°C de 2-(metóxi)benzenocarboxamidina (5,49 g, 0,0366 mol) e metilacetoacetato (4,24 g, 0,0366 mol) em metanol (45 mL) e 1,4-dioxano (15 mL). A mistura resultante foi submetida a refluxo de um dia para o outro. Os solventes foram removidos e o resíduo foi diluído com H₂O e o pH foi ajustado para 8 com ácido acético. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com diclorometano 3 vezes. As porções orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e purificadas por cromatografia em coluna flash para produzir 2,98 g do produto.

b. 5-cloro-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-4(1H)-pirimidinona

Numa solução de 6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-4(1H)-pirimidinona (0,043 g, 0,2 mmols) em 1:1 de acetona:água foi adicionada cloramina T (0,045 g, 0,2 mmols)

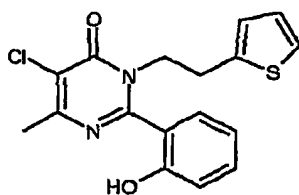
e ácido sulfúrico (0,020 g, 0,2 mmols). A mistura reacional foi submetida ao refluxo de um dia para o outro. No esfriamento, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila, lavada com carbonato de sódio saturado, salmoura, seca em sulfato de sódio. Filtrada, concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (0 a 50% de acetato de etila/hexano) para produzir 5-cloro-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-4(1H)-pirimidinona (0,017 g) com 34% de rendimento.

10 c. 5-cloro-3-(2-cicloexiletil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-4(3H)-pirimidinona

Numa solução de cloro-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-4(1H)-pirimidinona (0,42 g, 1,7 mmols) em DMF foram adicionados hidreto de lítio (0,027 g, 3,4 mmols), brometo de lítio (0,436 g, 5,0 mmols) e brometo de 2-cicloexiletila (1,6 g, 8,4 mmols). Na agitação de um dia para o outro em temperatura ambiente, a reação foi interrompida com cloreto de amônio saturado, extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em sulfato de sódio, filtradas, concentradas *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (0 a 30% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto desejado (0,23 g, 38%). A subsequente desproteção usando BBr foi efetuada para produzir o composto título (0,2 g, 90%). EM (m/z): 347,2 [M+H]⁺.

Exemplo 58

Preparação de 5-cloro-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona

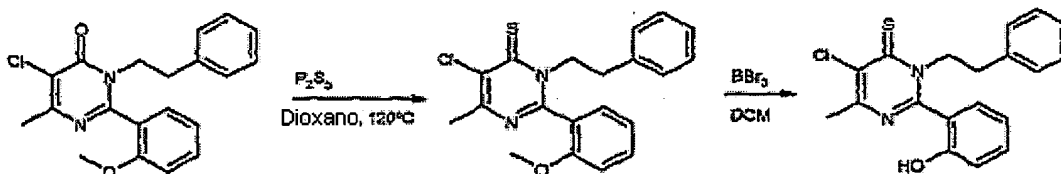


O composto título foi preparado de acordo com o procedimento esboçado no Exemplo 57, exceto pela substituição de brometo de 2-tiofenetila por brometo de 2-cicloexiletila. EM (m/z): 347,2 [M+H]⁺.

5

Exemplo 59

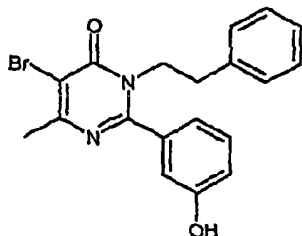
Preparação de 5-cloro-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinotona



Uma mistura de 5-cloro-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona do Exemplo 26c (0,36 g, 1,0 mmol) e pentassulfito de fósforo (0,73 g, 5 mmols) em dioxano foi aquecida num tubo fechado a 120°C de um dia para o outro. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (acetato de etila/hexano = 10 a 25%) para produzir 0,16 g. A desmetilação usando BBr₃ (3 eq.) em diclorometano conforme anteriormente detalhado produziu o composto título (0,083 g, 54%): EM (m/z): 357,2 [M+H]⁺.

Exemplo 60

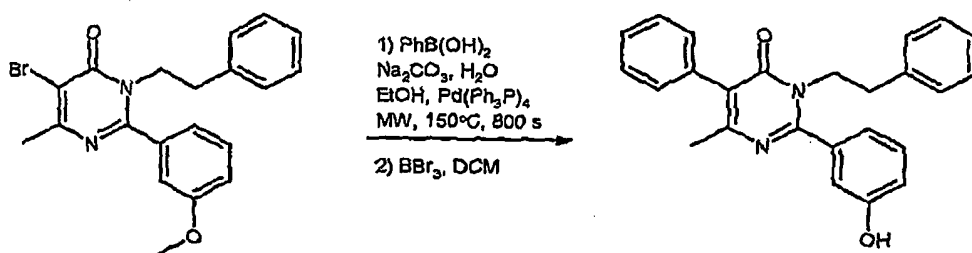
Preparação de 5-bromo-2-(3-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado pelo procedimento geral esboçado no Exemplo 11, e pela substituição de 3-metoxibenzamida por 2-hidróxi-3-fluorbenzamida no passo 11d. A subsequente desproteção com BBr_3 conforme anteriormente descrito forneceu o produto. EM (m/z): 386,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 61

10 Preparação de 2-(3-hidroxifenil)-6-metil-5-fenil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

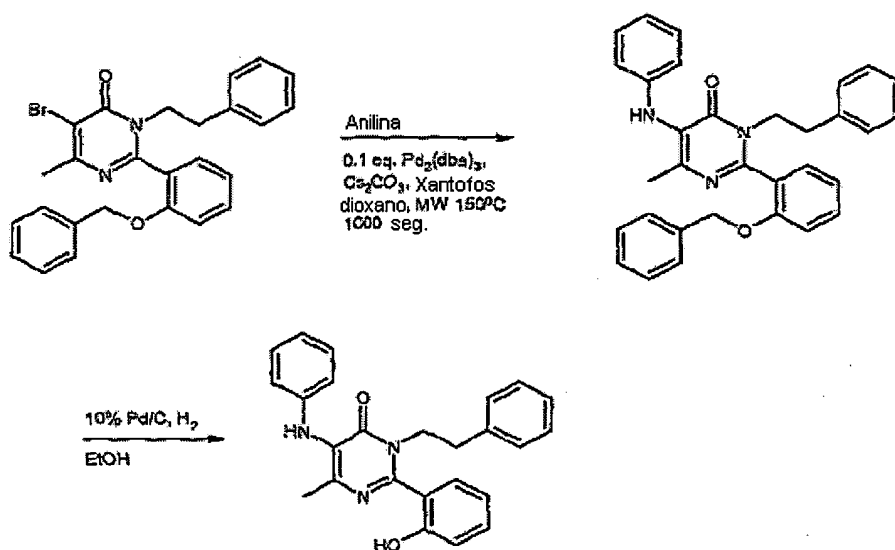


O composto título foi preparado de acordo com o procedimento esboçado no Exemplo 13, exceto pela substituição do ácido fenilborônico pelo ácido 6-quinolinilborônico e 5-bromo-6-metil-2-[3-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona por 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona. A subsequente desproteção com BBr_3 conforme

anteriormente descrito forneceu o produto. EM (m/z): 383,2 [M+H]⁺.

Exemplo 62

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(fenilamino)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

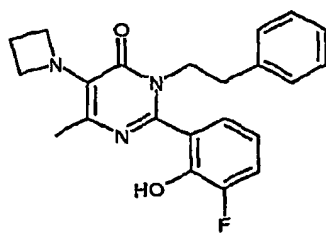


Numa solução de 5-bromo-6-metil-3-(2-feniletil)-2-
 {2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona (0,10 g, 0,21
 mmols) do Exemplo 20 em dioxano (5 mL) foi adicionada anilina
 (0,027 g, 0,30 mmols), xantofos (0,037 g, 0,06 mmols) e
 10 carbonato de céσιο (0,096 g, 0,30 mmols) num frasco reacio-
 nal de microondas. Depois de borbulhar nitrogênio por 10 min
 tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0,019 g, 0,02 mmols)
 foi adicionado. A mistura no frasco fechado foi irradiada
 até 150°C por 1000 segundos. A mistura reacional foi
 15 filtrada através de um filtro de seringa (Acrodisc CR25mm
 com 0,2 μm de membrana PTFE). O frasco e o filtro foram
 lavados com acetato de etila. E as camadas orgânicas foram
 combinadas com o filtrado e lavadas com salmoura, secas em

sulfato de sódio, filtradas, concentradas *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (0 a 50% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto desejado (0,087 g, 85%). A desbenzilação usando paládio em carbono ativo conforme anteriormente descrito forneceu o composto título (0,056 g, 79%). EM (m/z): 398,2 [M+H]⁺.

Exemplo 63

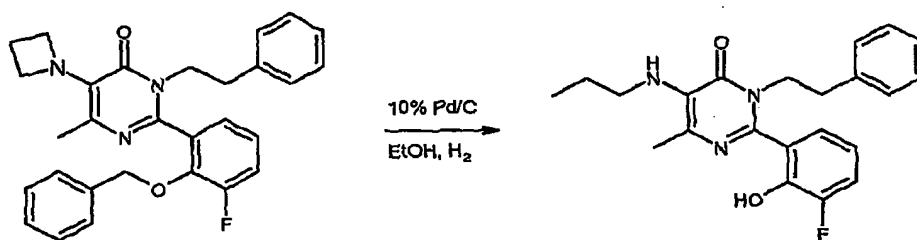
Preparação de 5-(1-azetidínil)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



10 O composto título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 62, exceto pela substituição de azetidina (10 eq.) por anilina. Durante o curso da reação ocorreu a desbenzilação parcial, eliminando o passo de hidrogenólise subsequente e produziu o composto título
15 diretamente (0,1 g, 53%). EM (m/z): 380,2 (M+H).

Exemplo 64

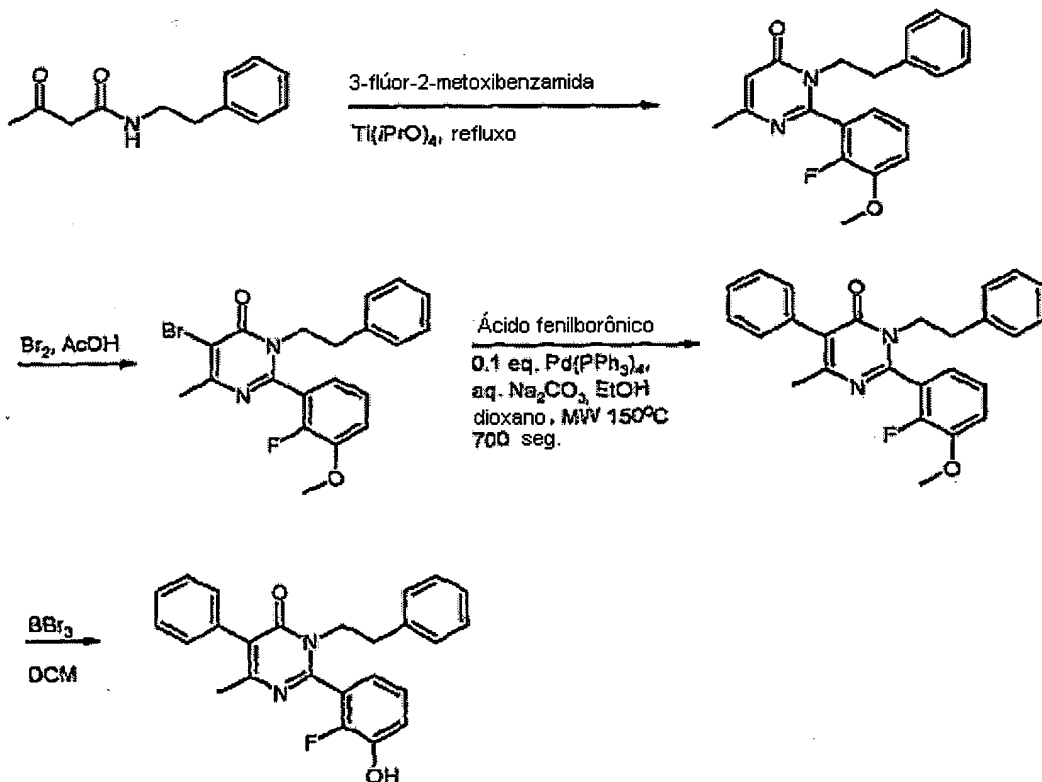
Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(propilamino)-4(3H)-pirimidinona



10 Numa solução de 5-(1-azetidínil)-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (0,15 g, 0,32 mmols) em etanol foi adicionado Pd/C 10% (0,02 g). Essa mistura foi colocada sob atmosfera de hidrogênio e agitada por 16 h. A mistura reacional foi filtrada através de um leito de celite e concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (Biotage) para produzir o produto desejado. EM (m/z): 382,0 [M+H].

Exemplo 65

10 Preparação de 2-(2-flúor-3-hidroxifenil)-6-metil-5-fenil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



a. 2-[2-flúor-3-(metilóxi)fenil]-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

15 3-oxo-N-(2-feniletil)butanamida (2,09 g, 0,01 mmol) foi ressuspensão em xileno seco (38 mL). A isso foi

adicionado 2-flúor-3-(metilóxi)benzamida (2,58 g, 0,015 mmol) e isopropóxido de titânio (0,15 mol) seqüencialmente. A reação foi aquecida até o refluxo até todo o material de partida ser consumido. A mistura reacional foi concentrada e diluída com diclorometano e lavada com HCl 3 N. A camada orgânica foi separada e seca em Na₂SO₄, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (Biotage, 0 a 40% de acetato de etila/hexano) para produzir 1,5 g de produto puro.

10 b. 5-bromo-2-[2-flúor-3-(metilóxi)fenil]-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

2-[2-flúor-3-(metilóxi)fenil]-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (1,5 g, 0,0044 moles) foi ressuspenso em ácido acético glacial. A isso foi adicionado bromo (0,34 mL, 0,0066 mols) gota a gota por uma seringa. A reação foi agitada por 16 h. Acetato de etila foi adicionado e ácido acético foi lavado com bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi depois lavada com solução saturada de hidrogenossulfito de sódio; metabissulfito de sódio e seca em sulfato de sódio. O sulfato de sódio foi removido por filtração e a camada orgânica foi concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (Biotage) para obter o produto desejado.

25 c. 2-[2-flúor-3-(metilóxi)fenil]-6-metil-5-fenil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

Numa solução de 5-bromo-2-[2-flúor-3-(metilóxi)fenil]-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (0,75 g, 1,8 mmols) em dioxano foi adicionado ácido fenilborônico

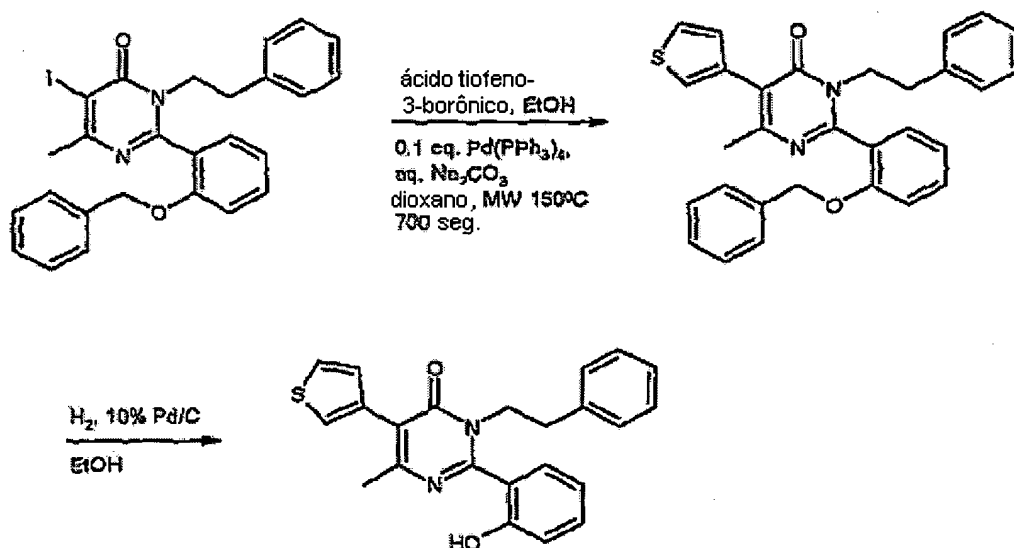
(0,44 g, 3,6 mmols), 2 mL de etanol e 2 mL de carbonato de sódio aquoso (0,38 g, 3,6 mmols) num frasco reacional de microondas. Depois de borbulhar nitrogênio por 10 min. tetraquis(trifenilfosfino)paládio (0,21 g, 0,18 mmols) foi
5 adicionado e a mistura foi tampada e irradiada até 150°C por 700 s. A mistura reacional foi filtrada através de um filtro de seringa (Acrodisc CR25mm com 0,2 μ m de membrana PTFE). O frasco e o filtro foram lavados com acetato de etila. EtOAc combinado com o filtrado foram lavados com salmoura,
10 separados e secos em sulfato de sódio. Filtrados, concentrados *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (0 a 40% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto desejado (0,61 g, 82%).

d. 2-(2-flúor-3-hidroxifenil)-6-metil-5-fenil-3-
15 (2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

2-[2-flúor-3-(metilóxi)fenil]-6-metil-5-fenil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona (0,81 g, 1,94 mmol) em diclorometano foi esfriada até 0°C. BBr₃ (9,71 mmol) foi a seguir adicionado e a mistura reacional foi aquecida até TA
20 e agitada por 12 h. A mistura reacional foi diluída com diclorometano e NaHCO₃ aquoso foi, a seguir, adicionado. A camada orgânica foi separada e lavada com H₂O, salmoura e seca em Na₂SO₄, filtrada, concentrada e purificada por HPLC de fase reversa (ACN/H₂O; TFA 0,1%) para produzir o produto
25 puro (0,64 g) com 89% de rendimento. EM (m/z): 400,8 [M+H]⁺.

Exemplo 66

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(3-tienil)-4(3H)-pirimidinona

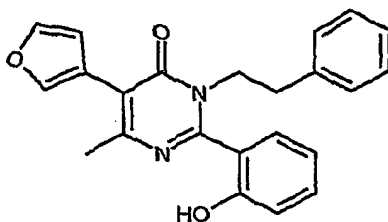


Numa solução de 5-iodo-6-metil-3-(2-feniletil)-2-
 {2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona (0,20 g, 0,38
 mmols) do Exemplo 21 em dioxano (5 mL) foi adicionado ácido
 tiofeno-3-borônico (0,098 g, 0,76 mmols), 0,5 mL de etanol e
 5 0,5 mL de carbonato de sódio aquoso (0,081 g, 0,76 mmols)
 num frasco reacional de microondas. Depois de 10 min de
 desoxigenação, tetraquis(trifenilfosfino)paládio (0,044 g,
 0,04 mmols) foi adicionado. A mistura no frasco fechado foi
 irradiada até 150°C por 700 s. A mistura reacional foi
 10 filtrada através de filtro de seringa (Acrodisc CR25mm com
 0,2 μm de membrana PTFE). O frasco e o filtro foram lavados
 com acetato de etila. As camadas de acetato de etila foram
 combinadas com o filtrado e lavadas com salmoura, separadas,
 secas em sulfato de sódio, filtradas, concentradas *in vacuo*
 15 e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (0 a 40%
 de acetato de etila/hexano) para produzir 6-metil-3-(2-
 feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-5-(3-tienil)-4(3H)-
 pirimidinona (0,17 g, 93%). 6-metil-3-(2-feniletil)-2-{2-
 [(fenilmetil)óxi]fenil}-5-(3-tienil)-4(3H)-pirimidinona foi

desbenzilada usando paládio em carbono ativado sob atmosfera de nitrogênio de um dia para o outro para fornecer o composto título. EM (m/z): 389,4 [M+H]⁺.

Exemplo 67

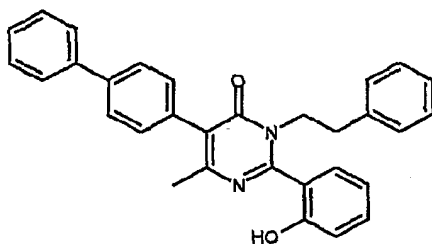
5 Preparação de 5-(3-furanil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos esboçados no Exemplo 66, exceto pela substituição de ácido 3-furanoborônico por ácido tiofeno-3-
10 borônico. EM (m/z): 373,0 [M+H]⁺.

Exemplo 68

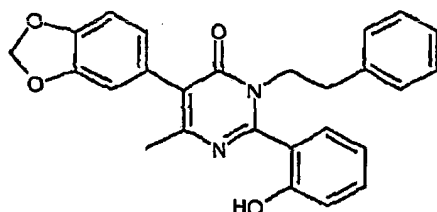
Preparação de 5-(4-bifenilil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado de acordo com os
15 procedimentos esboçados no Exemplo 66, exceto pela substituição do ácido 4-bifenilborônico pelo ácido tiofeno-3-borônico. EM (m/z): 459,2 [M+H]⁺.

Exemplo 69

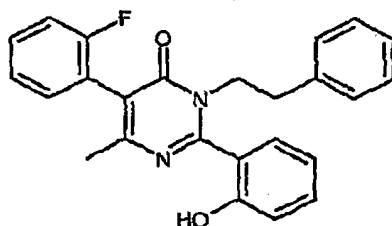
Preparação de 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado de acordo com os
 5 procedimentos esboçados no Exemplo 66, exceto pela substituição do ácido 3,4-metilenodioxifenilborônico pelo ácido tiofeno-3-borônico: EM (m/z): 427,2 [M+H]⁺.

Exemplo 70

Preparação de 5-(2-fluorfenil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

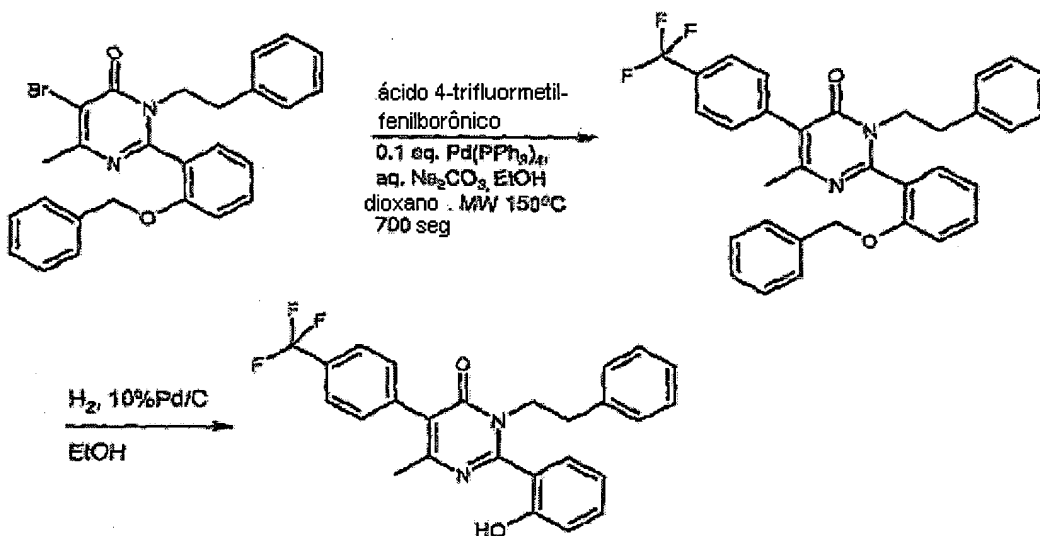


O composto título foi preparado de acordo com os
 procedimentos esboçados no Exemplo 66, exceto pela substituição do ácido 2-fluorfenilborônico pelo ácido tiofeno-3-borônico. EM (m/z): 401,2 [M+H]⁺.

15

Exemplo 71

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-[4-(trifluormetil)fenil]-4(3H)-pirimidinona

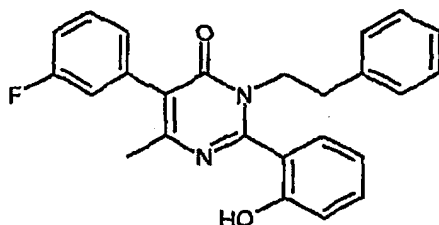


O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos do Exemplo 66, exceto pela substituição de 5-bromo-6-metil-3-(2-feniletíl)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona (exemplo 20) por 5-iodo-6-metil-3-(2-feniletíl)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona e ácido 4-trifluormetilbenzenoborônico por ácido tiofeno-3-borônico e forneceu o composto título: EM (m/z): 451,2 [M+H]⁺.

Exemplo 72

10

Preparação de 5-(3-fluorfenil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



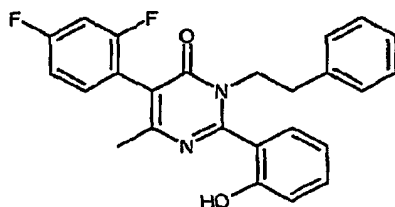
O composto título foi preparado de acordo com os Procedimentos do Exemplo 66, exceto pela substituição de 5-bromo-6-metil-3-(2-feniletíl)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4

(3H)-pirimidinona (exemplo 20) por 5-iodo-6-metil-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona e ácido 3-fluorfenilborônico por ácido tiofeno-3-borônico: EM (m/z): 401,2 [M+H]⁺.

5

Exemplo 73

Preparação de 5-(2,4-difluorfenil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

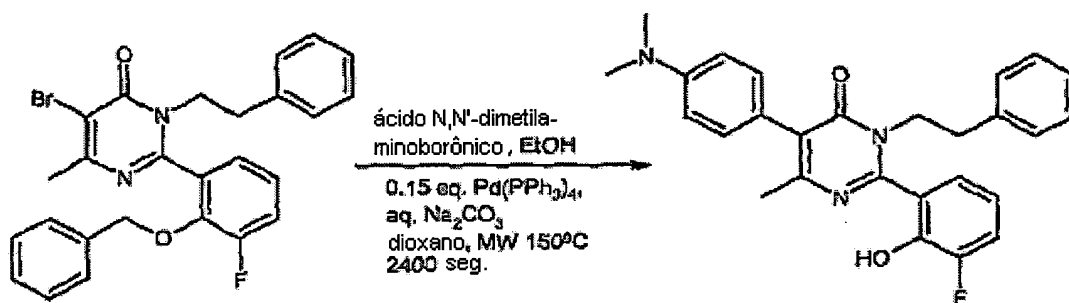


O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos do Exemplo 66, exceto pela substituição de 5-bromo-6-metil-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona (exemplo 20) por 5-iodo-6-metil-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona e ácido 2,4-difluorfenilborônico pelo ácido tiofeno-3-borônico: EM (m/z): 419,2 [M+H]⁺.

15

Exemplo 74

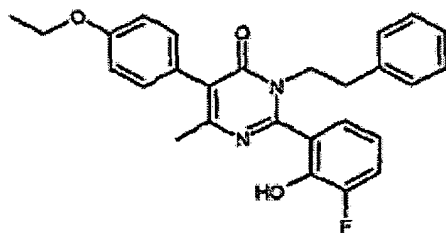
Preparação de 5-[4-(dimetilamino)fenil]-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



Numa solução de 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)
 óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona (0,20
 g, 0,41 mmols) do Exemplo 11 em dioxano (5 mL) foi
 adicionado ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborônico (0,134 g,
 5 0,81 mmols), 0,5 mL de etanol e 0,5 mL de carbonato de sódio
 aquoso (0,089 g, 0,81 mmols) num frasco reacional de
 microondas. Depois de 10 min de desoxigenação, tetraquis
 (trifenilfosfino)paládio (0,070 g, 0,06 mmols) foi
 adicionado. A mistura num frasco fechado foi irradiada até
 10 150°C por 2400 segundos. A mistura reacional foi filtrada
 através de um filtro de seringa (Acrodisc CR25mm com 0,2 μ m
 de membrana PTFE). O frasco e o filtro foram lavados com
 acetato de etila. EtOAc combinado com o filtrado foram
 lavados com salmoura, separados, secos em sulfato de sódio.
 15 Filtrados, concentrados *in vacuo* e o resíduo foi purificado
 por cromatografia flash (0 a 40% de acetato de etila/hexano)
 para produzir o composto título (0,13 g, 72%). EM (m/z):
 444,2 [M+H].

Exemplo 75

20 Preparação de 5-[4-(etilóxi)fenil]-2-(3-flúor-2-
hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

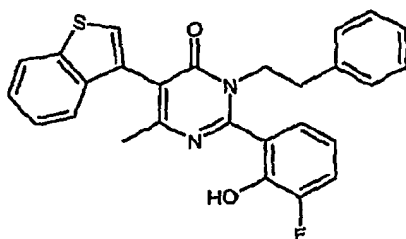


O composto título foi preparado de acordo com os
 procedimentos esboçados no Exemplo 74, exceto pela subs-

tituição do ácido 4-etoxifenilborônico pelo ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborônico: EM (m/z): 445,4 [M+H]⁺.

Exemplo 76

Preparação de 5-(1-benzotien-3-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

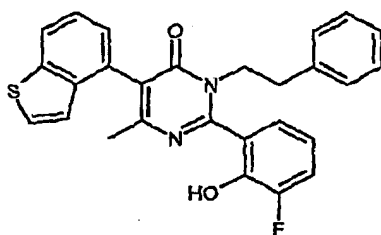


O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos esboçados no Exemplo 74, exceto pela substituição do ácido tianafteno-3-borônico pelo ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborônico. EM (m/z): 457,2 [M+H]⁺.

10

Exemplo 77

Preparação de 5-(1-benzotien-4-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

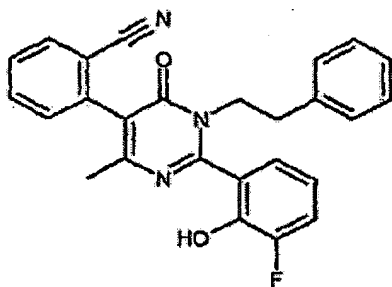


O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos esboçados no Exemplo 74, exceto pela substituição de ácido tianafteno-4-borônico por 4-(N,N-dimetilamino)fenilborônico: EM (m/z): 457,2 [M+H]⁺.

15

Exemplo 78

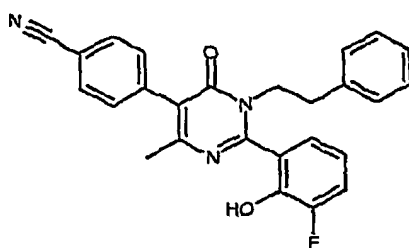
Preparação de 2-[2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-1,6-diidro-5-pirimidinil]benzonitrila



- 5 O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos esboçados no Exemplo 74, exceto pela substituição do ácido 2-cianofenilborônico pelo ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborônico. EM (m/z): 426,2 [M+H]⁺.

Exemplo 79

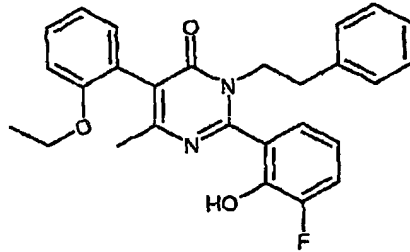
- 10 Preparação de 4-[2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-1,6-diidro-5-pirimidinil]benzonitrila



- 15 O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos esboçados no Exemplo 74, exceto pela substituição do ácido 3-cianofenilborônico pelo ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborônico. EM (m/z): 426,2 [M+H]⁺.

Exemplo 80

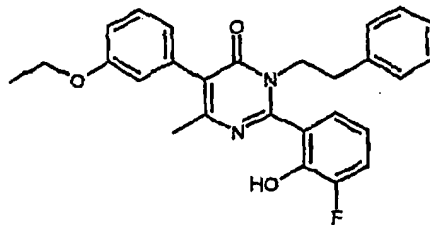
Preparação de 5-[2-(etilóxi)fenil]-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos esboçados no Exemplo 74, exceto pela substituição do ácido 2-etoxifenilborônico pelo ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborônico. EM (m/z): 445,4 [M+H]⁺.

Exemplo 81

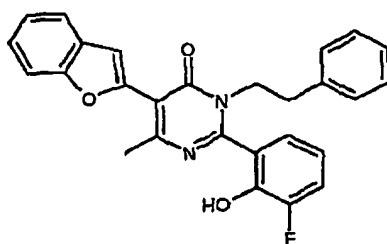
Preparação de 5-[3-(etilóxi)fenil]-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



10 O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos esboçados no Exemplo 74, exceto pela substituição do ácido 3-etoxifenilborônico pelo ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborônico. EM (m/z): 445,4 [M+H]⁺.

Exemplo 82

15 Preparação de 5-(1-benzofuran-2-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

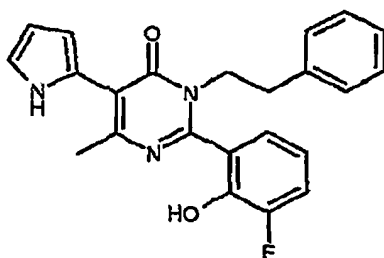


O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos esboçados no Exemplo 74, exceto pela substituição do ácido 2-benzofuranoborônico pelo ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborônico. EM (m/z): 441,2 [M+H]⁺.

5

Exemplo 83

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(1H-pirrol-2-il)-4(3H)-pirimidinona



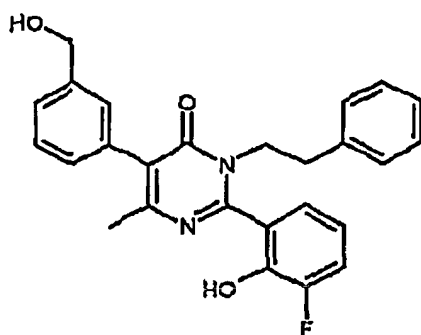
O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos esboçados no Exemplo 74, exceto pela substituição do ácido N-boc-pirrol-2-borônico pelo ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborônico. EM (m/z): 390,2 [M+H]⁺.

10

Exemplo 84

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil-5-[3-(hidroximetil)fenil]-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

15

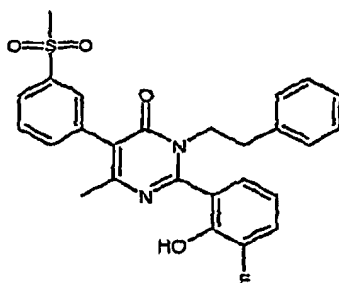


O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos esboçados no Exemplo 74, exceto pela substituição do ácido [3-(hidroximetil)fenil]borônico pelo ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborônico. EM (m/z): 431,2 [M+H]⁺.

5

Exemplo 85

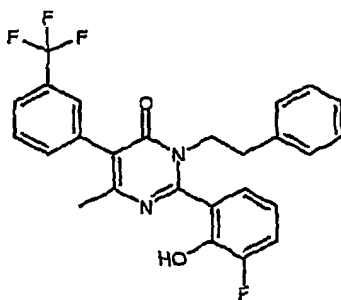
Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-[3-(metilsulfonil)fenil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



10 O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos esboçados no Exemplo 74, exceto pela substituição do ácido 3-metanossulfonilfenilborônico pelo ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborônico. EM (m/z): 479,2 [M+H]⁺.

Exemplo 86

15 Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-[3-(trifluormetil)fenil]-4(3H)-pirimidinona

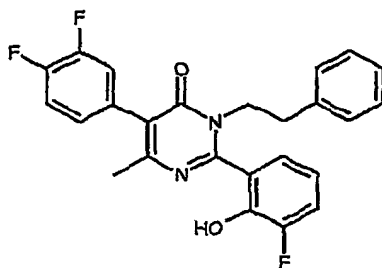


O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos esboçados no Exemplo 74, exceto pela substituição do ácido 3-trifluorometilfenilborônico pelo ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborônico. EM (m/z): 469,2 [M+H]⁺.

5

Exemplo 87

Preparação de 5-(3,4-difluorfenil)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



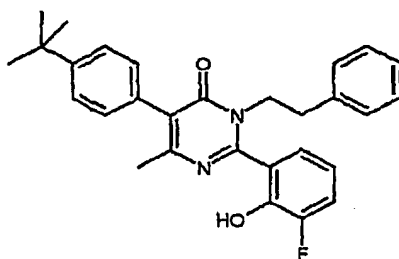
O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos esboçados no Exemplo 74, exceto pela substituição do ácido 3,4-difluorfenilborônico pelo ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborônico. EM (m/z): 437,2 [M+H]⁺.

10

Exemplo 88

Preparação de 5-[4-(1,1-dimetiletíl)fenil]-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

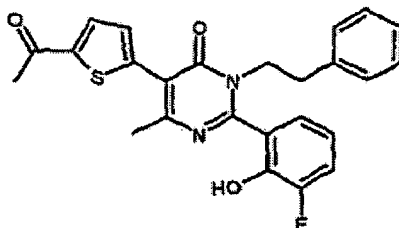
15



O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos esboçados no Exemplo 74, exceto pela substituição do ácido 4-t-butilfenilborônico pelo ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborônico. EM (m/z): 457,2 [M+H]⁺.

5 Exemplo 89

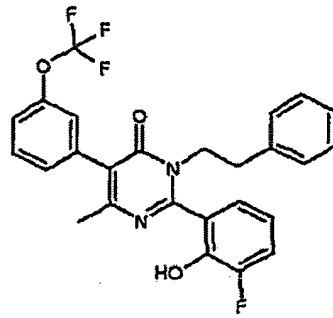
Preparação do 5-(5-acetil-2-tienil)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos esboçados no Exemplo 74, exceto pela substituição do ácido 5-acetiltiofeno-2-borônico pelo ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborônico. EM (m/z): 449,2 [M+H]⁺.

Exemplo 90

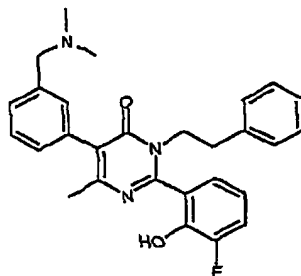
Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)5-{3-[(trifluormetil)óxi]fenil}-4(3H)-
15 pirimidinona



O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos esboçados no Exemplo 74, exceto pela substituição do ácido 4-(trifluormetóxi)benzenoborônico pelo ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborônico. EM (m/z): 485,2 [M+H]⁺.

5 Exemplo 91

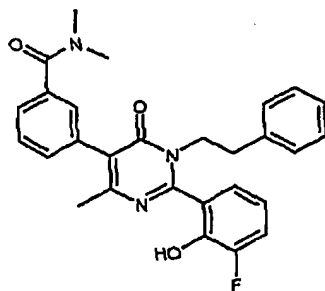
Preparação de 5-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



10 O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos esboçados no Exemplo 74, exceto pela substituição do ácido N,N-dimetilaminometilfenil-3-borônico pinacol pelo ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborônico. EM (m/z): 458,2 [M+H]⁺.

15 Exemplo 92

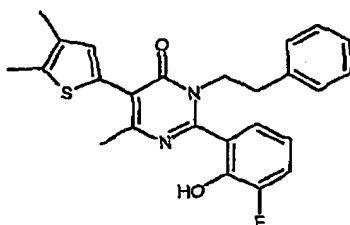
Preparação de 3-[2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletíl)-1,6-diidro-5-pirimidinil]-N,N-dimetilbenzamida



O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos esboçados no Exemplo 74, exceto pela substituição do ácido 3-(dimetilcarbamoil)fenilborônico pelo ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborônico. EM (m/z): 472,2 [M+H]⁺.

5 Exemplo 93

Preparação de 5-(4,5-dimetil-2-tienil)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

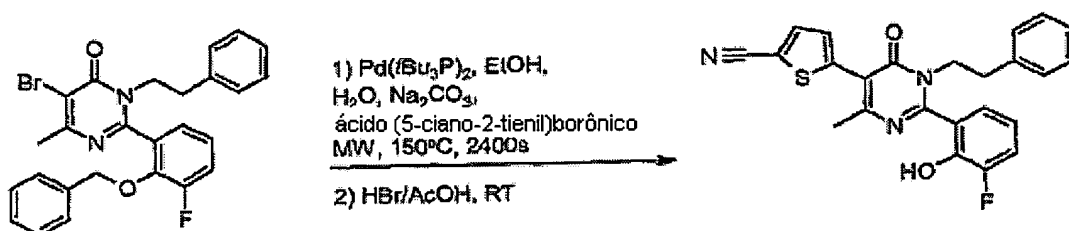


O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos esboçados no Exemplo 74, exceto pela substituição de (4,5-dimetil-2-tienil)borinato de etila pelo ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborônico. EM (m/z): 435,2 [M+H]⁺.

Exemplo 94

Preparação de 5-[2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletíl)-1,6-diidro-5-pirimidinil]-2-tiofenocarbonitrila

15

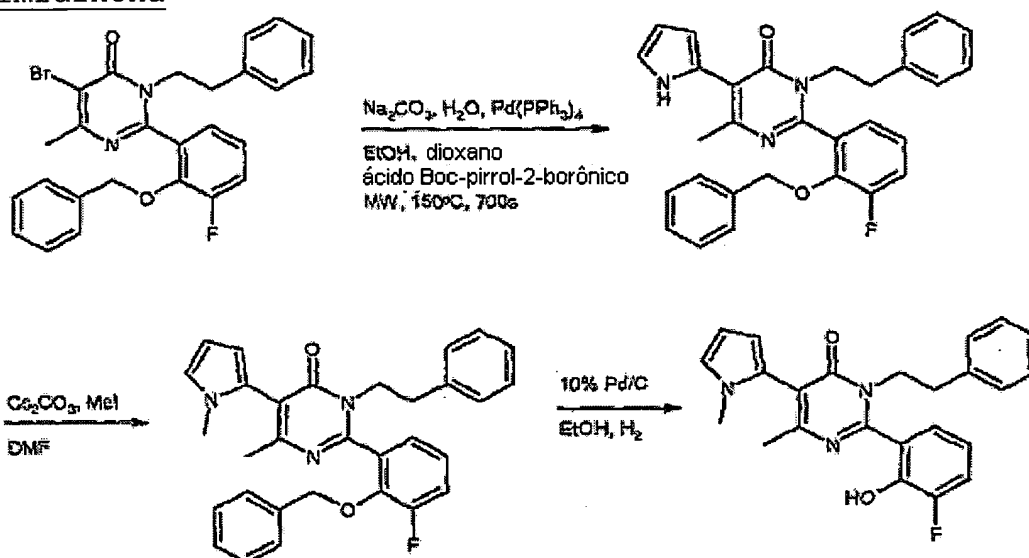


O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos esboçados no Exemplo 74, exceto pela substituição do ácido 5-cianotiofeno-2-borônico pelo ácido 4-(*N,N*-dimetilamino)fenilborônico e de bis-(tri-*t*-butilfosfino) paládio por tetraquis(trifenilfosfino)paládio. A irradiação por microondas a 150°C por 2400 segundos produziu o composto desejado. A desbenzilação usando ácido bromídrico em ácido acético, conforme anteriormente detalhado, produziu o composto título: EM (m/z): 432,2 [M+H]⁺.

10

Exemplo 95

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



a. 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(1H-pirrol-2-il)-4(3H)-pirimidinona

5 Numa solução de 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (0,60 g, 1,2 mmols) do Exemplo 11 em dioxano foi adicionado ácido N-Boc-pirrol-2-borônico (0,51 g, 2,4 mmols), 0,5 mL de etanol e 0,5 mL de carbonato de sódio aquoso (0,26 g, 2,4 mmols) num frasco reacional de microondas. Depois de 10 min de desoxigenação, tetraquis(trifenilfosfino)paládio (0,14 g, 10 0,12 mmols) foi adicionado. A mistura num recipiente fechado foi irradiada até 150°C por 700 segundos. A mistura reacional foi filtrada através de um filtro de seringa (Acrodisc CR25mm com 0,2 µm de membrana PTFE). O recipiente e o filtro foram lavados com acetato de etila. EtOAc combinado com o filtrado foram lavados com salmoura, separados, 15 secos em sulfato de sódio. Filtrados, concentrados *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia flash para produzir o composto título (0,285 g).

b. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

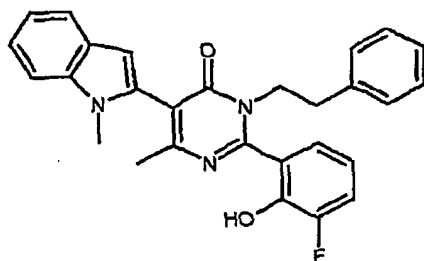
20 Em 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(1H-pirrol-2-il)-4(3H)-pirimidinona (0,29 g, 0,59 mmols) em DMF foram adicionados carbonato de cézio (0,39 g, 1,2 mmols) e iodeto de metila (0,17 g, 1,2 mmols). 25 A reação foi interrompida com água e diluída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi separada, lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio, filtrada, concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (0

a 40% de acetato de etila/hexano) para fornecer 0,19 g (47%) de rendimento de 2-{3-flúor-2- [(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona. A hidrogenólise catalítica produziu o composto

5 título. EM (m/z): 404,2 [M+H]⁺.

Exemplo 96

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(1-metil-1H-indol-2-il)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



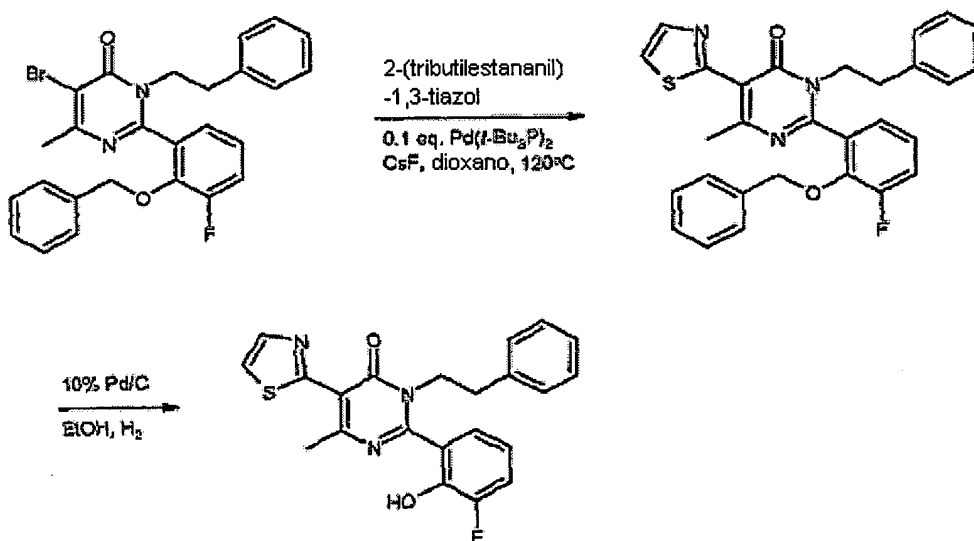
O composto título foi preparado de acordo com o

10 procedimento do Exemplo 95, exceto pela substituição do ácido N-Boc-indol-2-borônico pelo ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborônico: EM (m/z): 454,0 [M+H]⁺.

Exemplo 97

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-4(3H)-pirimidinona

15

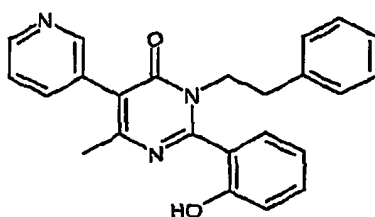


Numa solução de 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenil-
 metil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona
 (0,20 g, 0,41 mmols) do Exemplo 11 em dioxano (5 mL) foi
 adicionado fluoreto de céσιο (0,154 g, 1 mmol). Depois de 10
 5 min de desoxigenação, bis(tri-*t*-fosfino)paládio (0,021 g,
 0,04 mmols) e 2-(tributilestanil)tiazol foram adicionados.
 A mistura no recipiente fechado foi aquecida até 120°C de um
 dia para o outro. A mistura reacional foi filtrada em celite
 e diluída com acetato de etila. O filtrado foi lavado com
 10 fluoreto de potássio 10% p/v, separado, seco em sulfato de
 sódio, filtrado, concentrado *in vacuo* e o resíduo foi
 purificado por cromatografia flash (0 a 40% de acetato de
 etila/hexano) pra produzir 0,16 g com 79% de rendimento.

A hidrogenólise catalítica seguida por HPLC de
 15 fase reversa produziu o composto título (0,095 g, 72%): EM
 (m/z): 408,2 [M+H]⁺.

Exemplo 98

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(3-piridinil)-4(3H)-pirimidinona

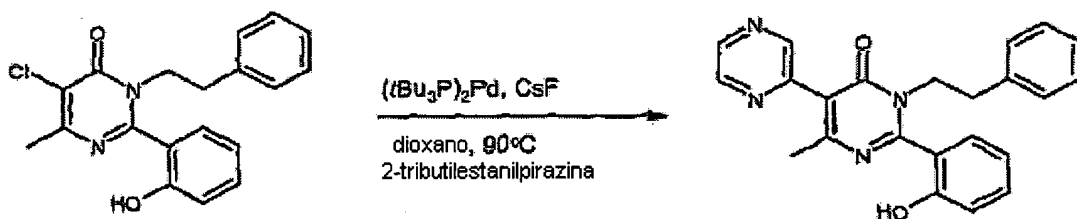


Numa solução de 5-cloro-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona do Exemplo 26 (0,15 g, 0,42 mmols) em 10 mL de dioxano foi adicionado Pd(*t*-Bu₃P)₂ (0,022 g, 0,04 mmols), ácido 3-piridinilborônico (0,05 g, 0,47 mmols) e Cs₂CO₃ (0,17 g, 0,51 mmols). A reação foi degaseificada por 10 min e, a seguir, aquecida a 90°C por 12 h. A mistura reacional foi esfriada até a temperatura ambiente, concentrada e o produto bruto foi cromatografado em coluna de sílica gel flash usando 30% de EtOAc/hexanos para produzir 6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-5-(3-piridinil)-4(3H)-pirimidinona: EM (ES) m/e 398 [M+H]⁺. A desproteção subsequente com BBr₃, conforme anteriormente descrito, produziu o composto título: EM (ES) m/e 384 [M+H]⁺.

15

Exemplo 99

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(2-pirazinil)-4(3H)-pirimidinona



a. 5-cloro-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

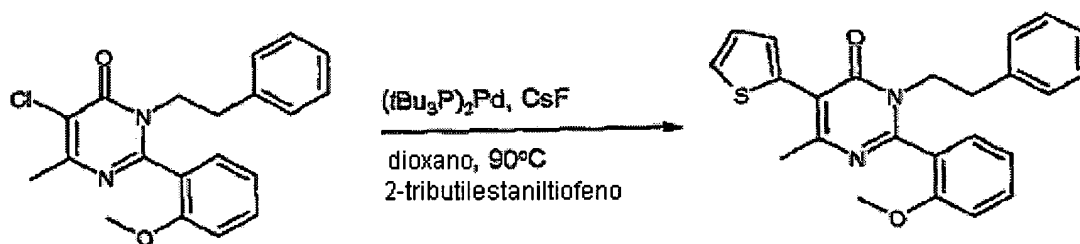
5-cloro-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (0,23 g, 0,65 mmol) do Exemplo 26 em diclorometano foi esfriado até 0°C. BBr₃ 1 M em diclorometano (0,8 mL) foi, a seguir, adicionado e a mistura reacional foi deixada agitar nessa temperatura até todo o material de partida ser consumido. No completamento, a mistura reacional foi diluída com diclorometano e NaHCO₃ aq. foi, a seguir, adicionado. A camada orgânica foi separada e lavada com H₂O, salmoura e seca em Na₂SO₄. Depois da filtração, a mistura reacional foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (40% de acetato de etila/hexano) para produzir o composto puro (0,10 g) com 45% de rendimento.

b. 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(2-pirazinil)-4(3H)-pirimidinona

Numa solução de 5-cloro-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (0,17 g, 0,50 mmol) em dioxano sob atmosfera de argônio foi adicionado Pd(tBu₃P)₂ (0,015 g, 0,029 mmol) e CsF (0,167 g, 0,0011 mol), a seguir degaseificada por 10 minutos. 2-tributylestanilpirazina (0,406 g, 0,0011 mol) foi, a seguir, adicionada e a reação foi aquecida por 16 h. A reação foi filtrada através de um bloco de sílica gel e concentrada. O produto bruto foi purificado por CCF prep. Para produzir o produto desejado. EM (ES) m/e 385 [M+H]⁺.

Exemplo 100

Preparação de 6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-5-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona

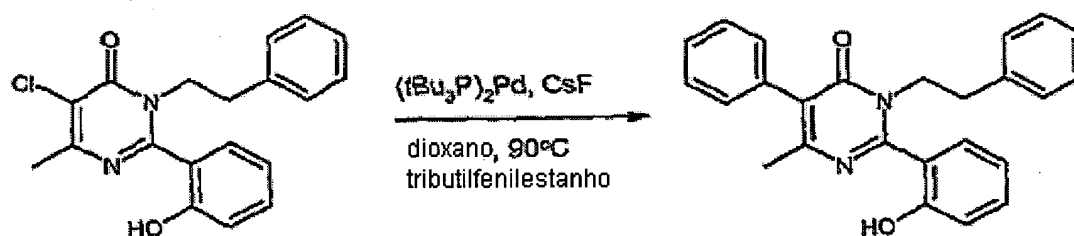


Numa solução de 5-cloro-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (0,32 g, 0,0,903 mmol) do Exemplo 26 em dioxano sob atmosfera de argônio foi adicionado $\text{Pd}(t\text{Bu}_3\text{P})_2$ (0,028 g, 0,054 mmol) e CsF (0,3 g, 1,98 mmol), a seguir degaseificado por 10 minutos. 2-tributilestaniltiofeno (0,32 mL, 0,99 mmol) foi a seguir adicionado e a reação foi aquecida por 16 h. A reação foi filtrada através de um bloco de sílica gel e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash usando 20% de EtOAc/hexanos para produzir o produto (0,2 g) com 54% de rendimento. EM (ES) m/e 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

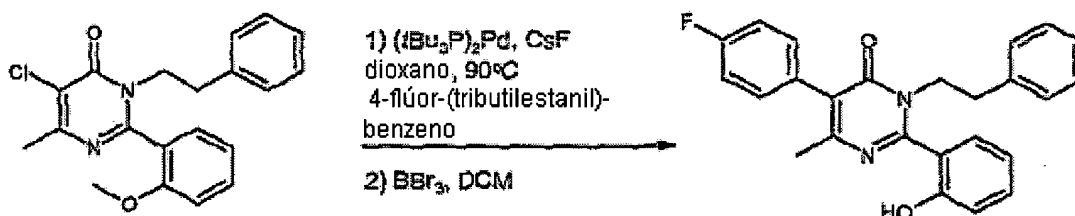
Exemplo 101

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-fenil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

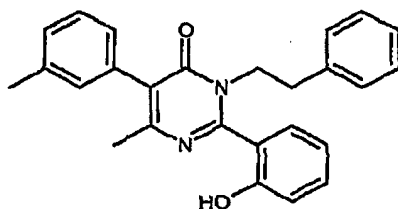
15



O composto título foi preparado seguindo o procedimento geral esboçado no Exemplo 99, exceto pela substituição de tributilfenilestanho por 2-tributilestaniltiofeno. EM (ES) m/e 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 102Preparação de 5-(4-fluorfenil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

O composto título foi preparado seguindo o procedimento geral esboçado no Exemplo 99, exceto pela substituição de 5-cloro-2-(2-metoxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona por 5-cloro-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona e 4-flúor-(tributilestanil)-benzeno por 2-tributilestanilpirazina. A subsequente desproteção usando BBr_3 conforme anteriormente detalhado produziu o composto final. EM (ES) m/e 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

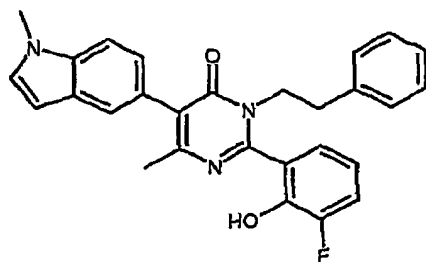
Exemplo 103Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(3-metilfenil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

O composto título foi preparado seguindo o procedimento geral esboçado no Exemplo 99, exceto pela substituição de 5-cloro-2-(2-metoxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona por 5-cloro-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona e 3-metil-(tributilesta-

nil)-benzeno por 2-tributilestanilpirazina. A subsequente desproteção usando BBr_3 conforme anteriormente detalhado produziu o composto final. EM (ES) m/e 396 $[M+H]^+$.

Exemplo 104

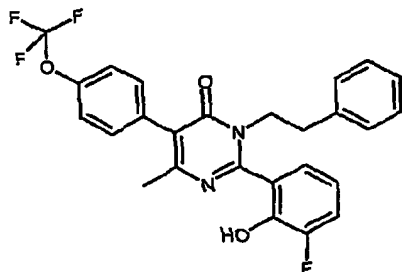
5 Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado seguindo o procedimento geral esboçado no Exemplo 13, exceto pela substituição do ácido N-metilindol-5-borônico pelo ácido quinolino-6-borônico. EM (ES) m/e 454 $[M+H]^+$.

Exemplo 105

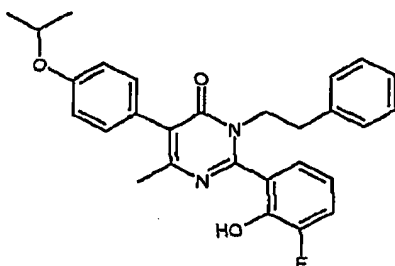
Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-{4-[(trifluormetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona



15 O composto título foi preparado seguindo o procedimento geral esboçado no Exemplo 13, exceto pela substituição do ácido 4-(trifluorometóxi)benzenoborônico pelo ácido quinolino-6-borônico. EM (ES) m/e 485 $[M+H]^+$.

Exemplo 106

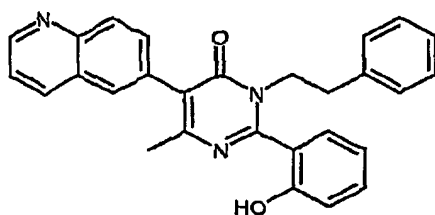
Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-{4-[(1-metiletil)óxi]fenil}-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



5 O composto título foi preparado seguindo o procedimento geral esboçado no Exemplo 13, exceto pela substituição do ácido 4-isopropoxifenilborônico pelo ácido quinolino-6-borônico. EM (ES) m/e 459 [M+H]⁺.

Exemplo 107

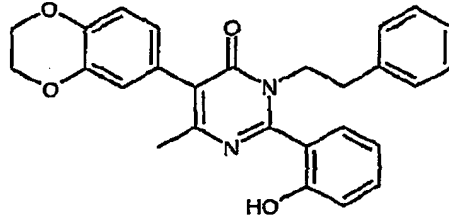
10 Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(6-quinolinil)-4(3H)-pirimidona



O composto título foi preparado seguindo o procedimento geral esboçado no Exemplo 13, exceto pela substituição da 5-bromo-6-metil-3-(2-feniletíl)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona do Exemplo 20 por 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona. A subsequente desproteção usando BBr₃ como anteriormente detalhado produziu o composto final. EM (ES) m/e 434 [M+H]⁺.

Exemplo 108

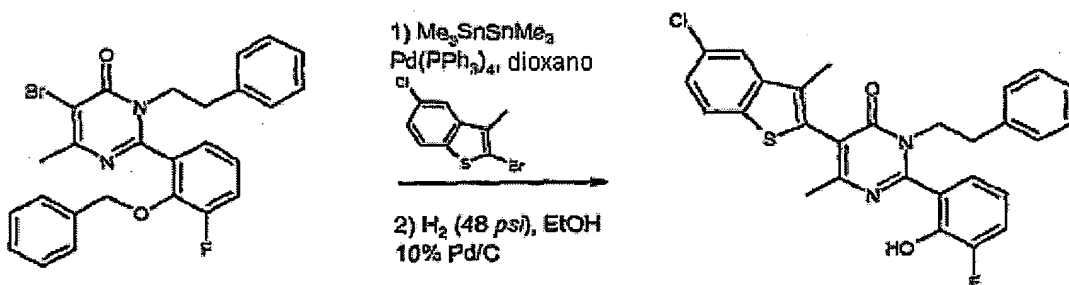
Preparação de 5-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)-
2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-
pirimidinona



5 O composto título foi preparado seguindo o proce-
 dimento geral esboçado no Exemplo 13, exceto pela substi-
 tuição da 5-bromo-6-metil-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)
 óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona do Exemplo 20 por 5-bromo-2-
 {3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-
 10 4(3H)-pirimidinona e ácido 1,4-benzodioxano-6-borônico por
 ácido quinolino-6-borônico. A subsequente desproteção usando
 a hidrogenólise catalítica conforme anteriormente detalhado
 produziu o composto final. EM (ES) m/e 441 [M+H]⁺.

Exemplo 109

15 Preparação de 5-(5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il)-
2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-
pirimidinona



a. 5-(5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il)-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

Uma solução de 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona (0,3 g, 0,61 mmol) do Exemplo 11, 2-bromo-5-cloro-3-metil-1-benzotiofeno (0,16 g, 0,61 mmol), hexametildiestanano (0,13 mL, 0,61 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,070 g, 0,061 mmol) em 10 mL de dioxano foi degaseificada por 10 minutos e, a seguir, aquecida a 90°C por 16 h. A mistura reacional foi concentrada, diluída com diclorometano, filtrada em Celite e concentrada. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica gel flash e eluído com hexano/EtOAc (7:3) para produzir o produto (0,2 g) com rendimento de 55%. EM (ES) m/e 594 [M+H]⁺.

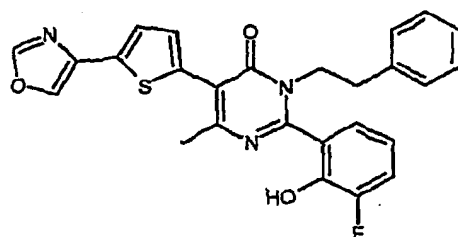
b. 5-(5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

5-(5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il)-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona (0,1 g, 0,168 mmol) foi ressuspense em ácido acético glacial. A isso foi adicionado Pd/C 10% (0,02 g). Essa mistura foi colocada sob atmosfera de hidrogênio em 48 psi e foi agitada por 16 h. A mistura reacional foi filtrada através de um leito de celite e concentrada. O resíduo bruto foi ressuspense em diclorometano e lavado com NaHCO₃ e salmoura. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromato-

grafia em sílica gel (15% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto desejado (0,030 g). EM (ES) m/e 505 [M+H]⁺.

Exemplo 110

5 Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-[5-(1,3-oxazol-5-il)-2-tienil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



a. 4-[5-(trimetilestananil)-2-tienil]-1,3-oxazol
 5-(5-bromo-2-tienil)-1,3-oxazol (0,53 g, 2,30
 10 mmol), hexametildiestanano (3,0 g, 9,2 mmol), Pd(PPh₃)₄
 (0,40 g, 0,35 mmol) em 20 mL de tolueno foi degaseificada
 por 10 min e, a seguir, aquecida a 90°C por 16 h. A mistura
 reacional foi concentrada, diluída com diclorometano, o
 material sólido foi removido por filtração e reconcentrada.
 15 O produto bruto foi purificado em coluna de sílica gel flash
 e eluído com hexano/EtOAc (7:3) para produzir 0,2 g (28%) do
 composto título: EM (ES) m/e 314 [M+H]⁺.

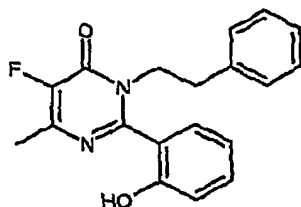
b. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-[5-(1,3-oxazol-5-il)-2-tienil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

20 Uma solução de 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona do exemplo 11f (0,315 g, 0,64 mmols), 5-[5-(trimetilestananil)-2-tienil]-1,3-oxazol (0,2 g, 0,64 mmols), Pd(tBu₃P)₂ (0,020

g, 0,038 mmols), CsF 0,21 g (1,41 mmols) em 20 mL de dioxano foi degaseificada por 10 min e aquecida a 90°C por 48 h. A mistura reacional foi concentrada em vácuo, diluída com diclorometano, filtrada, lavada com solução de KF 10%,
 5 seca (MgSO₄) e purificada em coluna de sílica gel flash para produzir 0,12 g, rendimento de 33% de 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-5-[5-(1,3-oxazol-5-il)-2-tienil]-3-(2-feniletile)-4(3H)-pirimidinona: EM (ES) m/e 564 [M+H]⁺. A hidrogenólise catalítica subsequente forneceu o
 10 composto título. EM (ES) m/e 474 [M+H]⁺.

Exemplo 111

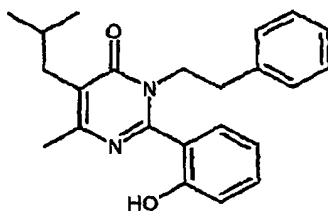
Preparação de 5-flúor-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletile)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado de acordo com o
 15 procedimento do Exemplo 26, exceto pela substituição de 2-flúor-3-oxobutanoato de etila por 2-cloro-3-oxobutanoato de etila e pela subsequente desproteção usando o método BBr₃: EM (ES) m/e 325 [M+H]⁺.

Exemplo 112

20 Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletile)-4(3H)-pirimidinona

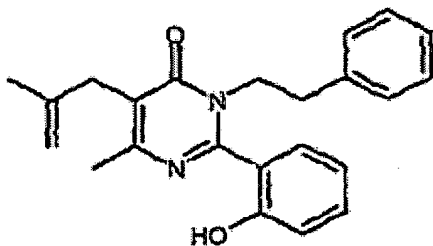


O composto título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 26, exceto pela substituição de 2-acetil-4-metilpentanoato de etila por 2-cloro-3-oxobutanoato de etila e pela subsequente desproteção usando o método

5 BBr_3 : EM (ES) m/e 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 113

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metil-2-propen-1-il)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



a. 2-acetil-4-metil-4-pentenoato de metila

10 3-bromo-2-metil-1-propeno (6,75 g, 0,05 mol) e carbonato de potássio (4,84 g, 0,035 mol) foram adicionados a uma solução agitada de acetoacetato de metila em ACN (500 mL). A mistura heterogênea resultante foi agitada por 4 dias e o sólido foi removido por filtração. Et_2O foi adicionado e

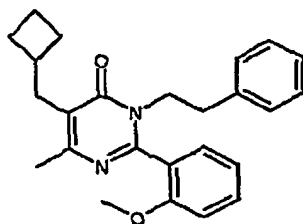
15 lavado com H_2O e salmoura. A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia flash (10% de EtOAc/hexanos) para produzir o produto (4,29 g).

b. 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metil-2-propen-1-il)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

O composto título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 26, exceto pela substituição de 2-acetil-4-metil-4-pentenoato de metila por 2-cloro-3-oxobutanoato de etila e pela subsequente desproteção usando o método BBr_3 : EM (ES) m/e 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 114

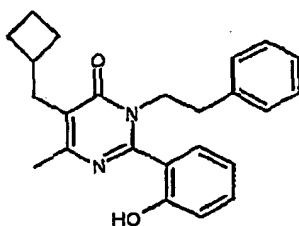
10 Preparação de 5-(ciclobutilmetil)-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 26, exceto pela substituição do éster etílico do ácido 2-ciclobutilmetil-3-oxobutírico por 2-cloro-3-oxobutanoato de etila: EM (ES) m/e 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Exemplo 115

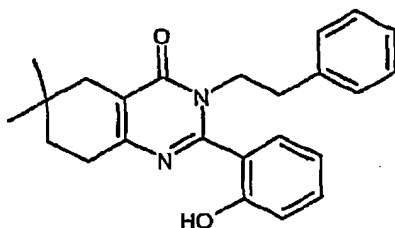
Preparação de 5-(ciclobutilmetil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado na desproteção do Exemplo 114, usando BBr_3 conforme anteriormente descrito: EM (ES) m/e 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 116

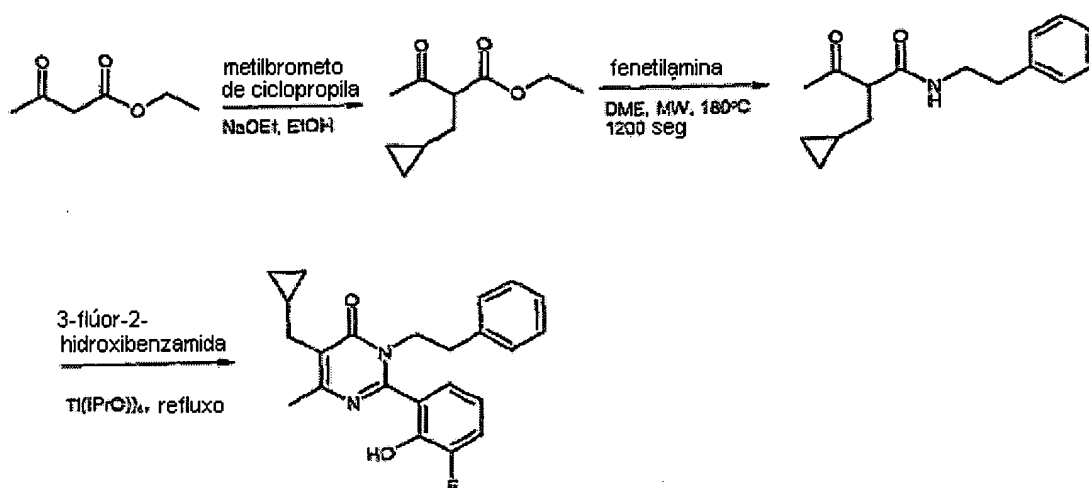
5 Preparação de 2-(2-hidroxifenil-6,6-dimetil-3-(2-feniletíl)-4^a,5,6,7,8,8a-hexaidro-4(3H)-quinazolinona



O composto título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 26, exceto pela substituição de 5,5-dimetil-oxociclohexanocarboxilato de metila (sintetizado de acordo com o procedimento reportado em Can. J. Chem., 66
10 (9), 2345 a 2347, 1988) para o 2-cloro-3-oxobutanoato de etila e a subsequente desproteção usando o método BBr_3 : EM (ES) m/e 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 117

15 Preparação de 5-(ciclopropilmetil)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



a. 2-(ciclopropilmetil)-3-oxobutanoato de etila

3-oxobutanoato de etila (4,0 g, 31 mmol) foi adicionado numa suspensão de NaOEt (4,9 g, 36,2 mmol) em 40 mL de EtOH absoluto. A temperatura reacional foi elevada até 50°C e agitada por 15 min, depois do que bromometil-
 5 ciclopropano (4,9 g, 36,2 mmol) foi adicionado a 90°C em 2 porções em 0,5 h e aquecido sob refluxo brando por 12 h. A reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi tratado com solução de NH₄Cl saturada e extraído com éter. As camadas
 10 orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄), filtradas e concentradas para produzir 2-(ciclopropilmetil)-3-oxobutanoato de etila (4,8 g) com 84% de rendimento.

b. 2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-N-(2-feniletil)butanamida

15 Uma solução de DMR (5 mL) de 2-ciclopropil-3-oxobutanoato de fenilmetila (4,8 g, 0,026 mol), fenetilamina (3,1 mL, 0,024 mol) e etanol (0,5 mL) foi submetida à irradiação por microondas a 180°C por 1200 segundos. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna
 20 flash (30% de acetato de etila/hexanos) para produzir o

produto desejado como um sólido branco com 30% de rendimento (2,0 g).

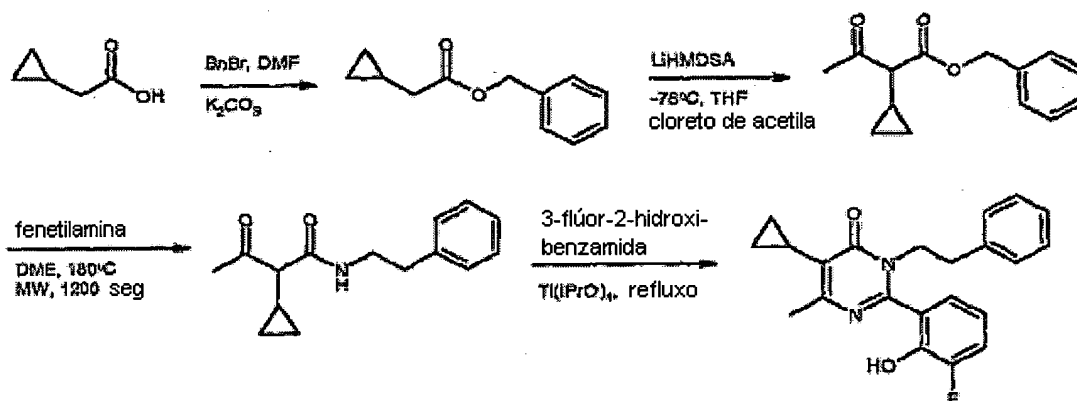
c. 5-(ciclopropilmetil)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

5 O composto título foi preparado seguindo o procedimento esboçado no Exemplo 11, passo d, exceto pela substituição de 2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-N-(2-feniletíl)butanamida por 3-oxo-N-(2-feniletíl)butanamida. EM (ES) m/e 379 [M+H]⁺.

10

Exemplo 118

Preparação de 5-ciclopropil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



a. Ciclopropilacetato de fenilmetila

15 Numa solução de ácido ciclopropilacético (5,0 g, 0,05 mols) em DMF (100 mL) foi adicionado K₂CO₃ (6,9 g, 0,05 mol) e brometo de benzila (5,95 mL, 0,05 mol). A reação foi agitada em TA de um dia para o outro. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com HCl diluído e salmoura. Seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi
20 purificado por cromatografia em sílica gel (Biotage) usando

EtOAc/hexano (0 a 60%) para fornecer o produto (8,4 g) com 89% de rendimento.

b. 2-ciclopropil-3-oxobutanoato de fenilmetila

5 Numa solução de ciclopropilacetato de fenilmetila (0,6 g, 3,15 mmol) em THF a -78°C foi adicionada solução 1 M de LiHMDSA (3,75 mL, 3,78 mmol). A reação foi agitada por 10 minutos, a seguir cloreto de acetila (0,27 mL, 3,78 mmol) foi adicionado e a agitação continuou por mais 1 h. A reação foi interrompida com NH_4Cl saturado e éter dietílico foi
10 adicionado. Essa mistura foi vertida em H_2O , seguido pela separação da camada orgânica. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por um sistema de purificação de cromatografia em coluna flash usando EtOAc/hexano (0 a 60%) para fornecer o
15 produto (0,4 g) com 55% de rendimento.

c. 2-ciclopropil-3-oxo-N-(2-feniletil)butanamida

Uma solução de DME (10 mL) de 2-ciclopropil-3-oxobutanoato de fenilmetila (1,6 g, 6,88 mmol), fenetilamina (0,8 g, 6,54 mmol) e etanol (0,5 mL) foi submetida à
20 irradiação por microondas a 180°C por 1200 segundos. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash (30% de acetato de etila/hexanos) para produzir o produto desejado como um sólido branco com 38% de rendimento (0,64 g). EM (m/z): 246 (M+H).

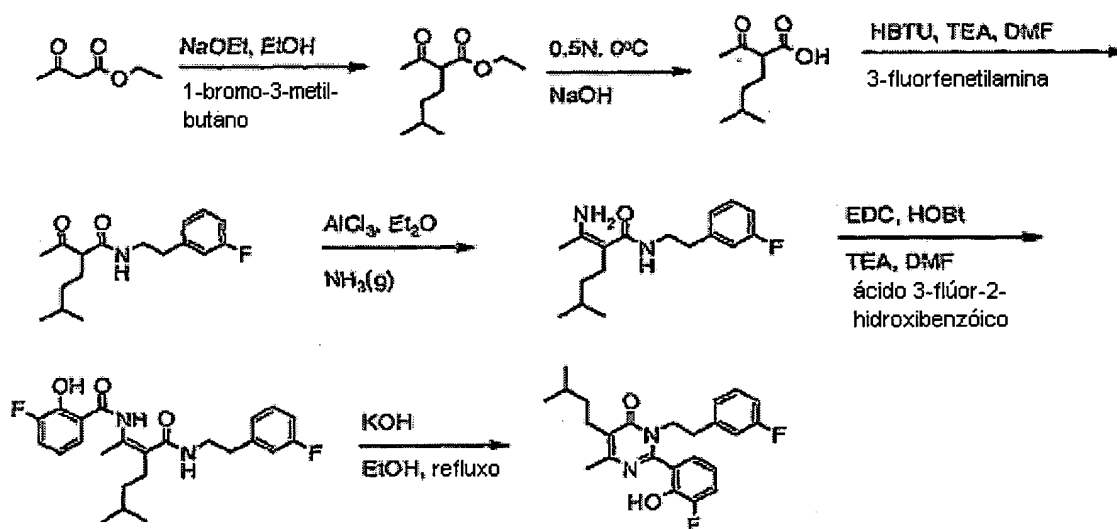
25 d. 5-ciclopropil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

O composto título foi preparado seguindo o procedimento esboçado no Exemplo 11, passo d, exceto pela

substituição de 2-ciclopropil-3-oxo-N-(2-feniletil)butanamida por 3-oxo-N-(2-feniletil)butanamida. EM (ES) m/e 365 $[M+H]^+$.

Exemplo 119

5 Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(3-metilbutil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



a. 2-acetil-5-metilexanoato de etila

10 Numa suspensão de NaOEt (2,5 g, 0,037 mol) em 40 mL de EtOH seco foi adicionado 3-oxobutanoato de etila (4,0 g, 0,031 mol) de uma seringa e agitado por 15 minutos. A seguir a reação foi aquecida até o refluxo brando e o 1-bromo-3-metilbutano (4,4 mL, 0,037 mol) foi adicionado em porções por duas horas. O refluxo continuou por 16 h. No esfriamento, ela foi concentrada e diluída com uma mistura

15 de Et₂O e cloreto de amônio. A camada aquosa foi reextraída com EtOAc, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por EtOAc 10% em hexanos para produzir o produto limpo (4,18 g) com 67% de rendimento.

b. Ácido 2-acetil-5-metilexanóico

Um frasco de fundo Redondo foi carregado com 2-acetil-5-metilexanoato de etila (4,18 g, 0,021 moles). A isso foi adicionada uma solução gelada de 41,5 mL de NaOH 0,5 N. A mistura reacional foi agitada nessa temperatura até o material de partida ser todo consumido. A mistura reacional foi extraída com éter dietílico e a camada aquosa foi acidificada por HCl 5% e extraída com diclorometano (x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas e tomadas diretamente no próximo passo.

c. 2-acetil-N-[2-(3-fluorfenil)etil]-5-metilexanamida

Numa solução de ácido 2-acetil-5-metilexanóico (2,4 g, 0,014 mols) em DMF foi adicionada 3-fluorfenetilamina (1,64 mL, 0,0126 mols), HBTU (5,49 g, 0,0145 mols) e TEA (2 mL, 1,15 moles) foram adicionados seqüencialmente e a reação foi agitada em TA. A mistura reacional foi concentrada, diluída com H₂O e extraída com diclorometano. Os extratos foram lavados com HCl 1 N, seguido por solução de NaHCO₃ 5% e salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas e purificadas por cromatografia em coluna flash (5% de MeOH/diclorometano) para produzir 0,73 g do produto.

d. (2Z)-3-amino-N-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(3-metilbutil)-2-butenamida

Uma solução de 2-acetil-N-[2-(3-fluorfenil)etil]-5-metilexanamida (0,73 g, 0,00249 mols) em éter dietílico seco (100 mL) e THF (10 mL) a 0°C foi saturada com gás

amônia por 3 h. AlCl_3 (0,5 g) foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer até a TA enquanto agitou de um dia para o outro. A suspensão resultante foi filtrada, e o filtrado foi concentrado para fornecer o produto (0,35 g).

5 e. 3-flúor-N-[(1Z)-2-([2-(3-fluorfenil)etil]amino)carbonil]-1,5-dimetil-1-exen-1-il]-2-hidroxibenzamida

Numa solução de ácido 3-flúor-2-hidroxibenzóico (0,21 g, 1,32 mmols) e (2Z)-3-amino-N-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(3-metilbutil)-2-butenamida (0,35 g, 1,2 mmols) em 10 THF seco foi adicionado EDC (0,25 g, 1,32 mmols), HOBT (0,178 g, 1,32 mmols) e TEA (0,20 mL, 1,32 mmols) seqüencialmente. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 16 h. A reação foi diluída com EtOAc e lavada com HCl diluído, NaHCO_3 5% e salmoura. A camada orgânica foi 15 separada, seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (5% de MeOH/DCM) para produzir o produto desejado (0,08 g). EM (ES) m/e 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

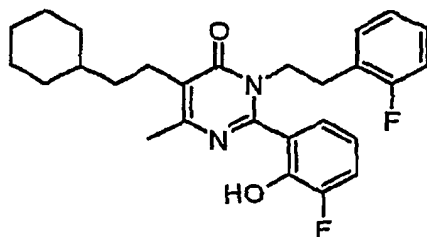
20 f. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(3-metilbutil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

3-flúor-N-[(1Z)-2-([2-(3-fluorfenil)etil]amino)carbonil]-1,5-dimetil-1-hexen-1-il]-2-hidroxibenzamida (0,08 g) foi ressuspenso em etanol (5 mL) e 5 mL de NaOH 25% foi adicionado e a mistura foi submetida a refluxo de um dia 25 para o outro. Depois de a reação ter esfriado até a TA, o pH é ajustado para ~1 com HCl 3 N e extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por

cromatografia em coluna flash (5% de MeOH/DCM) seguido por CCF prep. (50% de EtOAc/hexanos) para produzir o produto desejado. EM (ES) m/e 413 [M+H]⁺.

Exemplo 120

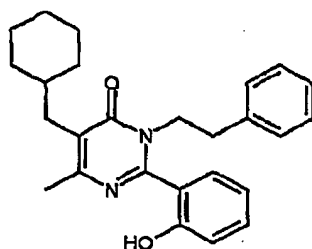
5 Preparação de 5-(2-cicloexiletil)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



A preparação do composto título seguiu os métodos descritos no Exemplo 119, exceto pela substituição de 1-bromo-3-metilbutano por bromoetilcicloexano e 3-fluorfenetilamina por 2-fluorfenetilamina. EM (ES) m/e 453 [M+H]⁺.

Exemplo 121

10 Preparação de 5-(cicloexilmetil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

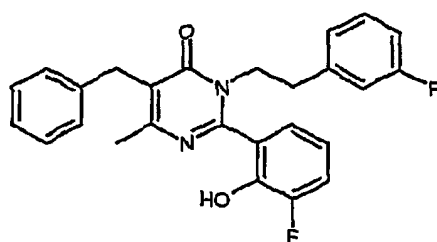


15 O composto título foi preparado seguindo os procedimentos gerais do Exemplo 119, exceto pela substituição do ácido 2-(2-cicloexiletil)-3-oxobutanóico pelo ácido 2-acetil-5-metilexanóico e da fenetilamina pela 3-

fluorfenetilamina no passo 119c e de ácido salicílico pelo ácido 3-flúor-2-hidroxibenzóico no passo 119d.: EM (ES) m/e 403[M+H]⁺.

Exemplo 122

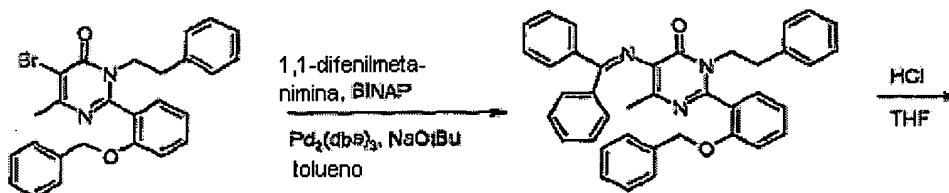
5 Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(fenilmetil)-4(3H)pirimidinona

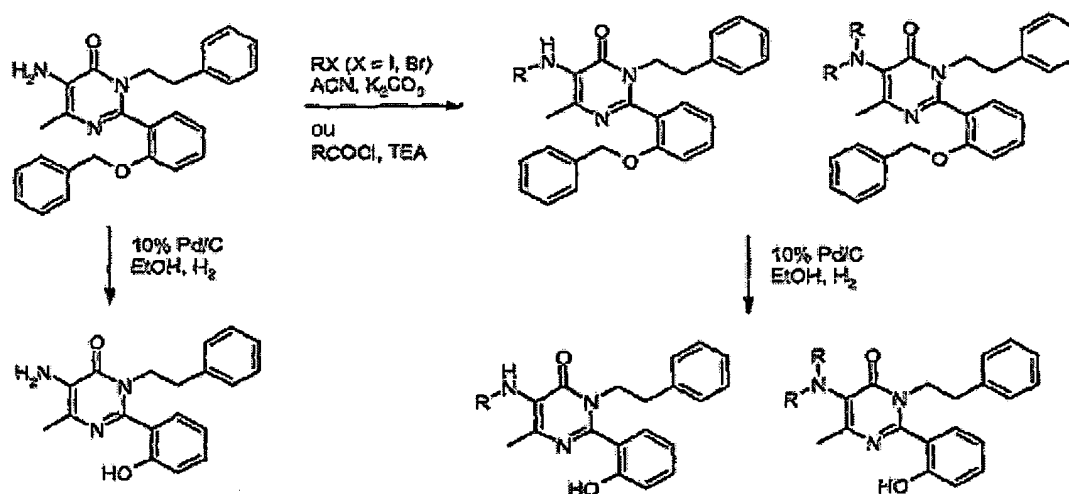


O composto título foi preparado seguindo os procedimentos gerais do Exemplo 119, exceto pela substituição do brometo de benzila pelo 1-bromo-3-metilbutano: EM (ES) m/e 433 [M+H]⁺.

Exemplo 123

Preparação de 5-amino-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona





a. 5-[(difenilmetilideno)amino]-6-metil-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona

Numa solução de 5-bromo-6-metil-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona (2,74 g, 5,76 mmols) e 1,1 difenilmetanimina (1,25 g, 6,92 mmols) em 45 mL de tolueno foram degaseificados por 5 min/ a seguir Pd₂(dba)₃ (0,264 g, 0,283 mmols) e BINAP (0,538 g, 0,864 mmols) foram adicionados e novamente degaseificados por 10 min, seguido por NaOtBu (0,775 g, 0,864 mmols) e aquecido por 12 h a 80°C. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e cromatografada em coluna de sílica gel flash e eluída com hexano EtOAc fornecendo 3,2 g do composto título (79%): EM (ES) m/e 576 [M+H]⁺.

b. 5-amino-6-metil-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona

5-[(difenilmetilideno)amino]-6-metil-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona foi tratada com 3 mL de HCl 3 N em 20 mL de THF em TA por 12 h. A reação foi concentrada e triturada com éter. O sólido branco resultante foi removido por filtração, dissolvido em

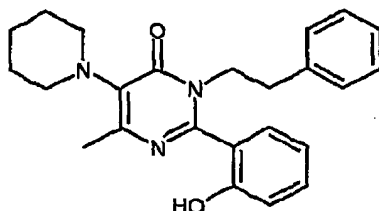
água e o pH foi ajustado para 13. A solução aquosa foi extraída com diclorometano, lavada com salmoura, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada para produzir 2 g do composto título (87%): EM (ES) m/e 412 [M+H]⁺.

5 c. 5-amino-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

O composto título foi preparado pela hidrogenólise catalítica da 5-amino-6-metil-3-(2-feniletíl)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona conforme anteriormente
10 descrito: EM (ES) m/e 322 [M+H]⁺.

Exemplo 124

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(1-piperidinil)-4(3H)-pirimidinona

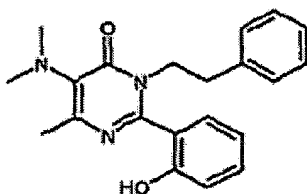


15 Numa solução de 5-amino-6-metil-3-(2-feniletíl)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona (0,1 g, 0,24 mmols) do Exemplo 123b em 2,5 mL de acetonitrila foram adicionados 1,5-dibromopentano (0,033 mL, 0,24 mmols) e K₂CO₃ (0,084 g, 6,1 mmols). A reação foi aquecida até o refluxo de um dia para o outro. CLEM apresentou uma pequena
20 quantidade de produto. A quantidade adicional de 1,5-dibromopentano (0,066, 0,48 mmols) foi adicionada e a reação continuou por 48 h. No esfriamento, a mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com HCl 1 N. A camada orgânica

foi separada e purificada por Biotage (0 a 50% de acetato de etila/hexano) para produzir a amida pura (0,05 g) com 43% de rendimento. A subsequente desbenzilação forneceu o composto título. EM (m/z): 390,2 [M+H]⁺.

5 Exemplo 125

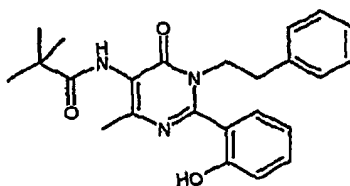
Preparação de 5-(dimetilamino)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



10 Numa solução de 5-amino-6-metil-3-(2-feniletil)-2-(2-[(fenilmetil)óxi]fenil)-4(3H)-pirimidinona do Exemplo 123 (0,1 g, 0,243 mmols), iodometano (1 mL) e K₂CO₃ (1,0 g) em acetona agitada em TA por 12 h. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e redissolvida em DME, lavada com água, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada para produzir 0,1 g do produto com 90% de rendimento: EM (ES) m/e 440 [M+H]⁺. A
15 subsequente desproteção através de BBr₃ conforme anteriormente descrito forneceu o produto desejado: EM (ES) m/e 350 [M+H]⁺.

Exemplo 126

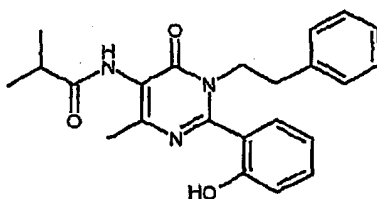
20 Preparação de N-[2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-1,6-diidro-5-pirimidinil]-2,2-dimetilpropanamida



Numa solução de 5-amino-6-metil-3-(2-feniletil)-2-
 {2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona Exemplo 123b
 (0,2 g, 0,486 mmols) e cloreto de 2,2-dimetilpropanoíla
 (0,072 g, 0,584 mmols), TEA (0,14 mL, 0,973 mmols) em
 5 diclorometano em TA e agitado por 12 h. A mistura reacional
 foi concentrada em vácuo, redissolvida em diclorometano e
 lavada com HCl 1 N, salmoura, seca (MgSO₄), filtrada e
 concentrada para fornecer 2,2-dimetil-N-(4-metil-6-oxo-1-(2-
 feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-1,6-diidro-5-pirmi-
 10 dinil)propanamida como um óleo âmbar (0,2 g) com 83% de
 rendimento. EM (ES) m/e 496 [M+H]⁺. A subsequente despro-
 teção por BBr₃ conforme anteriormente descrito produziu o
 composto título: EM (ES) m/e 406 [M+H]⁺.

Exemplo 127

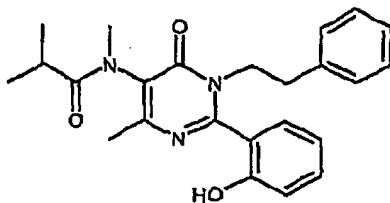
15 Preparação de N-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-
(2-feniletil)-1,6-diidro-5-pirimidinil]-2-metilpropanamida



O composto título foi sintetizado de acordo com o
 procedimento do Exemplo 126, exceto pela substituição de
 cloreto de cloreto de 2-metilpropanoíla por cloreto de 2,2-
 20 dimetilpropanoíla: EM (ES) m/e 392 [M+H]⁺.

Exemplo 128

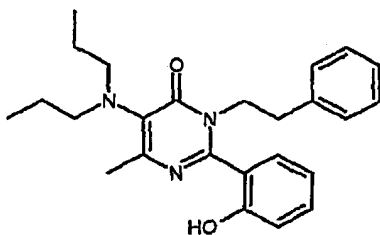
Preparação de N-[2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-1,6-diidro-5-pirimidinil]-N,2-dimetilpropanamida



5 Numa solução de 2,2-dimetil-N-(4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-1,6-diidro-5-pirimidinil)propanamida do Exemplo 127 (0,2 g, 0,415 mmols), iodometano (0,12 mL, 1,2 mmols) e NaH 60% (0,031 g, 0,72 mmols) em 10 mL de DMF, agitada em TA por 12 h, concentrada em vácuo e diluída com água e extraída com DME. Os extratos foram lavados com salmoura, secos e concentrados. O produto bruto foi cromatografado em coluna de sílica gel flash e eluído com hexano/EtOAc (7:3) para fornecer 0,11 g, com 53% de rendimento: EM (ES) m/e 496 [M+H]⁺. O produto tencionado final foi preparado pela desproteção do BBr₃ conforme anteriormente descrito: EM (ES) m/e 406 [M+H]⁺.

Exemplo 129

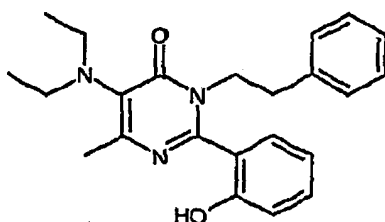
Preparação de 5-(dipropilamino)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H-pirimidinona)



Uma solução de 5-amino-6-metil-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona (0,15 g, 0,365 mmol), brometo de vinila (0,132 g, 1,09 mmols) e K_2CO_3 (0,151 g, 1,09 mmols) em acetonitrila foi aquecida sob refluxo por 18 h. A mistura reacional foi concentrada em vácuo, diluída com água e extraída com diclorometano; os extratos foram lavados com salmoura, secos ($MgSO_4$), filtrados e concentrados para produzir a mistura de produtos mono e dialquilados. Produto bisalquilado: EM (ES) m/e 492 $[M+H]^+$; produto monoalquilado: EM (ES) m/e 452 $[M+H]^+$. 0,13 g da mistura acima foi hidrogenado sob pressão atmosférica em 10 mL de EtOH e 10 mg de Pd/C 10% por 18 h. O produto bruto foi cromatografado em coluna de sílica gel flash e eluído com hexano/EtOAc (6:4) para fornecer 0,023 g do composto título: EM (ES) m/e 406 $[M+H]^+$.

Exemplo 130

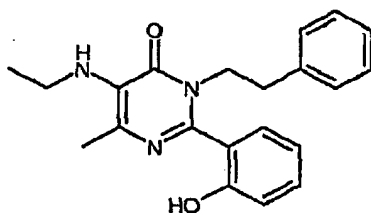
Preparação de 5-(dietilamino)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



Uma solução de 5-amino-6-metil-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona (0,16 g, 0,389 mmol), brometo de etila (0,212 g, 1,95 mmols) e Cs₂CO₃ (1,9 g, 5,85 mmols) em DMF foi agitada a 40°C por 18 h. A mistura reacional foi concentrada em vácuo, diluída com água e extraída com diclorometano; os extratos foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄), filtrados e concentrados para fornecer uma mistura de produtos mono e dialquilados. Produto bis-alquilado: EM (ES) m/e 468 [M+H]⁺; produto monoalquilado: EM (ES) m/e 440 [M+H]⁺. A mistura acima foi hidrogenada sob pressão atmosférica conforme anteriormente detalhado para fornecer o produto desejado. EM (ES) m/e 378 [M+H]⁺. A mistura acima foi hidrogenada sob pressão atmosférica conforme anteriormente detalhado para fornecer o produto desejado. EM (ES) m/e 378 [M+H]⁺.

Exemplo 131

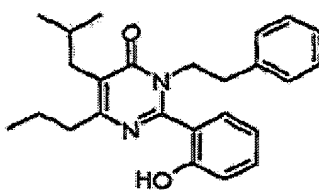
Preparação de 5-(etilamino)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi produzido como um subproduto do Exemplo 130 EM (ES) m/e 350 [M+H]⁺.

Exemplo 132

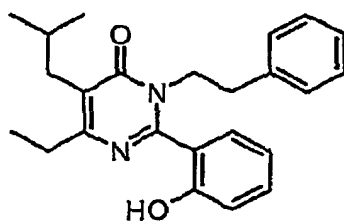
Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletil)-6-propil-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos delineador no Exemplo 45, exceto pela substituição de 6-metil-2-(2-{{(metilóxi)metil}óxi}fenil)-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona do Exemplo 5 112 por 5-etil-2-(3-flúor-2-{{(metilóxi)metil}óxi}fenil)-3-[2-(2-fluorfenil)etil]-6-metil-4(3H)-pirimidinona e iodoetano por iodometano no passo 45e: EM (ES) m/e 391 [M+H]⁺.

Exemplo 133

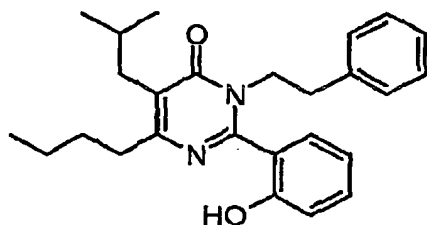
Preparação de 6-etil-2-(2-hidroxifenil)-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos esboçados no Exemplo 45, exceto pela substituição de 6-metil-2-(2-{{(metilóxi)metil}óxi}fenil)-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona do Exemplo 15 112 por 5-etil-2-(3-flúor-2-{{(metilóxi)metil}óxi}fenil)-3-[2-(2-fluorfenil)etil]-6-metil-4(3H)-pirimidinona no passo 45e: EM (ES) m/e 377 [M+H]⁺.

Exemplo 134

Preparação de 6-butil-2-(2-hidroxifenil)-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletetil)-4(3H)-pirimidinona

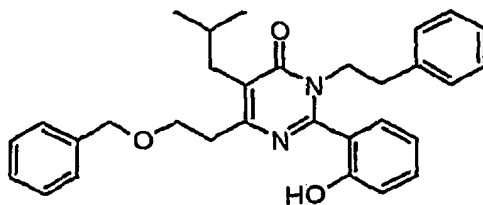


O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos esboçados no Exemplo 45, exceto pela substituição de 6-metil-2-(2-{{[(metilóxi)metil]óxi}fenil)-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletetil)-4(3H)-pirimidinona do Exemplo 112 por 5-etil-2-(3-flúor-2-{{[(metilóxi)metil]óxi}fenil)-3-[2-(2-fluorfenil)etil]-6-metil-4(3H)-pirimidinona e iodo-propano por iodometano no passo 45e: EM (ES) m/e 405 [M+H]⁺.

10

Exemplo 135

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletetil)-6-{2-[(fenilmetil)óxi]etil}-4(3H)-pirimidinona

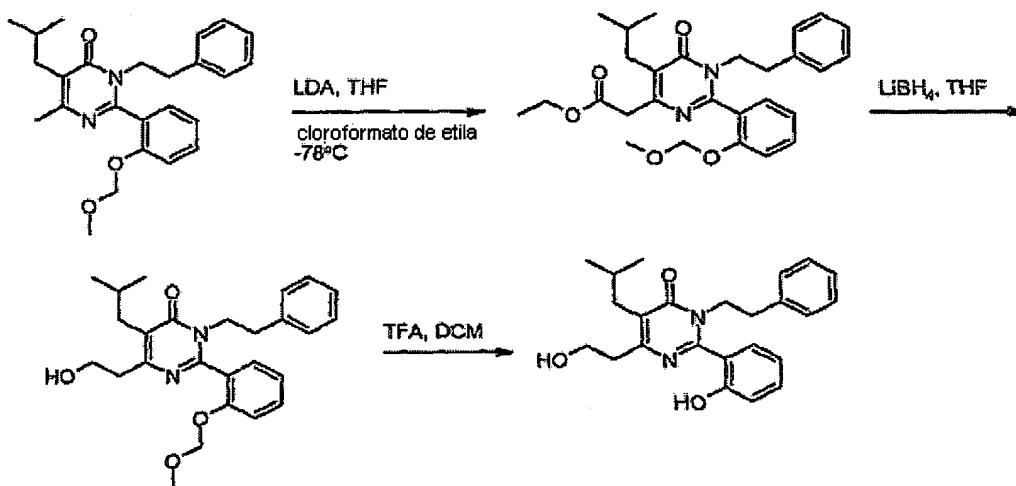


O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos esboçados no Exemplo 45, exceto pela substituição de 6-metil-2-(2-{{[(metilóxi)metil]óxi}fenil)-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletetil)-4(3H)-pirimidinona do Exemplo 112 por 5-etil-2-(3-flúor-2-{{[(metilóxi)metil]óxi}fenil)-3-

[2-(2-fluorfenil)etil]-6-metil-4(3H)-pirimidinona e éter clorometilfenilmetílico por iodometano nos passos 45e: EM (ES) m/e 483 [M+H]⁺.

Exemplo 136

5 Preparação de 6-(2-hidroxietyl)-2-(2-hidroxiifenil)-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



a. [2-(2-hidroxiifenil)-5-(2-metilpropil)-6-oxo-1-(2-feniletíl)-1,6-diidro-4-pirimidinil]acetato de metila

10 O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos esboçados no Exemplo 45, exceto pela substituição de 6-metil-2-(2-{{(metilóxi)metil}óxi}fenil)-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona do Exemplo 112 por 5-etil-2-(3-flúor-2-{{(metilóxi)metil}óxi}fenil)-3-

15 [2-(2-fluorfenil)etil]-6-metil-4(3H)-pirimidinona e cloroformato de etila por iodometano, nos passos 45e: EM (ES) m/e 479 [M+H]⁺.

b. 6-(2-hidroxietyl)-2-(2-{{(metilóxi)metil}óxi}fenil)-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

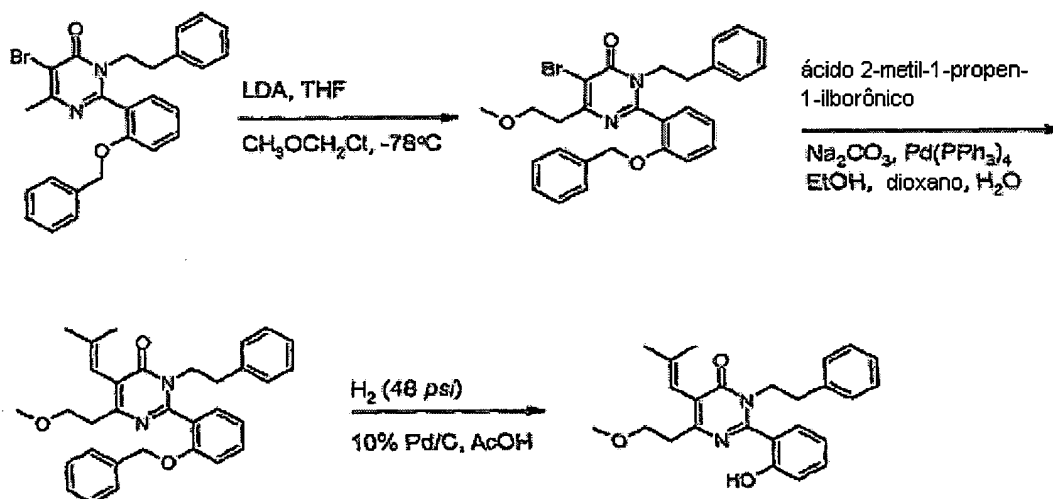
0,2 g do produto bruto (0,419 mmols) em THF 10 mL e em TA foi tratado com 0,1 g (4,8 mmols) de LiBH₄ e agitado por 18 h. A mistura reacional foi concentrada em vácuo, o resíduo sólido foi tratado com excesso de solução de HCl 1 N e extraído com diclorometano, seco (MgSO₄), filtrado e concentrado para produzir 0,2 g do produto bruto. EM (ES) m/e 437 [M+H]⁺.

c. 6-(2-hidroxiethyl)-2-(2-hidroxifenil)-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

10 O produto bruto acima foi tratado com 5 mL de TFA em 10 mL de diclorometano e agitado em TA por 16 h. Concentrado em vácuo e tratado com solução de Na₂CO₃ 5% e extraído com diclorometano, seco (MgSO₄), filtrado e concentrado para produzir o produto bruto, o qual foi purificado em coluna de sílica gel flash e eluído com hexano/EtOAc para produzir o produto puro (0,030 g). EM (ES) m/e 393 [M+H]⁺.

Exemplo 137

Preparação de 6-[2-(metilóxi)etil-5-(2-metil-1-propen-1-il)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



a. 5-bromo-6-[2-(metilóxi)etil]-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona

Numa solução a -78°C de 5-bromo-6-metil-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona

5 (0,475 g, 0,001 mols) em THF foi adicionado LDA (0,0015 mols; preparado a partir de n-BuLi e diisopropilamina) em THF e a reação foi agitada por 1 h. MOMCl (0,12 mL, 0,0015 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada até o material de partida ser totalmente consumido. A reação foi interrom-

10 pida por NH_4Cl , extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (30% de EtOAc/hexano) para fornecer o produto (0,2 g) com 39% de rendimento.

15 b. 6-[2-(metilóxi)etil]-5-(2-metil-1-propen-1-il)-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona

Numa solução de 5-bromo-6-[2-(metilóxi)etil]-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona

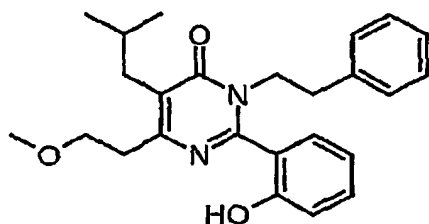
20 (0,2 g, 0,39 mmols) em dioxano (5 mL) foi adicionado ácido 2-metil-1-propen-1-ilborônico (0,077 g) dissolvido numa mistura de solventes de 0,5 mL de etanol e 0,5 mL de carbonato de sódio aquoso (0,19 g, 0,39 mmols) num recipiente reacional de microondas. Essa mistura foi irradiada até

25 150°C por 1000 segundos. A mistura reacional foi filtrada através de um filtro de seringa (Acrodisc CR25mm com 0,2 μm de membrana PTFE). O filtrado foi diluído com EtOAc e lavado com salmoura e a fase orgânica foi separada, seca em sulfato

de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (30% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto desejado (0,20 g) com 40% de rendimento. A hidrogenólise catalítica forneceu o composto
5 título. EM (ES) m/e 405 [M+H]⁺.

Exemplo 138

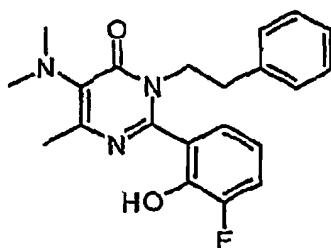
Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-[2-(metilóxi)etil]-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



10 O composto título foi um subproduto do passo de desproteção 137c no Exemplo 137: EM (ES) m/e 407 [M+H]⁺.

Exemplo 139

Preparação de 5-(dimetilamino)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



a. 5-amino-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

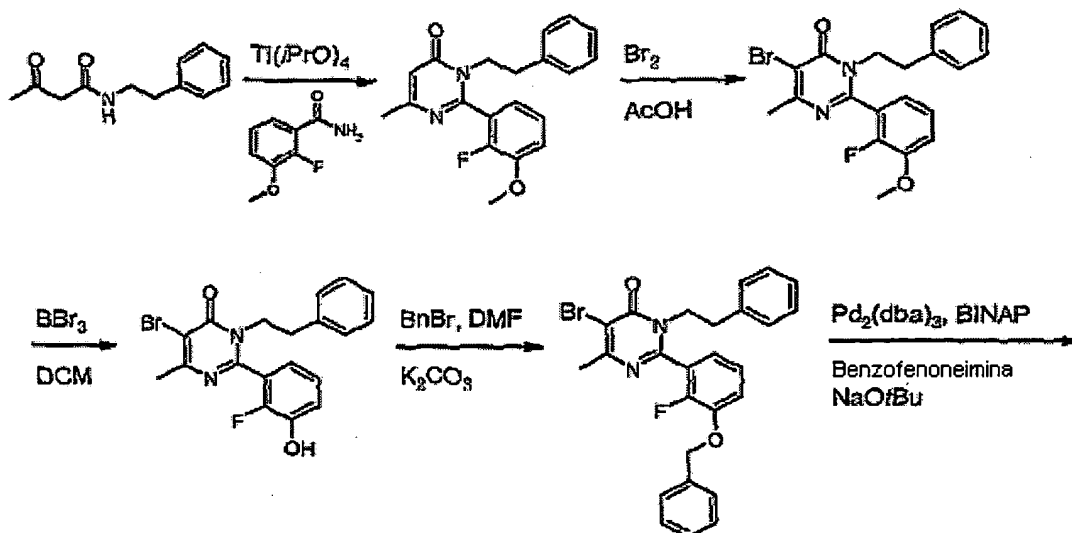
O composto título foi preparado seguindo os métodos descritos no Exemplo 123, exceto pelo uso de 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona do Exemplo 11 no lugar de 5-bromo-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona.

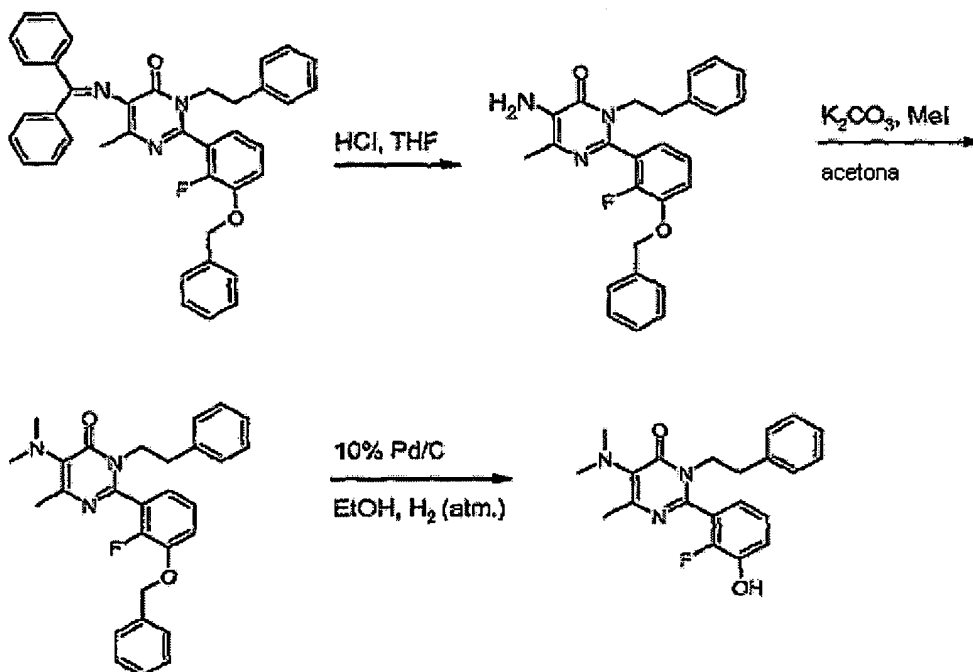
b. 5-(dimetilamino)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

O composto título foi preparado seguindo os métodos descritos para o Exemplo 125, exceto pelo uso de 5-amino-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona no lugar de 5-amino-6-metil-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona. EM (ES) m/e 368 [M+H]⁺.

Exemplo 140

Preparação de 5-(dimetilamino)-2-(2-flúor-3-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona





a. 2-[2-flúor-3-(metilóxi)fenil]-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

A 3-oxo-N-(2-feniletil)butanamida (2,09 g, 0,01 mol) foi colocada num frasco de fundo redondo de 44 mL. A
 5 isso foi adicionado isopropóxido de titânio (). Enquanto a reação estava sob agitação, 2-flúor-3-(metilóxi)benzamida (2,58, 0,015 mol) foi adicionada, um condensador foi colocado e a reação foi aquecida até o refluxo (temperatura do banho de óleo = 150°C). A reação ocorreu por 36 h e foi
 10 esfriada até a temperatura ambiente e diluída com diclorometano. HCl 3 N foi lentamente adicionado até todo o sólido que foi inicialmente formado ter se dissolvido. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi posteriormente extraída com diclorometano. As camadas orgânicas
 15 combinadas foram secas em sulfato de sódio e filtradas e concentradas. O sólido bruto foi triturado com Et₂O. O

sólido (1,5 g) foi filtrado e levado para o próximo passo sem purificação.

b. 5-bromo-2-[2-flúor-3-(metilóxi)fenil]-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

5 2-[2-flúor-3-(metilóxi)fenil]-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (1,5 g, 4,44 mmol) foi ressuspenso em ácido acético glacial. A isso foi adicionado bromo (0,34 mL, 6,66 mmol) gota a gota por uma seringa. A reação foi agitada por 16 h. Acetato de etila foi adicionado e ácido
10 acético foi lavado com bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi ainda lavada com solução saturada de hidrogenossulfito de sódio/metabissulfito de sódio e seco em sulfato de sódio. O sulfato de sódio foi removido por filtração e a camada orgânica foi concentrada. O produto
15 bruto foi triturado com Et₂O para obter o produto desejado.

c. 5-bromo-2-(2-flúor-3-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

5-bromo-2-[2-flúor-3-(metilóxi)fenil]-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (1,0 g, 0,0024 mol) e dissolvido em DCM (15 mL) e esfriada até 0°C. A isso foi
20 adicionado 12 mL de BBr₃ 1 M em DCM e agitado de um dia para o outro enquanto aquecido até a TA. A reação foi diluída com DCM e lavada com Na₂CO₃ e as camadas orgânicas foram secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas para produzir o produto
25 (0,9 g) com rendimento de 93% EM (ES) m/e 405 [M+H]⁺.

d. 5-bromo-2-{2-flúor-3-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

5-bromo-2-(2-flúor-3-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (0,9 g, 0,00223 mols) foi dissolvida em DMF seco (10 mL). A isso foi adicionado carbonato de potássio (0,463 g, 0,00335 mols) e brometo de benzila (0,4 mL, 0,0035 mols) seqüencialmente. A reação foi aquecida até 60°C e agitada por 16 h. A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente, filtrada e diluída com EtOAc. Isso foi lavado sucessivamente com HCl 5% e solução de cloreto de sódio saturado. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio e concentrada para produzir 1,0 grama do composto desejado. EM (ES) m/e 493 [M+H]⁺.

e. 5-[(difenilmetilideno)amino]-2-{2-flúor-3-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

15 Numa solução de 5-bromo-2-{2-flúor-3-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (1,0 g, 0,00203 mols) e 1,1-difenilmetanimina (0,41 mL, 0,00243 mols) em 10 mL de tolueno foram degaseificados por 5 min; a seguir Pd₂(dba)₃ (0,093 g, 0,0001 mols) e BINAP (0,189 g, 0,000304 mols) foi adicionado e novamente degaseificada por 10 min, seguido por NaOtBu (0,273 g, 0,00283 mols) e aquecido por 12 h a 80°C. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e cromatografada em coluna de sílica gel flash e eluída com hexano/EtOAc fornecendo 0,3 g do composto título (25%): EM (ES) m/e 594 [M+H]⁺.

f. 5-amino-2-{2-flúor-3-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

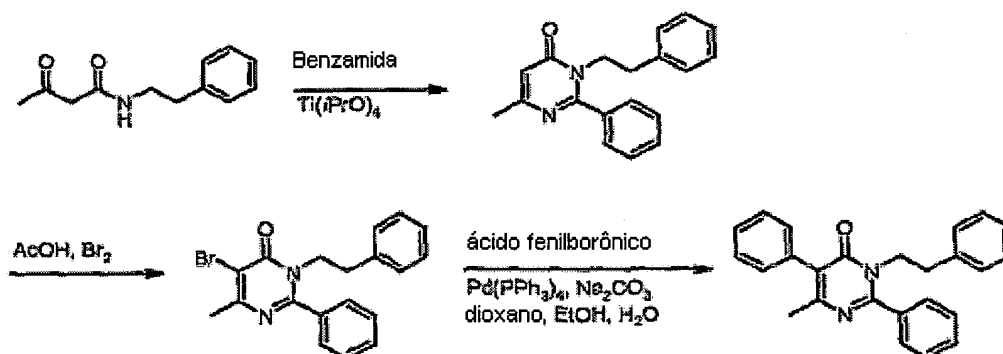
5-[(difenilmetilideno)amino]-2-flúor-3-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (0,3 g, 0,000506 mol) foi tratada com 3 mL de HCl 3 N em 20 mL de THF em TA por 12 h. A reação foi concentrada e triturada com éter. O sólido branco resultante foi removido por filtração, dissolvido em água e o pH foi ajustado até 13. A solução aquosa foi extraída com diclorometano, lavada com salmoura, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada para produzir 0,2 g do composto título (92%).

10 g. 5-(dimetilamino)-2-{2-flúor-3-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

A amina (0,2 g, 0,465 mmol) foi ressuspensa em acetona seca (5 mL). A isso foi adicionado carbonato de potássio (0,128 g, 0,93 mmol) e iodeto de metila (0,2 mL, 0,00233 mol) seqüencialmente. A reação foi agitada de um dia para o outro e concentrada. A mistura bruta foi diluída com H₂O e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram combinadas, secas (Na₂SO₄) e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash usando 30% de EtOAc/hexanos para produzir o produto (0,1 g) com 47% de rendimento. A hidrogenólise catalítica, conforme anteriormente descrito, forneceu o produto: EM (ES) m/e 368 [M+H]⁺.

Exemplo 141

25 Preparação de 6-metil-2,5-difenil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



a. 6-metil-2-fenil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

O 3-oxo-N-(2-feniletil)butanamida (2 g, 0,0097 mol) do Exemplo 11 foi colocado num frasco de fundo redondo de 500 mL. A isso foi adicionado isopropóxido de titânio (37 mL, 0,13 mol). Durante a agitação da reação, benzamida (1,8 g, 0,0146 mol) foi adicionada, um condensador foi colocado e a reação foi aquecida até o refluxo (temperatura do banho de óleo = 150°C). A reação ocorreu por 36 h e foi esfriada em temperatura ambiente e diluída com diclorometano. HCl 3 N foi lentamente adicionado até todo o sólido que foi inicialmente formado ter se dissolvido. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi ainda extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio e filtradas e concentradas. O sólido bruto foi triturado com Et₂O. O sólido (2,1 g, 50%) foi filtrado e tomado no próximo passo sem purificação.

b. 5-bromo-6-metil-2-fenil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

6-metil-2-fenil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (2,1 g, 0,0074 mol) foi ressuspensa em ácido acético glacial (29 mL). A isso foi adicionado bromo (1,2 mL, 0,0074 mol)

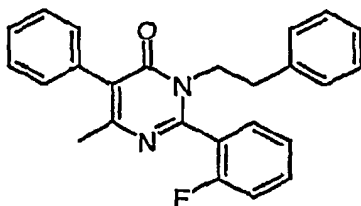
gota a gota por uma seringa. A reação foi agitada por 16 h. Acetato de etila foi adicionado e ácido acético foi lavado com bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi ainda lavada com solução saturada de hidrogenossulfito de 5 sódio/metabissulfito de sódio e seca em sulfato de sódio. O sulfato de sódio foi removido por filtração e a camada orgânica foi concentrada. O produto bruto foi triturado com Et₂O para obter o produto desejado (2 g) com 75% de rendimento.

10 c. 6-metil-2,5-difenil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pi-
rimidinona

Numa solução de 5-bromo-6-metil-2-fenil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (0,25 g, 0,68 mmol) em dioxano (6 mL) foi adicionado ácido fenilborônico (0,165 g, 0,0014 15 mol) dissolvido numa mistura de solvente de 0,5 mL de etanol e 0,5 mL de carbonato de sódio aquoso (0,09 g, 0,8 mmol) num recipiente reacional de microondas. Essa mistura foi irradiada até 150°C por 2400 segundos. A mistura reacional foi filtrada através de um filtro de seringa (Acrodisc 20 CR25mm com 0,2 µm de membrana PTFE). O filtrado foi diluído com EtOAc e lavado com salmoura, separado, seco em sulfato de sódio, filtrado, concentrado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (30% de acetato de etila/hexano) para fornecer o produto desejado (0,07 g). 25 EM (ES) m/e 366 [M+H]⁺.

Exemplo 142

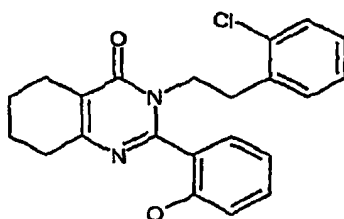
Preparação de 2-(2-fluorfenil)-6-metil-5-fenil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos do Exemplo 141, exceto pela substituição de 2-fluorbenzamida por benzamida. EM (ES) m/e 385 [M+H]⁺.

Exemplo 143

5 Preparação de 3-[2-(2-clorofenil)etil]-2-(2-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona



a. 2-Metoxibenzamidina

A 0°C éter anidro foi introduzido num frasco sob Ar. LiHMDS (94 mL, 93,9 mmol) foi então introduzido e agitado por 5 min. 2-metoxibenzonitrila (5 g, 37,6 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 a 3 dias. No completamento da reação, o solvente foi removido e 200 mL de HCl 1 N frio foi adicionado e agitado. A camada aquosa foi extraída com Et₂O, a seguir no ajuste do pH este foi ajustado por NaOH 6 N até 13. Extração com CH₂Cl₂, seco em Na₂SO₄ e filtrado. Na concentração, o composto benzamidina acima foi obtido com 91% de rendimento.

b. 2-[2-(metilóxi)fenil]-5,6,7,8-tetraidro-4(1H)-quinazolinona

2-metoxibenzamidina dissolvido (150 mg, 1,0 mmol) em MeOH/dioxano (15 mL/5 mL) e esfriado até 0°C. NaOCH₃ 25% em MeOH (0,44 mL) foi, a seguir, adicionado e agitado por 15 min. Éster etílico do ácido 2-oxociclohexanocarboxílico (260 mg, 1,5 mmol) foi introduzido e a mistura reacional foi aquecida até o refluxo por 1 h. A reação foi concentrada e o resíduo foi ressuspense em 10 mL de H₂O e ácido acético foi usado para ajustar o pH entre 7 e 8. Extraído com CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄. Purificado por cromatografia em coluna flash, (70% de acetato de etila/hexano) para produzir 220 mg de produto com 86% de rendimento.

c. 3-[2-(2-clorofenil)etil]-2-(2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona

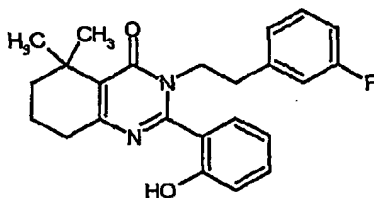
2-(2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-3H-quinazolin-4-ona (150 mg, 0,6 mmol) foi dissolvido em DMF seco (3 mL). NaH (29 mg, 1,2 mmol) foi adicionado e agitado por 10 min em temperatura ambiente. A seguir brometo de 2-clorofenetila (655 mg, 3,00 mmol) foi adicionado e agitado em TA de um dia para o outro. A mistura foi vertida a mistura reacional numa mistura de gelo e HCl 6 N. Extraída com EtOAc e a camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso, salmoura e seca em Na₂SO₄. Filtrada e concentrada e purificada por cromatografia em coluna flash para obter o produto desejado (85 mg) com 38% de rendimento.

d. 3-[2-(2-clorofenil)etil]-2-(2-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona

3-[2-(2-clorofenil)etil]-2-(2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona (161 mg, 0,41 mmol) em 5 mL de CH₂Cl₂ foi esfriada até -60°C. 2,46 mL de BBr₃ (1 M em CH₂Cl₂) foi, a seguir, adicionada e a mistura reacional foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. No completamento a mistura reacional foi diluída com CH₂Cl₂ e NaHCO₃ aq. foi, então, adicionado. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi neutralizada por HCl 1 N até o pH ser 4 e extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com H₂O e salmoura. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (3% a 5% de metanol/cloreto de metileno) ao produto (0,11 g) com 69% de rendimento. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (s, 1H), 7,28-7,07 (m, 6H), 6,83 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,58 (m, 4H), 1,80 (m, 4H): MS (m/z) 381/383 (M+H).

Exemplo 144

Preparação de 3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(2-hidroxifenil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona

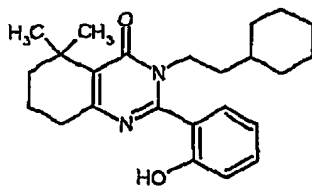


O composto título foi preparado pela substituição de brometo de 3-fluorfenetila por brometo de 2-clorofenetila e éster metílico do ácido 3,3-dimetil-2-oxocicloexano-

carboxílico (sintetizado de acordo com o J. Org. Chem.; 59 (23), 1994; 6922 - 6927) para éster etílico do ácido 2-oxo cicloexanocarboxílico no Exemplo 143. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,58 (br, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,01 (m, 3H), 6,78 (d, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,35 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,45 (s, 6H). MS (m/z): 393,4 (M+H).

Exemplo 145

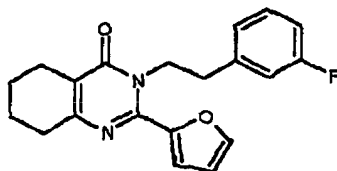
Preparação de 3-(2-cicloexiletil-2-(2-hidroxifenil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona



O composto título foi preparado pela substituição de brometo de 2-cicloexiletila por brometo de 2-clorofenetila e éster metílico do ácido 3,3-dimetil-2-oxocicloexanocarboxílico (sintetizado de acordo com o J. Org. Chem.; 59 (23), 1994; 6922-6927) para éster etílico do ácido 2-oxo cicloexanocarboxílico no Exemplo 143. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,95 (br, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,70 (t, 1H), 6,65 (d, 1H), 3,90 (m, 2H), 2,58 (t, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,50 (3H), 1,47 (s, 6H), 1,38 (m, 4H), 0,99 (m, 4H), 0,64 (m, 2H). MS (m/z): 381,5 (M+H).

Exemplo 146

Preparação de 3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(2-furanil)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona



a. 2-[(2-furanilcarbonil)amino]-1-cicloexeno-1-carboxilato de etila

5 Numa solução sob agitação de (2Z)-3-amino-2-propil-2-pentenoato de etila (500 mg, 2,95 mmol) em diclorometano foi adicionado cloreto de 2-furancarboxilato (300 μ L, 2,95 mmol) em 0°C e deixada aquecer até a ta. A reação foi, a seguir, aquecida até 50°C e agitada por 1 h. A

10 mistura reacional foi lavada com NaHCO₃ aq, a camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ e purificada numa coluna de sílica gel para produzir o produto (630 mg, 81%): EM (m/z) (M+H) 264,2.

b. 2-(2-furanil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-3,1-benzoxazin-4-ona

15 Numa solução sob agitação de 2-[(2-furanil-carbonil)amino]-1-cicloexeno-1-carboxilato de etila (700 mg, 2,95 mmol) em THF:H₂O (10 mL) foi adicionado LiOH.H₂O (280 mg, 7,35 mmol) e submetida a refluxo a 50°C por 4 h. O

20 solvente foi removido *in vacuo* e diluído com diclorometano, seguido pela adição de HCl 1 N. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada, concentrada e usada diretamente no próximo passo. (500 mg, 80%). Numa solução sob agitação de ácido 2-[(2-furanilcarbonil)amino]-1-cicloexeno-1-carboxí-

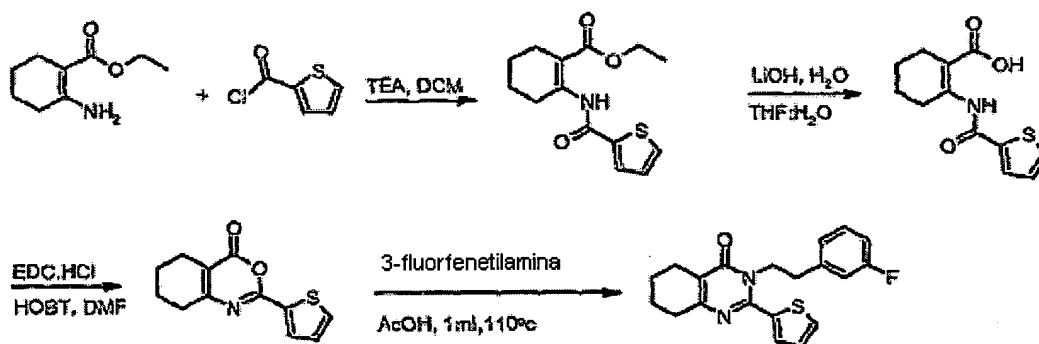
lico (500 mg, 2,12 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionado EDC.HCl (410 mg, 2,13 mmol) e HOBT (60 mg, 0,84 mmol) e agitado por 16 h. A mistura reacional foi lavada com água, seguida por salmoura e a camada orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada e purificada numa coluna de sílica gel para produzir (280 mg, 60%) do produto. EM (e/z) 218,2 (M+H).

c. 3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(2-furanil)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona

10 Numa solução de 2-(2-furanil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-3,1-benzoxazin-4-ona (40 mg, 0,184 mmol) dissolvida em AcOH (1 mL) foi adicionada 2-(3-fluorfenil)etanamina (51 mg, 0,368 mmol) e submetida a refluxo por 16 h. AcOH foi interrompido com NaOH 6 N e o produto extraído em dicloro-
15 metano. A camada orgânica foi separada, seca em Na₂SO₄, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia flash para produzir o produto título (25 mg, 40%). EM (m/z) 339,4 (M+H).

Exemplo 147

20 Preparação de 3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(2-tienil)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona



a. 2-[(2-tienilcarbonil)amino]-1-cicloexeno-1-carboxilato de etila

5 Numa solução sob agitação de (2Z)-3-amino-2-propil-2-pentenoato de etila (1,0 g, 5,91 mmol) em diclorometano foi adicionado cloreto de 2-tiofenocarbonila (0,87 g, 5,93 mmol) a 0°C e deixada aquecer até a temperatura ambiente. A reação foi, a seguir, aquecida até 50°C e agitada por 1 h. A mistura reacional foi lavada com NaHCO₃ aq, a camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ e purificada
10 numa coluna de sílica gel para produzir o produto (1,25 g, 76%).

b. 2-(2-tienil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-3,1-benzoxazin-4-ona

15 Numa solução sob agitação de 2-[(2-tienil-carbonil)amino]-1-cicloexeno-1-carboxilato de etila (1,25 g, 4,48 mmol) em THF:H₂O (20 mL) foi adicionado LiOH.H₂O (600 mg, 14,28 mmol) e submetida a refluxo a 50°C por 4 h. O solvente foi removido *in vacuo* e diluído com diclorometano, seguido pela adição de HCl 1 N. A camada orgânica foi seca
20 em Na₂SO₄, filtrada, concentrada e usada diretamente no próximo passo (89 mg, 81%). Numa solução sob agitação de ácido 2-[(2-tienilcarbonil)amino]-1-cicloexeno-1-carboxílico (200 mg, 0,796 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionado EDC.HCl (170 mg, 0,582 mmol) e HOBT (22 mg, 0,162 mmol) e
25 agitada por 16 h. A mistura reacional foi lavada com água, seguido por salmoura, e a camada orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada, concentrada e purificada numa coluna de

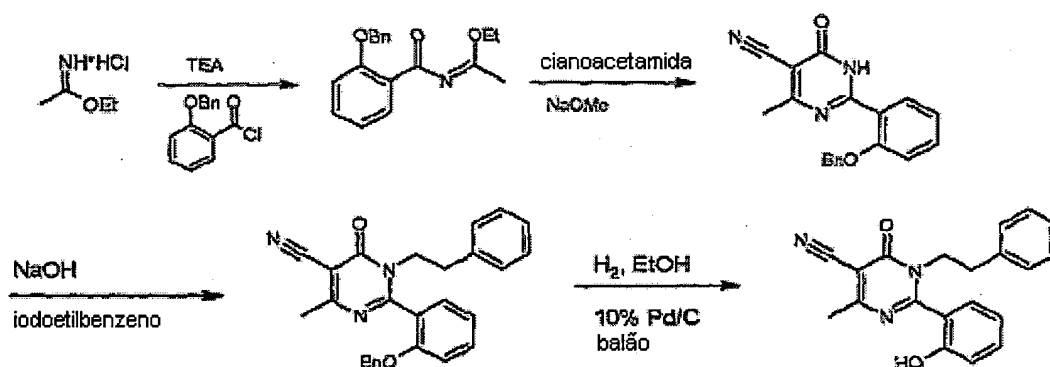
sílica gel para produzir (110 mg, 59%) do composto título.
EM (ESI) 234,2 (M+H).

c. 3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(2-tienil)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona

5 Em 2-(2-tienil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-3,1-benzoxazin-4-ona (50 mg, 0,214 mmol) dissolvido em AcOH (1 ml) foi adicionado 2-(3-fluorfenil)etilamina (59 mg, 0,428 mmol) e submetido em refluxo por 16 h. AcOH foi interrompido com NaOH 6 N e o produto foi extraído em diclorometano. A camada
10 orgânica foi separada, seca em Na₂SO₄, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia flash para produzir o produto título (30 mg, 40%). EM (ESI) 355,2 (M+H).

Exemplo 148

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-1,6-diidro-5-pirimidinocarbonitrila



a. (1Z)-N-({2-[(fenilmetil)óxi]fenil}carbonil) etanimidoato de etila

Cloridrato de acetimidato de etila (1,08 g, 8,74 mmol) foi dissolvido em tolueno (24 mL) e colocado sob argônio. Trietilamina (2,75 mL, 19,7 mmol) foi adicionada e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 10 min.
20

Cloreto de 2-[(fenilmetil)óxi]benzoíla (2,16 g, 8,76 mmol) em tolueno (8 mL) foi adicionado gota a gota através de um funil de adição durante 15 min. A mistura reacional resultante foi agitada por 5 dias. O sólido branco precipitado
5 foi removido por filtração e rinsado com um excesso de tolueno. O filtrado foi concentrado *in vacuo* e o produto bruto (2,45 g) foi carregado para o próximo passo sem purificação.

b. 4-metil-6-oxo-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-1,6-diidro-5-pirimidinocarbonitrila.
10

Um frasco foi carregado com etanol (27 mL) e argônio. Etóxido de sódio (95%, 0,731 g, 10,2 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada por 3 a 5 min. Cianoacetamida (0,695 g, 8,27 mmol) foi adicionada numa porção e
15 a reação foi agitada por 5 min. (1Z)-N-({2-[(fenilmetil)óxi]fenil}carbonil)etanimidoato de etila (2,45 g, 8,24 mmol) em etanol (6 mL) foi adicionado gota a gota durante 8 min. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 60 h. A reação foi neutralizada com H₂SO₄ conc. (0,31 mL) e um
20 sólido amarelo foi formado. A reação foi filtrada, porém na lavagem o sólido filtrado com água, o material dissolvido. O filtrado resultante foi extraído três vezes com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. Cromatografia em coluna (0 a 1% de
25 CH₃OH/CH₂Cl₂) produziu 4-metil-6-oxo-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-1,6-diidro-5-pirimidinocarbonitrila (1,85 g, 71% de rendimento): RMN ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,55 (d,

1H), 7,63 (m, 1H), 7,46 (m, 6H), 7,20 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 2,64 (s, 3H); EM(ESI) 318,2 (M+H)⁺.

c. 4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-1,6-diidro-5-pirimidinocarbonitrila

5 Numa solução de 4-metil-6-oxo-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-1,6-diidro-5-pirimidinocarbonitrila (0,265 g, 0,836 mmol) em etanol:H₂O (95:5, 5,6 mL) foi adicionado hidróxido de sódio (0,193 g, 4,83 mmol). Depois da completa dissolução de 4-metil-6-oxo-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-
10 1,6-diidro-5-pirimidinocarbonitrila, 2-iodoetilbenzeno (2,5 mL, 17,3 mmol) foi adicionado. O frasco reacional foi fechado e aquecido em refluxo por 27 h. A mistura reacional foi esfriada até a temperatura ambiente e vertida em H₂O gelada. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com
15 Na₂S₂O₃ sat. e salmoura, secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. Cromatografia em coluna (0 a 2% de CH₃OH/CH₂Cl₂) produziu 0,117 g (33%) do composto título: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,45 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,18 (m, 5H), 7,05 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,75 (m, 2H),
20 5,1 (dd, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,58 (s, 3H); EM(ESI) 422,2 (M+H)⁺.

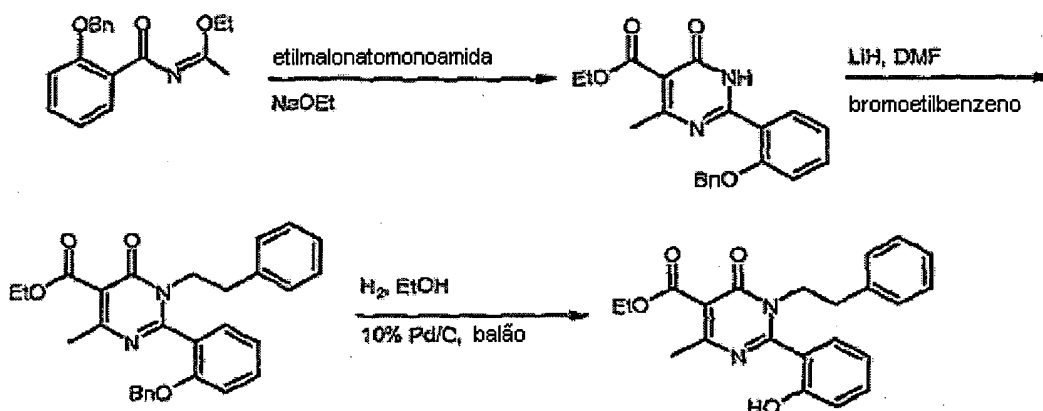
d. 2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-1,6-diidro-5-pirimidinocarbonitrila

25 Pd/C (10%, 0,017 g) foi adicionado numa solução purgada com argônio de 4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-1,6-diidro-5-pirimidinocarbonitrila (0,156 g, 0,370 mmol) em etanol (4,0 mL). A reação foi, a seguir, colocada numa pressão de balão de H₂ e agitada por

21 h. A mistura reacional foi filtrada através de uma frita de filtro tampado com Celite, rinsada com CH₃OH e CH₂Cl₂ e concentrada. Cromatografia em coluna (4% de CH₃OH/CH₂Cl₂) produziu o composto título (0,109 g, 89%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,4 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,05 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,73 (m, 2H); EM(ESI) 332,2 (M+H)⁺.

Exemplo 149

10 Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-1,6-diidro-5-pirimidinocarboxilato de etila



a. 4-metil-6-oxo-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-1,6-diidro-5-pirimidinocarboxilato de etila

Um frasco foi carregado com etanol (25 mL) e argônio. Etóxido de sódio (95%, 0,827 g, 11,5 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada por 3 a 5 min. Etilmalonatomonoamida (1,25 g, 9,53 mmol) foi adicionada numa porção e a reação foi agitada por 45 min. (1Z)-N-({2-[(fenilmetil)óxi]fenil}carbonil)etanimidoato de etila (2,83 g, 9,52 mmol) em etanol (14 mL) foi adicionada gota a gota durante 7 min. A mistura reacional foi agitada em

temperatura ambiente por 67 h. A reação foi neutralizada com H₂SO₄ conc. (0,35 mL). A reação foi diluída com H₂O e extraída três vezes com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas.

5 Cromatografia em coluna (0 a 1% de CH₃OH/CH₂Cl₂) produziu 4-metil-6-oxo-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-1,6-diidro-5-pirimidinocarboxilato de etila (1,68 g bruto) que foi levado para o próximo passo: EM (ESI) 365,4 (M+H)⁺.

b. 4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilme-
10 til)óxi]fenil}-1,6-diidro-5-pirimidinocarboxilato de etila

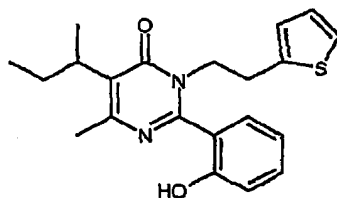
Numa solução de 4-metil-6-oxo-2-{2-[(fenilme-
til)óxi]fenil}-1,6-diidro-5-pirimidinocarboxilato de etila
(1,68 g, 4,61 mmol) em DMF (13 mL) sob argônio foi
adicionado hidreto de lítio (95%, 0,063 g, 7,53 mmol) e a
15 reação foi agitada por 5 min. 2-(bromoetil)benzeno (2,0 mL,
14,6 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada por 28 h. A
mistura reacional foi interrompida com H₂O e extraída duas
vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas
foram lavadas com salmoura, secas em MgSO₄, filtradas e
20 concentradas. Purificação por cromatografia em coluna (25 a
33% de acetato de etila:hexano) produziu 0,190 g (4% de
rendimento em dois passos) de 4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-
2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-1,6-diidro-5-pirimidinocarboxi-
lato de etila: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,46
25 (m, 1H), 7,29 (m, 5H), 7,18 (m, 3H), 7,07 (m, 3H), 6,83 (m,
2H), 5,12 (d, J = 2,73 Hz, 2H), 4,47 (m, 2H), 4,35 (m, 1H),
3,72 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,46
(t, J = 7,14 Hz, 2H); EM(ESI) 469,3 (M+H)⁺.

c. 2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-1,6-diidro-5-pirimidinocarboxilato de etila

Pd/C (10%, 0,010 g) foi adicionado numa solução purgada com Ar de 4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-1,6-diidro-5-pirimidinocarboxilato de etila (0,092 g, 0,196 mmol) em etanol (2,4 mL). A reação foi, a seguir colocada sob pressão de H₂ em balão e agitada por 24 h. A mistura reacional foi filtrada através de um frite de filtro tampado com Celite, rinsada com CH₃OH e CH₂Cl₂ e concentrada. Cromatografia em coluna (1 a 4% de CH₃OH/CH₂Cl₂) produziu 2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-1,6-diidro-5-pirimidinocarboxilato de etila (0,053 g, 72%): RMN ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,38 (m, 1H), 7,21 (m, 4H), 6,96 (m, 4H), 4,46 (q, J = 7,13 Hz, 2H), 4,30 (t, J = 7,69 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,71 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,44 (t, J = 7,14 Hz, 3H); EM(ESI) 379,4 (M+H)⁺.

Exemplo 150

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(1-metilpropil)-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona



a. 2-acetil-3-metilpentanoato de etila

Uma solução em THF (170 mL, 0,2 M) de LDA (21 mL, 2 M em heptano/THF/etilbenzeno) foi esfriada até -78°C num frasco seco em forno sob N₂. Uma solução de THF (10 mL) de

3-metilpentanoato de etila (5,0 g, 34,67 mmol) foi adicionada gota a gota e a solução resultante foi agitada a -78°C por 1 h. Cloreto de acetila (7,4 mL, 104,01 mmol) foi adicionado puro à solução gelada e a mistura resultante foi deixada aquecer até a temperatura ambiente durante várias horas. A mistura reacional foi interrompida pela adição de HCl 1 N. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com NaHCO₃ 5% e salmoura. A porção orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄ e concentrada até um óleo laranja para purificação. Purificação por cromatografia em coluna flash (5 a 30% de acetato de etila/hexanos) forneceu um produto puro como um óleo volátil levemente amarelo, o qual foi visualizado pelo manchamento com I₂ (3,64 g, 56%). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 4,13-4,24 (m, J = 7,12, 7,12, 7,12 1,64, 1,52 Hz, 2H), 3,31 (dd, J = 12,76, 9,22 Hz, 1H), 2,19-2,28 (m, 4H), 1,37-1,48 (m, 1H), 1,29 (ddd, J = 13,83, 6,76, 4,42 Hz, 3H), 1,18 (ddd, J = 14,08, 6,76, 2,15 Hz, 1H), 0,87-0,97 (m, 6H).

b. 2-acetil-3-metil-N-[2-(2-tienil)etil]pentanamida

Uma solução DME (3 mL) do éster (1,0 g, 5,37 mmol) do exemplo 150a, tieniletilamina (0,57 mL, 4,89 mmol) e etanol (0,5 mL) foi submetida à irradiação de microondas a 180°C por 15 minutos. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash (10 a 70% de acetato de etila/hexanos) para produzir o produto desejado como um sólido branco com 41% de rendimento (0,54 g). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,17 (dd, J = 5,18, 1,14 Hz, 1H),

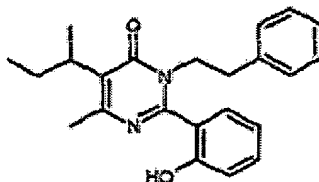
6,95 (dd, $J = 5,05, 3,54$ Hz, 1H), 6,82 (t, $J = 2,40$ Hz, 1H),
6,36 (d, $J = 20,72$ Hz, 1H), 3,47-3,58 (m, $J = 19,39, 6,63,$
6,38, 3,92 Hz, 2H), 3,19 (t, $J = 10,36$ Hz, 1H), 3,02 (t, $J =$
6,69 Hz, 2H), 2,23-2,26 (m, 3H), 2,01-2,11 (m, 1H), 1,35-
5 1,47 (m, 1H), 1,05-1,16 (m, 1H), 0,89 (ddd, $J = 9,09, 7,07,$
2,78 Hz, 5H), 0,86 (s, 1H); EM(m/z): 268 (M+H).

c. 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(1-metilpropil)-
3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona

10 Numa suspensão de cetoamida (0,23 g, 0,84 mmol) do
exemplo 150b em m-xileno (2,1 mL, 0,4 M), salicilamida (0,17
g, 1,26 mmol) e algumas gotas de isopropanol foi adicionado
isopropóxido de titânio (IV) (1,2 mL, 4,21 mmol). A mistura
resultante foi agitada em refluxo por 3 dias. A mistura
reacional foi suprimida pela adição de HCl 6 N e acetato de
15 etila e foi deixada agitar de um dia para o outro. As
camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2
porções de diclorometano. As porções orgânicas combinadas
foram secas em Na_2SO_4 e concentradas até um óleo marrom.
Purificação por cromatografia em coluna flash (5% de metanol
20 /diclorometano forneceu o composto título como um sólido
branco (0,03 g, 10%). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm
9,84 (br.s, 1H), 7,35 (ddd, $J = 8,53, 7,14, 1,77$ Hz, 1H),
7,10 (dd, $J = 5,18, 1,14$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 8,34, 1,01$
Hz, 1H), 6,93-6,98 (m, 1H), 6,86 (dd, $J = 5,18, 3,41$ Hz,
25 1H), 6,62-6,66 (m, 1H), 4,34-4,42 (m, 2H), 3,23-3,29 (m,
2H), 2,81-2,91 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,92-2,04 (m, 1H),
1,69-1,80 (m, 1H), 1,31-1,37 (m, 3H), 0,89 (t, $J = 7,45$ Hz,
3H); EM(m/z): 369 (M+H).

Exemplo 151

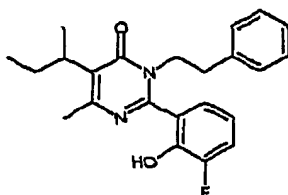
Preparação de 2-(2-hidroxifenil-6-metil-5-(1-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado seguindo o procedimento geral esboçado no Exemplo 150, exceto pela substituição de fenetilamina por [2-(2-tienil)etil]amina (0,07 g, 20% de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,36 (td, J = 7,20, 1,52 Hz, 2H), 7,17-7,25 (m, 3H), 6,94-7,04 (m, 4H), 4,33-4,41 (m, 2H), 2,94-3,01 (m, 2H), 2,79-2,90 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,98 (ddd, J = 13,52, 8,08, 7,96 Hz, 1H), 1,75 (dt, J = 13,83, 6,85 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 7,07 Hz, 3H), 0,84-0,92 (t, J = 8,0 Hz, 3H); EM(m/z): 363 (M+H).

Exemplo 152

15 Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(1-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



a. 2-[3-flúor-2-(metilóxi)fenil]-6-metil-5-(1-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

20 O composto título foi preparado seguindo o procedimento geral esboçado no Exemplo 150, exceto pela substituição

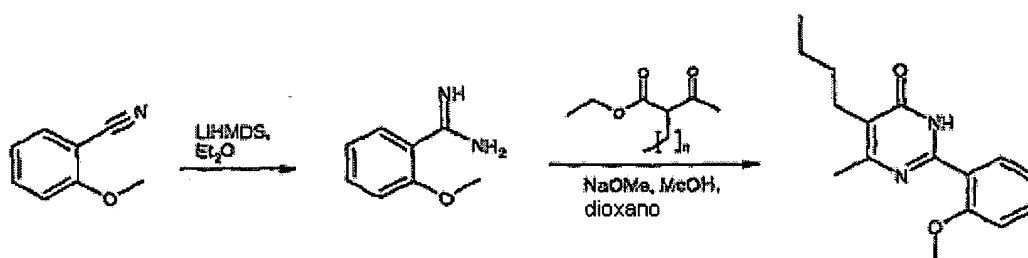
tuição de 3-flúor-2-metoxibenzamida por salicilamida (0,03 g, 8% de rendimento) no passo c; EM (m/z): 395 (M+H).

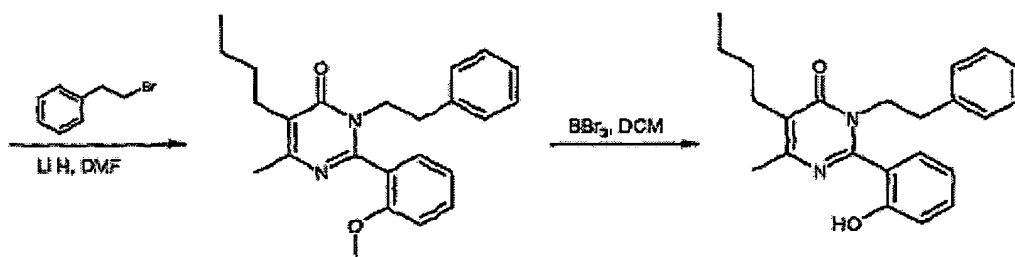
b. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(1-metil-propil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

5 Numa solução de diclorometano a 0°C (4 mL, 0,2 M) de éter metílico do Exemplo 3a (0,03 g, 0,076 mmol) foi adicionado BBr₃ (0,23 mL, 1 M em diclorometano) gota a gota sob N₂. A mistura reacional foi deixada aquecer até a temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi
10 suprimida pela adição de metanol e foi purificada em dois estágios por cromatografia em coluna flash (5% de metanol/diclorometano, a seguir 20 a 50% de acetato de etila/hexanos) para fornecer o produto puro como um sólido branco (0,02 g, 74% de rendimento). RMN ¹H (400 MHz,
15 CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,18-7,25 (m, 3H), 7,10 (ddd, J = 10,11, 8,21, 1,64 Hz, 1H), 6,85-6,96 (m, 4H), 4,19 (dt, J = 10,55, 7,61 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 7,58 Hz, 2H), 2,85 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,90-2,02 (m, 1H), 1,78 (ddd, J = 13,77, 7,07, 6,95 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 7,07 Hz, 3H),
20 0,85-0,94 (m, 3H); EM(m/z): 381 (M+H).

Exemplo 153

Preparação de 5-butil-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona





a. 2-(metóxi)benzenocarboxamidina

2-metoxibenzonitrila (5 g, 37,5 mmol) foi adicionado numa solução a 0°C de LiHMDS (94 mL, 1 M em hexanos) em Et₂O anidro (75 mL, 0,5 M) sob N₂. Depois de
 5 aquecer até a temperatura ambiente, a mistura foi agitada por três dias. A mistura reacional resultante foi suprimida pela adição de HCl 1 N. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída 2 vezes com Et₂O. A camada aquosa foi esfriada num banho de gelo, ajustada até pH 12 e extraída 3
 10 vezes com diclorometano. As porções orgânicas foram reunidas, secas em Na₂SO₄ e concentradas até um óleo marrom, o qual solidificou até um sólido marrom sob vácuo (4,5 g, 80% de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,57 (dd, J = 7,58, 1,77 Hz, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H), 6,94-
 15 7,03 (m, 2H), 5,24 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

b. 5-butil-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-4(1H)-pirimidinona

NaOMe (1,14 g, 20,0 mmol) foi adicionado numa solução a 0°C de 2-(metóxi)benzenocarboxamidina (1,0 g, 6,67
 20 mmol) e 2-acetilexanoato de etila (1,49 g, 8,0 mmol) em metanol (70 mL) e 1,4-dioxano (20 mL). A mistura resultante foi aquecida num banho de óleo a 120°C num tubo fechado por 6 h. Os solventes foram removidos e o resíduo foi feito em

acetato de etila e HCl 1 N. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com diclorometano 3 vezes. As porções orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e purificadas por cromatografia em coluna flash (20% de diclorometano/acetato de etila) para produzir 0,64 g de produto (35% de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 10,97 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 7,83, 1,77 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 8,53, 7,14, 1,77 Hz, 1H), 7,08-7,15 (m, 1H), 7,04 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,53-2,60 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,47-1,55 (m, 2H), 1,39-1,45 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,20 Hz, 3H); EM(m/z): 273 (M+H).

c. Butil-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

LiH (0,02 g, 2,57 mmol) foi adicionado numa solução a 0°C de 5-butil-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-4(1H)-pirimidinona (0,20 g, 0,74 mmol) em DMF (5 mL, 0,15 M) e agitado a 0°C por 30 minutos. Bromoetilbenzeno (0,3 mL, 2,21 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 40 horas. A reação foi interrompida pela adição de acetato de etila (15 mL) e água (25 mL). As camadas foram separadas e a porção orgânica foi lavada 3 vezes com água, secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas até um óleo amarelo. Cromatografia em coluna flash (10 a 100% de acetato de etila/hexanos) forneceu o produto puro como um sólido branco (0,14 g, 50%) mais o subproduto O-alquilado (0,12 g, 43%); produto de N-alquilação desejado: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,44-7,49 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 3H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,01-7,06 (m, 1H),

6,97 (d, $J = 8,34$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 7,20, 2,15$ Hz, 2H),
4,30 (ddd, $J = 13,14, 10,48, 4,93$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H),
3,62 (ddd, $J = 13,14, 10,36, 6,32$ Hz, 1H), 2,89 (ddd, $J =$
12,82, 10,29, 4,93 Hz, 1H), 2,76 (ddd, $J = 12,69, 10,42,$
5 6,44 Hz, 1H), 2,55-2,66 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,53-1,60 (m,
2H), 1,44-1,52 (m, 2H), 1,00 (t, $J = 7,20$ Hz, 3H).
Subproduto de O-alkilação indesejado: RMN ^1H (400 MHz,
CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,67 (dd, $J = 7,58, 1,77$ Hz, 1H), 7,38
(td, $J = 7,83, 1,77$ Hz, 1H), 7,31 (td, $J = 6,25, 1,89$ Hz,
10 4H), 7,25 (dd, $J = 6,19, 2,40$ Hz, 1H), 6,99-7,07 (m, 2H),
4,63 (t, $J = 6,69$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,13 (t, $J = 6,82$
Hz, 2H), 2,54-2,61 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,36-1,47 (m, 4H),
0,96 (t, $J = 7,07$ Hz, 3H).

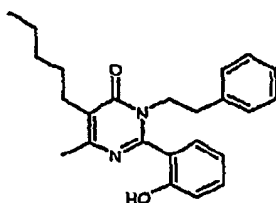
d. 5-butyl-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feni-
15 letil)-4(3H)-pirimidinona

Numa solução de diclorometano a 0°C (1,8 mL, 0,2
M) de butil-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-
4(3H)-pirimidinona (0,14 g, 0,37 mmol) foi adicionado BBr_3
(1,1 mL, 1 M em diclorometano) gota a gota. A solução
20 resultante foi deixada aquecer até a temperatura ambiente
durante a agitação de um dia para o outro. A reação foi
interrompida pela adição de Na_2CO_3 saturado e diclorometano.
As camadas foram separadas e a porção orgânica foi seca em
 MgSO_4 , filtrada e concentrada até um óleo amarelo o qual foi
25 purificado pela cromatografia em coluna flash (15 a 100% de
acetato de etila/hexanos) para fornecer o composto título
como um sólido branco (0,13 g, 98% de rendimento); RMN ^1H
(400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,14-7,25 (m, 5H), 6,87-6,93

(m, 3H), 6,82 (d, $J = 8,08$ Hz, 1H), 4,12-4,23 (m, 2H), 2,85-2,94 (m, 2H), 2,51-2,60 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,47-1,57 (m, 2H), 1,39- δ

Exemplo 154

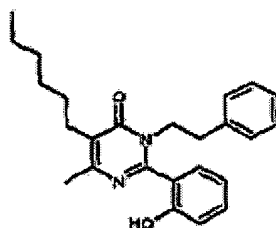
5 Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-pentil-3-(2-feniletil)-4(3H)pirimidinona



O composto título foi preparado seguindo o procedimento geral descrito no Exemplo 153, exceto pela substituição de 2-acetileptanoato de etila por 2-acetilexanoato de etila (0,13 g, rendimento quantitativo) no passo 153b. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 9,74 (br. s, 1H), 7,24-7,32 (m, 2H), 7,18-7,22 (m, 3H), 6,89-6,98 (m, 4H), 4,24-4,32 (m, 2H), 2,89-2,98 (m, 2H), 2,52-2,61 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,54 (d, $J = 7,83$ Hz, 2H), 1,41 (ddd, $J = 6,82, 3,79, 3,54$ Hz, 4H), 0,89-0,98 (m, 3H); EM(m/z): 377 (M+H).

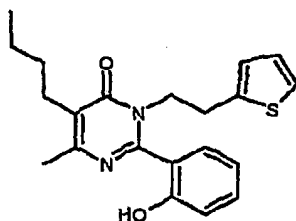
Exemplo 155

Preparação de 5-hexil-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

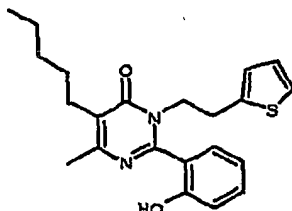


O composto título foi preparado seguindo o procedimento geral descrito no Exemplo 153, exceto pela substituição de 2-acetiloctanoato de etila por 2-acetilexanoato de etila (0,083 g, 81% de rendimento) no passo 153b. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 9,61 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 7,17-7,26 (m, 3H), 6,94-7,03 (m, 4H), 4,31-4,39 (m, 2H), 2,96-3,03 (m, 2H), 2,53-2,60 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,49-1,60 (m, 2H), 1,33-1,45 (m, 5H), 1,27 (t, J = 7,07 Hz, 1H), 0,87-0,96 (m, 3H); EM(m/z): 391 (M+H).

10

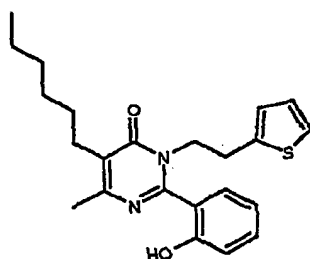
Exemplo 156Preparação de 5-butil-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-[2-(2-tienil)etil-4(3H)-pirimidinona

O composto título foi preparado seguindo o procedimento geral descrito no Exemplo 153, exceto pela substituição de 2-(2-bromoetil)tiofeno por bromoetilbenzeno (0,081 g, 66% de rendimento) no passo 153b. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 9,78 (br. s, 1H), 7,32 (td, J = 7,83, 1,52 Hz, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 5,05, 1,26 Hz, 1H), 6,95 (td, J = 8,59, 2,02 Hz, 2H), 6,86 (dd, J = 5,05, 3,54 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 4,30-4,38 (m, 2H), 3,21-3,28 (m, 2H), 2,53-2,60 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,49-1,55 (m, 2H), 1,43-1,47 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,20 Hz, 3H); EM(m/z): 369 (M+H).

Exemplo 157Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-pentil-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona

O composto título foi preparado seguindo o procedimento geral descrito no Exemplo 153, exceto pela substituição de 2-acetileptanoato de etila por 2-acetilexanoato de etila no passo 153b e de 2-(2-bromoetil)tiofeno por bromoetilbenzeno (0,094 g, 78% de rendimento) no passo 153c.

RMN ^1H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 9,77 (br. s, J = 1,77 Hz, 1H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 5,18, 1,14 Hz, 1H), 6,93-7,01 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 5,05, 3,54 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 4,31-4,40 (m, 2H), 3,26 (t, J = 7,33 Hz, 2H), 2,53-2,60 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,50-1,61 (m, 2H), 1,35-1,44 (m, 4H), 0,88-0,97 (m, 3H); EM(m/z): 383 (M+H).

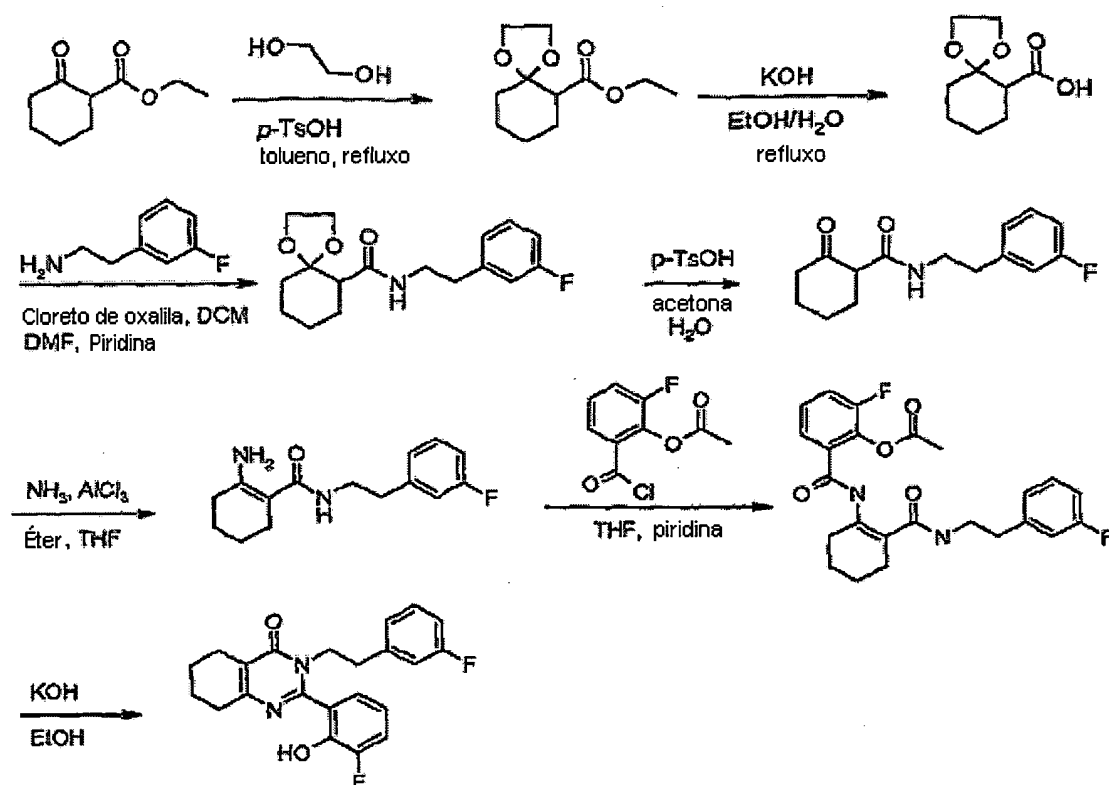
Exemplo 158Preparação de 5-hexil-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona

O composto título foi preparado seguindo o procedimento geral descrito no Exemplo 153, exceto pela substituição de 2-acetiloctanoato de etila por 2-acetilexanoato de etila no passo 153b e 2-(2-bromoetil)tiofeno for bromoetilbenzeno (0,056 g, 64% de rendimento) no passo 153c.

RMN ^1H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 9,75 (br. s, 1H), 7,31-7,38 (m, 1H), 7,11 (dd, $J = 5,18, 1,14$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,34$ Hz, 1H), 6,93-6,99 (m, 1H), 6,87 (dd, $J = 5,05, 3,28$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 2,78$ Hz, 1H), 4,34-4,41 (m, 2H), 3,27 (t, $J = 7,33$ Hz, 2H), 2,53-2,60 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,50-1,61 (m, 2H), 1,32-1,44 (m, 6H), 0,86-0,96 (m, 3H); EM(m/z): 397 (M+H).

Exemplo 159

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona



a. 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-6-carboxilato de etila

Uma mistura de 2-oxocicloexanocarboxilato de etila (20 g, 117 mmol), etilenoglicol (8,02 g, 129 mmol) e ácido p-toluenossulfônico (1,0 g) em tolueno (200 mL) foi aquecida até 120°C por 4 h sob um aparelho Dean-Stark. A mistura reacional foi esfriada até a TA, o solvente foi removido e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e NaHCO₃ saturado. As camadas foram separadas e a porção aquosa foi extraída 3 vezes com acetato de etila. As porções orgânicas foram combinadas, secas (MgSO₄) e concentradas para produzir o produto como um óleo incolor, o qual foi carregado para o próximo passo sem purificação adicional.

b. Ácido 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-6-carboxílico

Numa solução de 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-6-carboxilato de etila em EtOH (150 mL) foi adicionada solução de KOH a 85% em água (15 g/100 mL) e a mistura foi agitada em refluxo de um dia para o outro. A mistura reacional foi esfriada até a TA, o solvente foi evaporado e o resíduo foi dividido entre CH₂Cl₂ e HCl 2 N. Depois de separar as camadas, a porção aquosa foi concentrada *in vacuo* para fornecer o produto ácido como um óleo amarelo claro (14 g, rendimento em dois passos: 65%).

c. N-[2-(3-fluorfenil)etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-6-carboxamida

Numa solução a 0°C de ácido 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-6-carboxílico (7,0 g, 34,65 mmol) em CH₂Cl₂ (200 mL) foi adicionado cloreto de oxalila (4,9 mL) de um modo

gota a gota. Depois de 15 min agitando a 0°C, a mistura foi deixada agitar em TA por 2 h. O solvente e o excesso de cloreto de oxalila foram removidos para produzir um óleo, o qual foi feito em CH₂Cl₂ fresco e esfriado até 0°C. Uma
5 solução de piridina (20 mL) de 2-(3-fluorfenil)etanamina (7,22, 51,98 mmol) foi adicionada gota a gota e a solução resultante foi deixada aquecer até a TA enquanto agitando de um dia para o outro. A mistura reacional foi dividida entre CH₂Cl₂ e HCl 1 N. Depois de separar as camadas, a porção
10 orgânica foi lavada com água e NaHCO₃ aq. A porção orgânica foi combinada, seca (Na₂SO₄) e concentrada *in vacuo* para fornecer o produto como um sólido branco (11,0 g, rendimento = 95%), o qual foi usado na próxima reação sem purificação adicional.

15 d. N-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-oxocicloexanocarboxamida

Numa solução de N-[2-(3-fluorfenil)etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-6-carboxamida (11,0 g, 34,1 mol) em acetona e água (200 mL/100 mL) foi adicionado ácido p-
20 toluenossulfônico (9,72 g, 51,15 mol). Essa mistura foi agitada e aquecida até 95°C por 8 h. Depois de esfriar até a TA, o solvente foi removido e o resíduo foi dividido entre CH₂Cl₂ e Na₂CO₃ aq. Depois de separar as camadas, a camada aquosa foi extraída 2 vezes com CH₂Cl₂ fresco e as porções
25 orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas para fornecer o bruto como um sólido branco. A purificação pela cromatografia em coluna em sílica gel (50%

de acetato de etila/hexanos) produziram o produto como um sólido branco com 82% de rendimento (7,3 g).

e. 2-amino-N-[2-(3-fluorfenil)etil]-1-cicloexeno-1-carboxamida

5 Uma solução a 0°C de N-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-oxocicloexanocarboxamida (2,08 g, 7,91 mmol) em éter dietílico (250 mL) e THF (10 mL) foi saturada com amônia gasosa por 3 h. AlCl₃ (2 g) foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer até a TA durante a agitação de um dia para o
10 outro. A suspensão resultante foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer produto como um óleo incolor com 97% de rendimento. EM (m/z): 263 (M+H).

f. 2-flúor-6-{N-[2-({[2-(3-fluorfenil)etil]amino}carbonil)-1-cicloexen-1-il]glicil}fenilacetato

15 Numa solução de 2-amino-N-[2-(3-fluorfenil)etil]-1-cicloexeno-1-carboxamida (1,0 g, 3,82 mmol) em THF (100 mL) e piridina (7 mL) foi adicionado acetato de 2-(clorocarbonil)-6-fluorfenila (1,46 g, 6,10 mmol). A mistura foi aquecida até o refluxo de um dia para o outro. Depois de
20 esfriar até a TA, éter dietílico (200 mL) foi adicionado e os sais precipitados foram removidos por filtração. O filtrado foi concentrado, diluído com éter dietílico (250 mL) e lavado três vezes com HCl 2 N (porções de 50 mL). A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água e
25 salmoura e seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada para purificação. Purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (30 a 50% de acetato de etila/hexanos) para

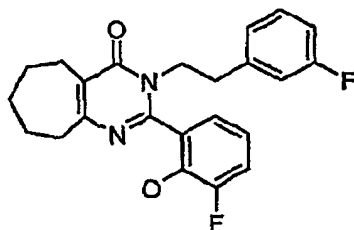
fornecer o produto puro como um sólido branco com 33% de rendimento (0,51 g): EM (m/z) 442 (M+H).

g. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona

5 Uma solução de acetato de 2-flúor-6-{N-[2-({[2-(3-fluorfenil)etil]amino}carbonil)-1-cicloexen-1-il]glicil}fenila (0,510 g, 1,15 mmol) em EtOH (20 mL) e 85% de KOH (20 mL) foi aquecida até o refluxo de um dia para o outro. Depois de esfriar até a TA, o pH foi ajustado até cerca de 1
10 com HCl 2 N e extraída três vezes com CH₂Cl₂. As porções orgânicas foram combinadas, secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (2 a 3% de CH₃OH/CH₂Cl₂) forneceu o produto puro como um sólido branco com 59% de rendimento (260 mg). EM
15 (e/z): 383,2 (M+H).

Exemplo 160

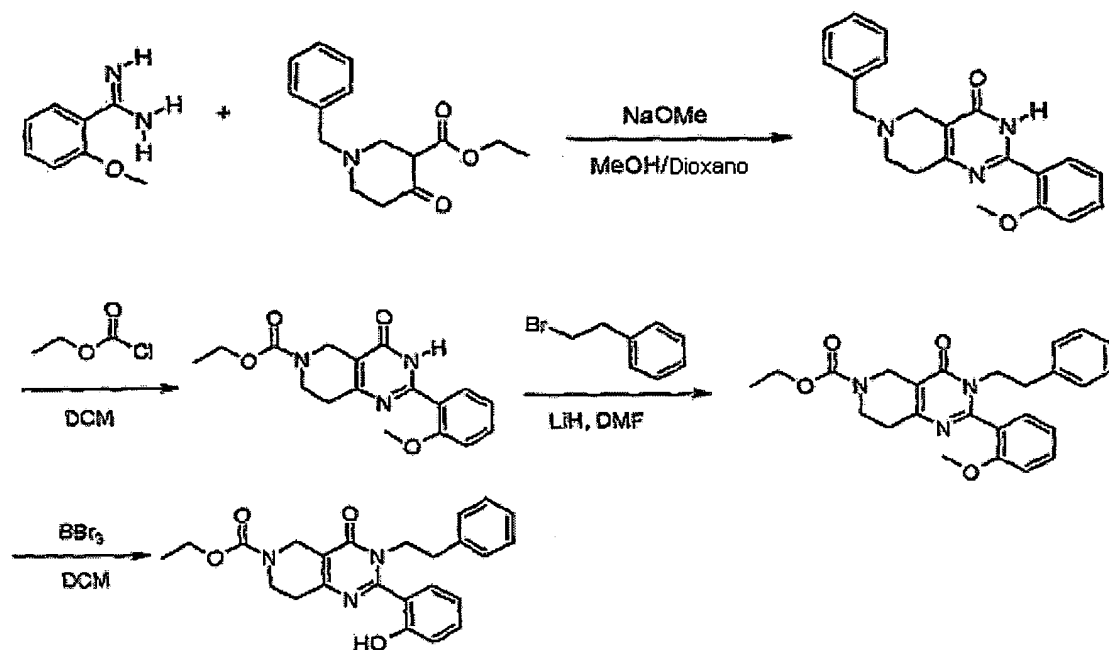
Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil-3,5,6,7,8,9-hexaidro-4H-cicloepa[d]pirimidin-4-ona



20 O composto título foi preparado seguindo o procedimento geral do Exemplo 159, exceto pela substituição de 2-oxociclohexanocarboxilato de etila com 2-oxocicloheptanocarboxilato de etila; EM (m/z): 397,4 (M+H).

Exemplo 161

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-4-oxo-3-(2-feniletil)-3,5,7,8-tetraidropirido[4,3-d]pirimidino-6(4H)-carboxilato de etila



- 5 a. 6-benzil-2-(2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona

Numa solução de 2-(metilóxi)benzenocarboximidamida (300 mg, 2,0 mmol) em MeOH/1,4-dioxano (20 mL/7 mL) foi adicionado 25% de NaOCH₃ em MeOH (1,39 mL) e a seguir agitado por 15 min. Sal cloridrato do éster etílico do ácido 1-benzil-4-oxopiperidino-3-carboxílico (893 mg, 3,0 mmol) foi introduzido e a mistura reacional foi aquecida até o refluxo por 2 h. O solvente foi removido, o resíduo foi diluído com 10 mL de H₂O, o pH de 7 a 8 foi ajustado pela adição de ácido acético e a camada aquosa foi extraída por CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas,

secas em Na_2SO_4 e concentradas. Purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel (10% a 95% de acetato de etila/hexano, com 1% de MeOH) para produzir 1,21 g do produto como um sólido branco com 87% de rendimento. EM (m/z): 348 (M+H).

b. 2-[2-(metilóxi)fenil]-4-oxo-3,5,7,8-tetraidropirido[4,3-d]pirimidino-6(4H)-carboxilato de etila

Numa solução de 6-benzil-2-(2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona (300 mg, 0,865 mmol) em diclorometano (8 mL) foi adicionado cloroformato de etila. A mistura foi aquecida até o refluxo por 2,5 h. A mistura reacional foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (30% a 90% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto como um sólido branco com 89% de rendimento (230 mg). EM (m/z): 330 (M+H).

c. 2-[2-(metilóxi)fenil]-4-oxo-3-(2-feniletil)-3,5,7,8-tetraidropirido[4,3-d]pirimidino-6(4H)-carboxilato de etila

Numa solução a 0°C de 2-[2-(metilóxi)fenil]-4-oxo-3,5,7,8-tetraidropirido[4,3-d]pirimidino-6(4H)-carboxilato de etila (220 mg, 0,699 mmol) em DMF seco foi adicionado hidreto de lítio (10,57 mg, 1,34 mmol) e a mistura foi agitada por 5 min nessa temperatura e 1-(2-bromoetil)-benzeno (0,55 mL, 0,01 mmol) foi adicionado e agitado em TA de um dia para o outro. A mistura foi concentrada e diluída com Et_2O , seca em MgSO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (30% a 90% de acetato de etila/hexano) para produzir o

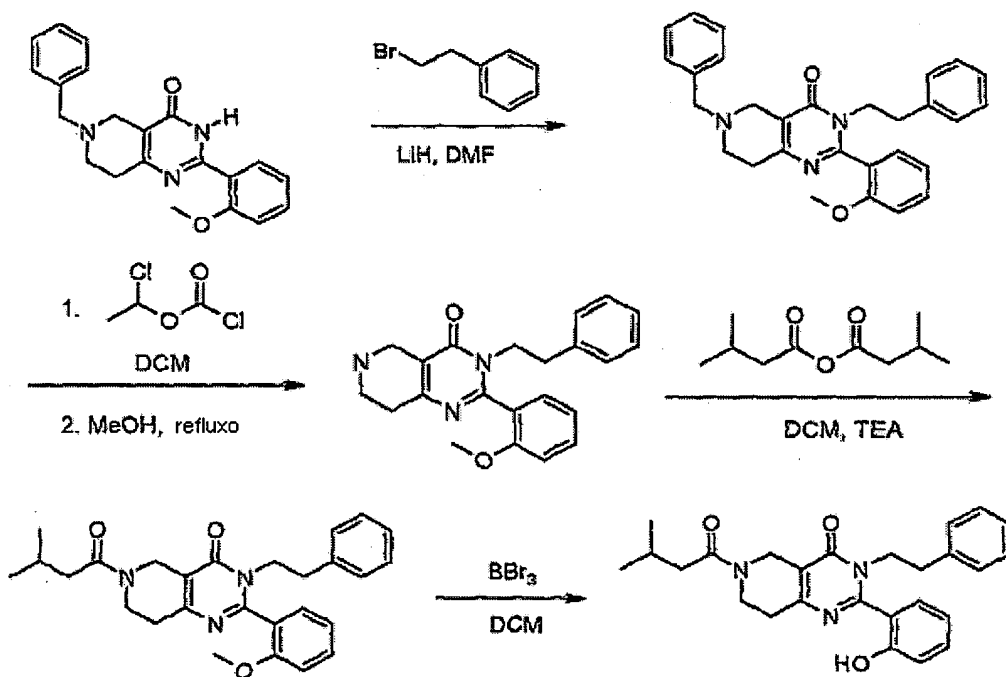
produto desejado com 59% de rendimento (170 mg). EM (m/z): 434 (M+H).

d. 2-(2-hidroxifenil)-4-oxo-3-(2-feniletil)-3,5,7,8-tetraidropirido[4,3-d]pirimidino-6(4H)-carboxilato de etila

5 Numa solução de 2-[2-(metilóxi)fenil]-4-oxo-3-(2-feniletil)-3,5,7,8-tetraidropirido[4,3-d]pirimidino-6(4H)-carboxilato de etila (150 mg, 0,346 mmol) em diclorometano a -60°C foi adicionado tribrometo de boro (solução 1,0 M em
10 diclorometano) (2,0 mL, 2,0 mmol) e agitada nessa temperatura por 1 h e, a seguir, agitada em TA de um dia para o outro. A reação foi suprimida por água (15 mL). A camada aquosa foi separada, foi extraída com diclorometano duas vezes, depois o pH foi ajustado até 7 com NaOH 2 N. As
15 camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (30% a 90% de acetato de etila/hexano) produziu o produto como um sólido branco com 93% de rendimento (135 mg). EM (m/z): 420 (M+H).

20 Exemplo 162

Preparação de (2-hidroxifenil)-6-(3-metilbutanoil)-3-(2-feniletil)-5,6,7,8-tetraidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona



a. 2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-6-(fenilmetil)-5,6,7,8-tetraidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

O composto título foi preparado a partir da alquilação de 6-benzil-2-(2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-
 5 3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona do Exemplo 161 usando brometo de fenetila como agente alquilante conforme anteriormente esboçado. EM (m/z): 452 (M+H).

b. 2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-5,6,7,8-tetraidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

10 Numa solução de 2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-6-(fenilmetil)-5,6,7,8-tetraidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (300 mg, 0,665 mmol) em diclorometano (5 mL) foi adicionado cloridocarbonato de 1-cloroetila (0,29 mL, 2,66 mmol). A mistura foi aquecida até o refluxo por uma hora. O
 15 solvente foi removido e repleenrido com metanol (6 mL) e aquecido até o refluxo por 1 h. Depois de ser reduzida a concentração, o bruto foi purificado por cromatografia em

coluna de sílica gel (10% de metanol/diclorometano) para fornecer o produto como um sólido branco com 90% de rendimento (216 mg). EM (m/z): 362 (M+H).

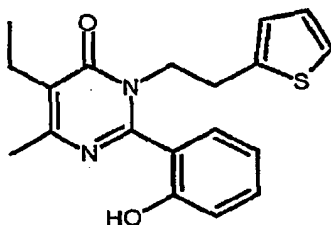
c. 6-(3-metilbutanoil)-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-5,6,7,8-tetraidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

10 Numa solução de 2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-5,6,7,8-tetraidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (100 mg, 0,277 mmol) em diclorometano foi adicionado anidrido 3-metilbutanóico (0,065 mL, 0,332 mmol). A mistura foi agitada em ta por 4 h. A reação foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (40 a 90% de acetato de etila/hexanos) o que forneceu o produto como um sólido branco com 92% de rendimento (113 mg). EM (m/z): 445 (M+H).

15 A subsequente desproteção usando BBr_3 conforme anteriormente esboçado resultou no composto título. EM (m/z): 432 (M+H).

Exemplo 163

Preparação de 5-etil-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-[2-(2-tienil)etil-4(3H)-pirimidinona



20 a. Ácido 2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-butírico

Uma mistura do éster etílico do ácido 2-etil-3-oxobutírico (54 g, 0,34 mol), de etilenoglicol (23,3 g, 0,375 mol) e do ácido p-toluenossulfônico (0,2 g) em tolueno

(500 mL) foi aquecida até 120°C por 4 h sob um aparelho de Dean-Stark. A mistura reacional foi esfriada até a TA, o solvente foi removido e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e NaHCO₃ saturado. As porções orgânicas foram reunidas, secas (MgSO₄) e concentradas para produzir o produto 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butanoato de etila como um óleo incolor com 91% de rendimento (63 g). A uma solução do éster (60 g, 0,297 mol) fornecido acima em EtOH (750 mL) foi adicionada solução de KOH a 85% em água (30 mL) e a mistura foi agitada em refluxo de um dia para o outro. A mistura reacional foi esfriada até a TA, o solvente foi evaporado e o resíduo foi dividido entre CH₂Cl₂ e HCl 2 N. Depois de separar as camadas, a porção aquosa foi extraída 3 vezes com CH₂Cl₂. As porções orgânicas foram reunidas, secas (Na₂SO₄) e concentradas *in vacuo* para fornecer o produto ácido como um óleo amarelo claro (27 g, 52% de rendimento).

b. 2-etil-3-oxo-N-(2-tiofen-2-iletíl)butiramida

Numa solução a 0 °C de ácido 2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-butírico (4 g, 0,023 mol) em CH₂Cl₂ (30 mL) foi adicionado cloreto de oxalila (7,2 mL) de um modo em gotas. Depois de 15 min a 0°C, a mistura foi deixada agitar em TA por 2 h. O solvente e o excesso de cloreto de oxalila foram removidos para fornecer um óleo, o qual foi feito em CH₂Cl₂ fresco e esfriado até 0°C. Uma solução de piridina (4 mL) de 2-tiofen-2-iletílamina (5,3 g, 0,041 mol) foi adicionada gota a gota, e a solução resultante foi deixada aquecer até TA durante a agitação de um dia para o outro. A mistura reacional foi dividida entre CH₂Cl₂ e HCl 1 N.

Depois de separar as camadas, a porção orgânica foi lavada com água e NaHCO₃ aq. A porção orgânica foi reunida, seca (Na₂SO₄) e concentrada *in vacuo* para produzir 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)N-[2-(2-tienil)etil]butanamida (4,4 g, 5 68%), a qual foi usada na próxima reação sem purificação adicional. Numa solução de cetil (4,4 g, 0,016 mol) em acetona e água (50 mL/1 mL) foi adicionado ácido p-toluenossulfônico (4,7 g, 0,025 mol). Essa mistura foi agitada e aquecida até 95°C por 4 h. Depois de esfriar em 10 TA, o solvente foi removido e o resíduo foi dividido entre CH₂Cl₂ e Na₂CO₃ aq. Depois de separar as camadas, a camada aquosa foi extraída 2 vezes com CH₂Cl₂ frasco e as porções orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas para fornecer um sólido branco. O sólido foi 15 triturado com 1:1 de hexanos/éter dietílico para fornecer 3,2 g (86%) do produto.

c. (2Z)-3-amino-2-etil-N-[2-(2-tienil)etil]-2-bu-
tenamida

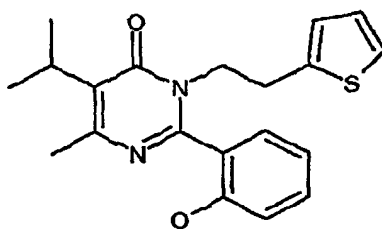
Uma solução a 0°C de 2-etil-3-oxo-N-[2-(2-
20 tienil)etil]butanamida (3,2 g, 11,3 mmol) em éter dietílico (250 mL) e THF (10 mL) foi saturada com amônia saturada por 3 h. AlCl₃ (2 g) foi adicionado e a mistura foi deixada esquentar até a TA durante agitação de um dia para o outro. A suspensão resultante foi filtrada e o filtrado foi 25 concentrado para fornecer o produto como um óleo incolor (0,8 g, 25%).

d. 5-etil-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-[2-(2-tie-
nil)etil]-4(3H)-pirimidinona

Numa solução de [2-(tiofeno-2-il)-etil]-amida do ácido (Z)-3-amino-2-etilbut-2-enóico (1,9 g, 8,15 mmol) em THF (50 mL) e piridina (3 mL) foi adicionado éster 2-clorocarbonilfenílico do ácido acético (2,6 g, 13 mmol). A
5 mistura foi aquecida até o refluxo de um dia para o outro. Depois de esfriar até a TA, éter dietílico (200 mL) foi adicionado e os sais de precipitado foram removidos por filtração. O filtrado foi concentrado, diluído com éter dietílico (250 mL) e lavado três vezes com HCl 2N (porções
10 de 50 mL). A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água e salmoura e seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada para purificação. Cromatografia em coluna flash (15% de acetato de etila/hexanos) forneceu 1,6 g do produto puro. Uma solução de amida (0,4 g, 0,1 mmol) em EtOH (40 mL) e KOH
15 85% (40 mL) foi aquecido até o refluxo de um dia para o outro. Depois de esfriar até a TA, a mistura reacional foi ajustada até pH 1 com HCl 2 N e extraída três vezes com CH₂Cl₂. As porções orgânicas foram combinadas, secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas para purificação.
20 Cromatografia em coluna flash (2 a 3% de CH₃OH/CH₂Cl₂), forneceu 0,15 g do produto de pirimidinona puro. Rendimento de 45%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,66 (br, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,95 (m, 4H), 6,55 (m, 3H), 6,55 (d, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 2,46 (q, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,08 (t, 3H).
25 EM(m/z): 341,2 (M+H).

Exemplo 164

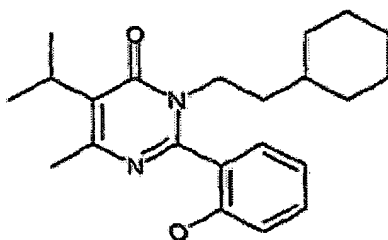
Preparação de 5-isopropil-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-tiofen-2-iletel)-3H-pirimidin-4-ona



O composto título foi preparado pela substituição do éster etílico do ácido 2-isopropil-3-oxobutírico por 5-cloro-3-oxobutanoato no Exemplo 26b, seguido pela desproteção levou ao produto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,84 (br, 1H, OH), 7,40-7,26 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,39 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,40 (d, 6H). EM(m/z): 355,4 (M+H).

Exemplo 165

10 Preparação de 5-isopropil-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-cicloexiletil)-3H-pirimidin-4-ona

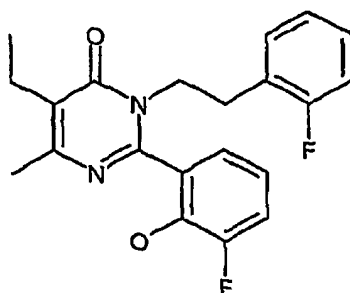


15 O composto título foi preparado pela substituição de éster etílico do ácido 2-isopropil-3-oxobutírico por 5-cloro-3-oxobutanoato em 26b e pela substituição de brometo de 2-cicloexiletila por brometo de fenetila no Exemplo 26c, seguido pela desproteção levou ao produto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,60 (br, 1H, OH), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,97-6,91 (m, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,13-3,09 (m, 1H), 2,32 (s, 3H),

1,61-1,52 (m, 7H), 1,36 (d, 6H), 1,16-1,09 (m, 4H), 0,81-0,78 (m, 2H). EM(m/z): 355,2 (M+H).

Exemplo 166

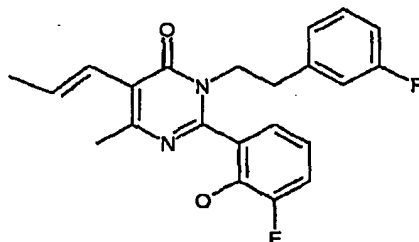
Preparação de 5-etil-2-(2-hidróxi-3-fluorfenil)-6-metil-3-(2-fluorfeniletil)-3H-pirimidin-4-ona



O composto título foi um intermediário sintético na preparação do Exemplo 45. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,41 (br, 1H, OH), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,16-7,05 (m, 1H), 6,98-6,90 (m, 2H), 6,88-6,81 (m, 3H), 4,21 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,57 (q, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,14 (t, 3H). EM(m/z): 371,2 (M+H).

Exemplo 167

Preparação de 5-propenil-2-(2-hidróxi-3-fluorfenil)-6-metil-3-(3-fluorfeniletil)-3H-pirimidin-4-ona

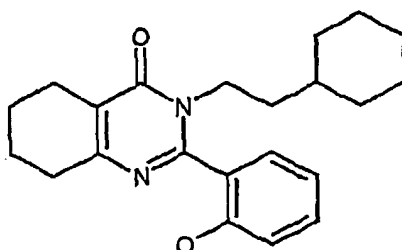


15 O composto título foi preparado pela substituição de ácido 2-acetilpent-4-enóico por 2-oxociclohexanocarboxilato de 2-etila no Exemplo 159. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ

9,55 (br, 1H, OH), 7,10-6,99 (m, 2H), 6,90-6,72 (m, 4H), 6,58 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,16 (t, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,90 (d, 3H). EM(m/z): 383,2 (M+H).

Exemplo 168

5 Preparação de 3-(2-cicloexiletil)-2-(2-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona



a. 2-metoxibenzamidina

A 0°C éter anidro foi introduzido num frasco sob argônio, LiHMDS (94 mL, 93,9 mmol) foi a seguir introduzido e agitado por 5 min. 2-metoxibenzonitrila (5 g, 37,6 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 a 3 dias. Quando todo o material de partida foi consumido, o solvente foi removido e 200 mL de HCl 1 N foi adicionado e agitado para fazer o sal de HCl. Extraído com Et₂O (3 x 300 mL) e a seguir o pH foi ajustado para 13 por NaOH 6 N. Extração com CH₂Cl₂ e seco em Na₂SO₄. Filtrado e o filtrado foi concentrado para obter o composto benzamidina acima com 91% de rendimento.

20 b. 2-[2-(metilóxi)fenil]-5,6,7,8-tetraidro-4(1H)-quinazolinona

25% de NaOMe em metanol (0,44 mL) foi adicionado a uma solução de 0°C de 2-(metóxi)benzenocarboxamidina (0,15

g, 1,0 mmol) e éster etílico do ácido 2-oxociclohexanocarboxílico (0,26 g, 1,5 mmol) em metanol (15 mL) e 1,4-dioxano (5 mL). A mistura resultante foi aquecida num banho de óleo a 120°C num tubo fechado por 1 h. Os solventes foram
5 removidos e o resíduo foi diluído com H₂O e o pH foi ajustado para 8 com ácido acético. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com diclorometano 3 vezes. As porções orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e purificadas por cromatografia em coluna flash (70% de
10 acetato de etila/hexanos) para fornecer 0,22 g do produto (86% de rendimento).

c. 3-(2-cicloexiletil)-2-[2-(metilóxi)fenil]-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona

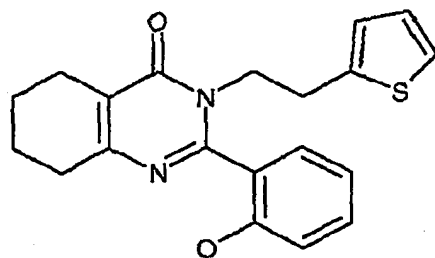
NaH (0,029 g, 1,2 mmol) foi adicionado numa
15 solução a 0°C de 2-[2-(metilóxi)fenil]-5,6,7,8-tetraidro-4(1H)-quinazolinona (0,15 g, 0,60 mmol) em DMF (3 mL) e agitada a TA por 10 minutos. Bromoetilcicloexano (0,3 mL, 2,21 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi
20 suprimida com HCl 6 N frio e extraída com acetato de etila. As camadas foram separadas e a porção orgânica foi lavada 3 vezes com água, seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o produto puro (0,081 mg) com 38% de
25 rendimento.

d. 3-(2-cicloexiletil)-2-(2-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona

Numa solução de diclorometano a -60°C (5 mL) da 3-(2-cicloexiletil)-2-[2-(metilóxi)fenil]-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona (0,15 g, 0,41 mmol) foi adicionado BBr_3 em gotas. A solução resultante foi deixada aquecer em temperatura ambiente durante a agitação de um dia para o outro. A reação foi interrompida pela adição de NaHCO_3 saturado e de diclorometano. As camadas foram separadas e a porção orgânica foi seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada até um óleo amarelo, o qual foi purificado por cromatografia em coluna flash (3 a 5% de MeOH/DCM) para fornecer o composto título (0,10 g, 69% de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,97 (br, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,72 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 3,90 (m, 2H), 2,32 (m, 4H), 1,70 (m, 4H), 1,50 (m, 3H), 1,32 (m, 4H), 0,99 (m, 4H), 0,59 (m, 2H). EM(m/z): 353,4 (M+H).

Exemplo 169

Preparação de 3-(2-tiofen-2-il-etil)-2-(2-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-3H-quinazolin-4-ona

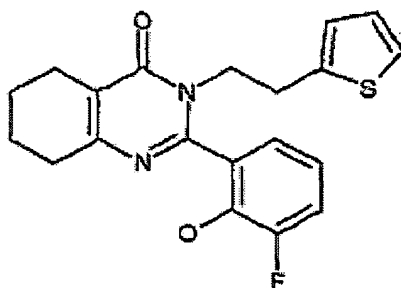


O composto título foi preparado pela substituição de brometo de 2-tiofeno-2-iletila por (2-bromoetil)-cicloexano no Exemplo 168. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,2 (br, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,89 (t, 1H), 6,63

(d, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,29 (t, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,90 (m, 4H). EM(m/z): 353,4 (M+H).

Exemplo 170

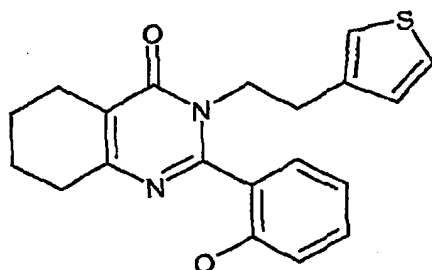
Preparação de 3-(2-tiofen-2-iletíl)-2-(2-hidróxi-3-fluorfenil)-5,6,7,8-tetraidro-3H-quinazolin-4-ona



O composto título foi preparado pela substituição de brometo de 2-tiofeno-2-iletíla por (2-bromoetil)-cicloexano no Exemplo 159c. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,22 (br, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,92 (m, 3H), 6,60 (d, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,70 (m, 4H), 1,84 (m, 4H). EM(m/z): 371,2 (M+H).

Exemplo 171

Preparação de 3-(2-tiofen-3-iletíl)-2-(2-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-3H-quinazolin-4-ona

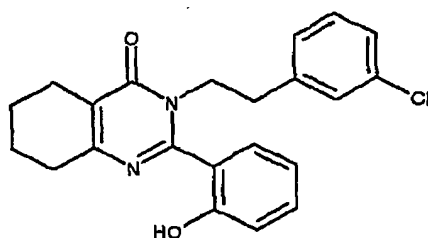


15 O composto título foi preparado pela substituição de 3-(2-bromoetil)tiofeno por (2-bromoetil)-cicloexano no Exemplo 168. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,61 (br, 1H), 7,34-

7,13 (m, 4H), 7,11-6,82 (m, 3H), 4,32 (t, 2H), 2,93 (t, 2H),
2,56 (m, 4H), 1,84 (m, 4H). EM(m/z): 353,4 (M+H).

Exemplo 172

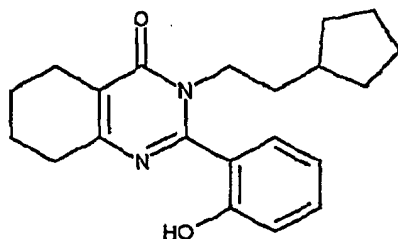
Preparação de 3-(3-clorofenetil)-2-(2-
5 hidroxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-3H-quinazolin-4-ona



O composto título foi preparado pela substituição de brometo de 3-clorofenetila por (2-bromoetil)-cicloexano no Exemplo 168: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,59 (s, 1H), 7,28-7,07 (m, 6H), 6,83 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,33 (t, 2H),
10 3,05 (t, 2H), 2,58 (m, 4H), 1,80 (m, 4H). EM(m/z): 381/383 (M+H).

Exemplo 173

Preparação de 3-(2-ciclopentiletil)-2-(2-
hidroxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-3H-quinazolin-4-ona

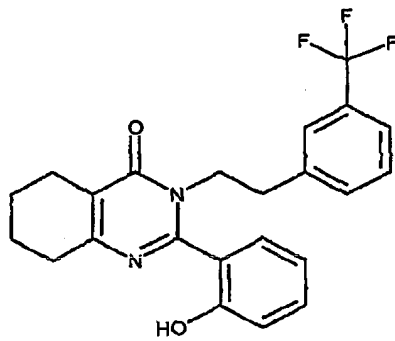


15 O composto título foi preparado pela substituição de brometo de 2-ciclopentiletila por (2-bromoetil)-cicloexano no Exemplo 168: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,94 (br,

1H), 7,33 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 4,08 (t, 2H), 2,55 (m, 4H),
 1,78 (m, 4H), 1,63 (m, 4H), 1,51 (m, 5H), 0,95 (m, 2H).
 EM(m/z): 339,4 (M+H).

Exemplo 174

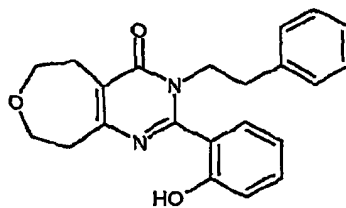
5 Preparação de 3-(3-trifluormetilfenetil)-2-(2-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-3H-quinazolin-4-ona



O composto título foi preparado pela substituição de brometo de 3-trifluormetilfenetila por (2-bromoetil)-cicloexano no Exemplo 168: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,66
 10 (br, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,13 (m, 3H), 6,85 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 4,31 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,57 (m, 4H), 1,79 (m, 4H). EM(m/z): 415,2 (M+H).

Exemplo 175

15 Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletil)-5,6,8,9-tetraidrooxepino[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona



a. 5-oxo-4-oxepanocarboxilato de etila:

Uma solução de tetraidro-4H-piran-4-ona (4,89 g, 0,049 mols) em éter dietílico seco foi esfriada até -30°C. BF₃.Et₂O (7,36 mL) foi adicionado gota a gota, mantendo a mesma temperatura. Solução de éter dietílico de diazoacetato de etila (6,08 mL, 0,058 mols) foi adicionada lentamente por 15 min e a reação foi agitada por mais 3 h enquanto a reação foi aquecida até -15°C. A mistura reacional foi vertida em gelo e NaHCO₃ saturado e a camada orgânica foi separada e seca em Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado em FCC (40% de EtOAc/hexano) para produzir o produto desejado (6,5 g) com 72% de rendimento.

b. 2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletil)-5,6,8,9-tetraidroxepino[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

Numa solução de 2-(metilóxi)benzenocarboximidamida (0,81 g, 5,38 mmol) em 54 mL de mistura de solvente de MeOH/dioxano (1/1) foi adicionado NaOMe (0,58 g, 10,8 mmol) e agitada por 15 min. 5-oxo-4-oxepanocarboxilato de etila (1,0 g, 5,38 mmol) foi introduzida e a mistura reacional foi aquecida até o refluxo por 16 h. No completamento a mistura reacional foi concentrada, diluída com diclorometano e adicionado HCl diluído. A camada de diclorometano foi separada e lavada com salmoura, seca em Na₂SO₄. Na filtração e na concentração o produto bruto foi purificado por FCC (0 a 10% de MeOH/diclorometano) para fornecer o produto (0,36 g) com 25% de rendimento.

c. 2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-5,6,8,9-tetraidroxepino[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

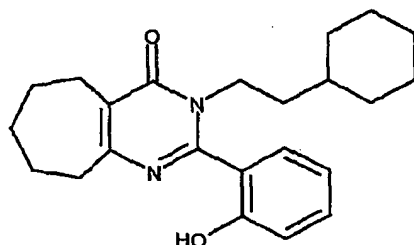
Numa solução de 2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletíl)-5,6,8,9-tetraidroxepino[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona (1,18 g, 4,33 mmol) em DMF seco (43 mL) foi adicionado hidreto de lítio (0,069 g, 8,66 mmol) e brometo de lítio (1,13 g, 13,0 mmol) e agitada por 10 min em temperatura ambiente. A seguir (2-bromoetil)benzeno (4,01 g, 21,7 mmol) foi adicionado e agitado de um dia para o outro. A mistura reacional foi interrompida pela adição de gelo e HCl 6 N. Essa mistura foi extraída com EtOAc e a camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso, salmoura e seca em Na₂SO₄. O sulfato de sódio foi filtrado e concentrado. O produto bruto é purificado por FCC (30% de acetato de etila/hexano) para fornecer o produto (0,86 g) com 53% de rendimento.

d. 2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletíl)-5,6,8,9-tetraidroxepino[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-5,6,8,9-tetraidroxepino[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona (0,18 g, 0,48 mmol) foi colocado num tubo fechado. A isso foi adicionado um grande excesso (8,3 g) de sal de cloridrato de piridina e o recipiente reacional foi colocado num banho de óleo. A reação foi aquecida até 150°C por 16 h. A mistura reacional bruta foi diluída com diclorometano e lavada com água e salmoura. Na secagem em Na₂SO₄, ela foi concentrada e purificada num sistema de purificação Biotage usando uma mistura de EtOAc/hexano (0 a 60%) para fornecer o produto desejado (0,034 g) com 20% de rendimento. EM (m/z): 363,2 [M+H]⁺.

Exemplo 176

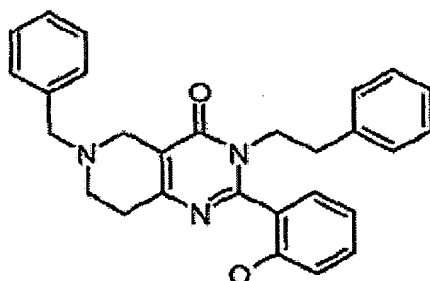
Preparação de 3-(2-cicloexiletil-2-(2-hidroxifenil)-3,5,6,7,8,9-hexaidrocicloeptapirimidin-4-ona



O composto título foi preparado pela substituição
 5 de éster etílico do ácido 2-oxocicloheptanocarboxílico pelo
 éster etílico do ácido 2-oxociclohexanocarboxílico no Passo
 168. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,05 (s, 1H, OH), 7,40-7,34
 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,96 (t, 1H), 4,13 (t, 2H), 2,88-2,79
 (m, 4H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,75-1,51 (m, 11H), 1,25-1,10
 10 (m, 4H), 0,90-0,80 (m, 2H). EM(m/z): 367,2 (M+H).

Exemplo 177

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletil)-6-(fenil-metil)-5,6,7,8-tetraidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona



15 a. 6-benzil-2-(2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona

2-(metilóxi)benzenocarboximidamida dissolvida (300 mg, 2,0 mmol) em MeOH/dioxano (20 mL/7 mL) e esfriado até 0°C. NaOCH₃ 25% em MeOH (1,39 mL) foi, a seguir, adicionado e agitado por 15 min. Sal de cloridrato do éster etílico do ácido 1-benzil-4-oxopiperidino-3-carboxílico (893 mg, 3,0 mmol) foi introduzido e a mistura reacional foi aquecida até o refluxo por 2 h. Depois de remover o solvente, ao resíduo foi adicionado 10 mL de H₂O e ácido acético foi usado para ajustar o pH entre 7 e 8. Extraído por CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄. Purificada por Biotage (10% a 95% de acetato de etila/hexano, com 1% de MeOH) para produzir o 1,21 g de produto como um sólido branco com 87% de rendimento.

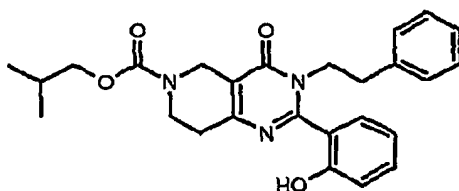
b. 2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-6-(fenilmetil)-5,6,7,8-tetraidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona 6-benzi)-2-(2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona (200 mg, 0,58 mmol) foi dissolvida em DMF seco a 0°C. LiH (5,5 mg, 0,69 mmol) foi adicionado e agitado por 5 min nessa temperatura. A seguir (2-bromoetil)benzeno (0,533 g, 2,88 mmol) foi adicionado e agitado em TA de um dia para o outro. Diluído com Et₂O e seco em MgSO₄. Filtrado, concentrado e purificado por cromatografia em coluna flash (30% a 90% de acetato de etila/hexano) para tomar 100 mg do produto desejado (rendimento de 30,8%).

c. 2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletil)-6-(fenilmetil)-5,6,7,8-tetraidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-6-(fenilme-
 til)-5,6,7,8-tetraidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (90
 mg, 0,20 mmol) foi dissolvido em diclorometano a -60°C , BBr_3
 (2,4 mL, 2,4 mmol) foi introduzido na mistura reacional e
 5 agitada nessa temperatura por 1 h e, a seguir, agitada em TA
 por 2 dias. A mistura bruta foi purificada em coluna (2% de
 MeOH/diclorometano) e a seguir biotage (60% a 90% de acetato
 de etila/hexano) para fornecer o produto como um sólido
 branco (55 mg, 63% de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ
 10 7,33-6,69 (m, 14H), 4,08 (t, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,53 (s,
 2H), 2,77 (t, 2H), 2,61 (m, 4H). EM(m/z): 438,4 (M+H).

Exemplo 178

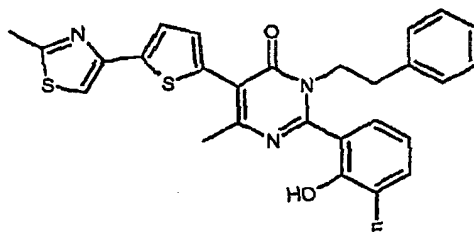
Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-4-oxo-3-(2-
feniletil)-3,5,7,8-tetraidropirido[4,3-d]pirimidino-6(4H)-
 15 carboxilato de 2-metilpropila



O composto título foi preparado pela substituição
 de cloroformato de isobutila por cloroformato de etila no
 Exemplo 161: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,60 (br, 1H), 7,29
 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,88 (m, 4H), 4,47 (s, 2H), 4,18 (t,
 20 2H), 4,88 (s, 2H), 3,70 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,66 (t, 2H),
 1,91 (m, 1H), 0,96 (d, 6H). EM(m/z): 448,4 (M+H).

Exemplo 179

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-[5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-tienil]-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



a. 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-5-[5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-tienil]-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

Uma solução de 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona (0,3 g, 0,61 mmol) do exemplo 11, 4-(5-bromo-2-tienil)-2-metil-1,3-tiazol (0,158 g, 0,61 mmol), hexametildiestanano (0,13 mL, 0,61 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,070 g, 0,061 mmol) em 10 mL de dioxano foi degaseificada por 10 min e, a seguir, aquecida a 90°C por 16 h. A mistura reacional foi concentrada e o produto bruto foi purificado em coluna de sílica gel flash (EtOAc/hexanos) para fornecer o produto (0,2 g) com 5% de rendimento. EM (ES) m/e 594 [M+H]⁺.

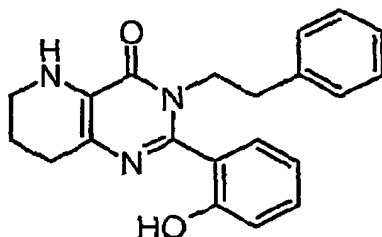
b. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-[5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-tienil]-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

20 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-5-[5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-tienil]-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona (0,1 g, 0,168 mmol) foi ressuspenso em ácido acético glacial (20 mL). A isso foi adicionado Pd/C 10%.

Essa mistura foi colocada sob atmosfera de hidrogênio em 48 psi (33.094 Pa) e agitada por 48 h. A mistura reacional foi filtrada através de um leito de celite e concentrada. O resíduo bruto foi ressuspenso em diclorometano e lavado com 5 NaHCO₃ e salmoura. A camada orgânica foi seca, filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel para fornecer o produto desejado (0,003 g) com 3,5% de rendimento. EM (ES) m/e 504 [M+H]⁺.

Exemplo 180

10 Preparação de 2-[2-(hidróxi)fenil]-3-(2-feniletil)-5,6,7,8-tetraidropirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona



a. 2-[2-(metilóxi)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetraidropirido[3,2-d]pirimidino-5(1H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila

Uma suspensão de 3-oxo-1,2-piperidinodicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metila (J. Med. Chem. 1989, 32, 2116-2128) (0,78 g, 3,04 mmol) e 2-(metóxi)benzenocarboxamida (0,68 g, 1,5 eq.) em tolueno seco (10 mL) foi agitada a 100°C por 3 h. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash 20 em sílica gel (hexano/EtOAc 3:1) para fornecer 0,95 g do produto.

b. 2-[2-(metilóxi)fenil]-4-oxo-3-(2-feniletil)-4,6,7,8-tetraidropirido[3,2-d]pirimidino-5(3H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila

Uma suspensão de 1,1-dimetiletil-2-[2-(metilóxi)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetraidropirido[3,2-d]pirimidino-5(1H)-carboxilato de pirimidinona (0,95 g, 2,66 mmol), NaH (222 mg, 1,2 eq. de suspensão a 60% em óleo mineral) e LiBr (1,14 g, 5 eq.) em DMF foi agitada em TA por 20 min. Brometo de fenetila (1,70 mL, 2 eq.) foi adicionado em gotas e a
10 mistura resultante foi agitada em TA de um dia para o outro. A mistura reacional foi diluída com EtOAc, a qual foi lavada com H₂O e salmoura. A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄), concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash em sílica gel (hexano/EtOAc 2:1) para fornecer
15 0,40 g do produto O-alquilado (33%) e 663 mg do produto N-alquilado desejado (55%).

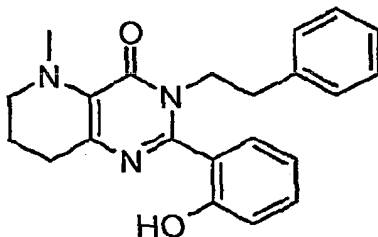
c. 2-[2-(hidróxi)fenil]-3-(2-feniletil)-5,6,7,8-tetraidropirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

BBr₃ (4,8 mL, 6,0 eq., 1 M/CH₂Cl₂) foi adicionado
20 numa solução de 2-[2-(metilóxi)fenil]-4-oxo-3-(2-feniletil)-4,6,7,8-tetraidropirido[3,2-d]pirimidino-5(3H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (0,37 g, 0,80 mmol) em CH₂Cl₂ (4 mL) a -78°C. O precipitado amarelo foi formado. A reação foi aquecida até TA e agitada de um dia para o outro. A mistura
25 reacional foi tratada com solução aquosa de Na₂CO₃ saturada e a camada orgânica foi lavada com H₂O, salmoura e seca (Na₂SO₄). A remoção do solvente e a purificação do resíduo por cromatografia em coluna flash em sílica gel

(hexano/EtOAc 1:1) produziu 150 mg de sólido branco (54%).
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,94 (br, 1H, OH), 7,22-7,14 (m, 5H), 6,92,6,88 (m, 3H), 6,78 (d, 1H), $J = 8,2$ Hz), 4,54 (br, 1H, NH), 4,25 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 3,50-3,33 (m, 2H), 2,86
 5 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 2,58 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,01-1,95 (m, 2H). EM(m/z): 348,2 (M+H).

Exemplo 181

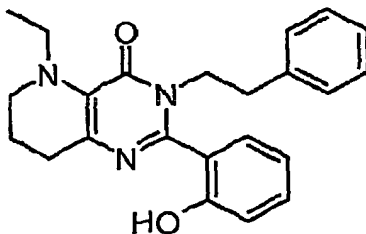
Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-5-metil-3-(2-feniletíl)-5,6,7,8-tetraidropirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona



10 NaCNBHs foi adicionado numa mistura de 2-[2-(hidróxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-5,6,7,8-tetraidropirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (41 mg, 012 mmol), HCHO aq. (0,11 mL, 12 eq., 37%). A mistura resultante foi agitada em TA de um dia para o outro e ressuspensa em DCM, a qual foi lavada com
 15 solução aquosa de NaHCO_3 saturada, salmoura e seca (Na_2SO_4). A remoção do solvente e a purificação do resíduo por cromatografia em coluna flash em sílica gel (hexano/EtOAc 1:1) produziu 38,2 mg do sólido amarelo (88%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,24-7,13 (m, 5H), 7,02-6,82 (m, 4H), 4,22
 20 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 3,11-3,07 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,88 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 2,58 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 1,93-1,86 (m, 2H). EM(m/z): 362,2 (M+H).

Exemplo 182

Preparação de 5-etil-2-[2-hidroxifenil]-3-(2-feniletil)-5,6,7,8-tetraidropirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona



a. 2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-5,6,7,8-tetraidropirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

5 Uma solução de 2-[2-(metilóxi)fenil]-4-oxo-3-(2-feniletil)-4,6,7,8-tetraidropirido[3,2-d]pirimidino-5(3H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (0,16 g, 0,35 mmol) do Exemplo 180b e TFA (1 mL) em CH₂Cl₂ (3 mL) foi agitada em TA por 4 h, vertida em solução aquosa de Na₂CO₃ saturada
10 gelada. A mistura resultante foi extraída com CH₂Cl₂ e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na₂SO₄) e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash em sílica gel (hexano/EtOAc 1:1) para produzir 0,11 g do composto título (88%).

15 b. 5-etil-2-[2-hidroxifenil]-3-(2-feniletil)-5,6,7,8-tetraidropirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

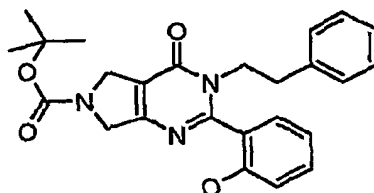
Uma solução de 2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-5,6,7,8-tetraidropirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (90 mg, 0,25 mmol) e CH₃CHO (70 μ L, 5 eq.) em CH₂Cl₂ (2,5 mL)
20 foi agitada em TA por 1 h. NaBH(OAc)₃ (79 mg, 1,5 eq.) foi adicionada e a mistura resultante foi agitada em TA de um dia para o outro. A reação foi suprimida com solução aquosa de NaHCO₃ e a camada orgânica foi separada, seca (Na₂SO₄) e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em

coluna flash em sílica gel (hexano/EtOAc 1:1) para fornecer 77,5 miligramas do produto. A subsequente desmetilação usando o procedimento detalhado anteriormente produziu o produto. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,80 (br, 1H, OH), 7,11-7,05 (m, 5H), 6,81-6,77 (m, 3H), 6,68 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,31 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,05-3,02 (m, 2H), 2,77 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,48 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 1,78-1,28 (m, 2H), 1,13 (t, 3H, $J = 7,02$ Hz). EM(m/z): 376,2 (M+H).

10

Exemplo 183

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-4-oxo-3-(2-feniletiletil)-3,4,5,7-tetraidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidino-6-carboxilato de 1,1-dimetiletila



15

a. 4-oxo-2-[2-({[(fenilmetil)óxi]carbonil}óxi)fenil]-1,4,5,7-tetraidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidino-6-carboxilato de 1,1-dimetiletila

20

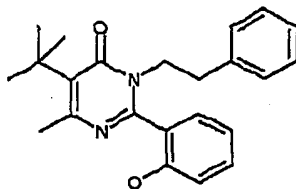
O composto título foi preparado seguindo os procedimentos esboçados no Exemplo 180, exceto pela substituição de éster 3-etílico do éster 1-terc-butílico do ácido 4-oxopirrolidino-1,3-dicarboxílico (Tetrahedron Lett. 2002, 43 (17), 3243-3246) por 2-metil-3-oxo-1,2-piperidinodicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletila).

b. 2-(2-hidroxifenil)-4-oxo-3-(2-feniletil)-3,4,5,7-tetraidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidino-6-carboxilato de 1,1-dimetiletila

Uma suspensão de 1,1-dimetiletil-4-oxo-3-(2-feniletil)-2-[2-({[(fenilmetil)óxi]carbonil}óxi)fenil]-3,4,5,7-tetraidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidino-6-carboxilato (78 mg, 0,15 mmol) e Pd/C (10 mg, 10%) em EtOH foi agitada sob um balão de H₂ em TA por 3 h. A mistura reacional foi filtrada através de um bloco de celite, o qual foi rinsado com CH₂Cl₂. Os filtrados combinados foram concentrados e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash em sílica gel (hexano/EtOAc 2:1) para fornecer 49 mg do produto (76%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,69 (br, 1H, OH), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 3H), 7,05-7,03 (m, 1H), 6,97-6,89 (m, 4H), 4,63-4,52 (m, 4H), 4,20-4,15 (m, 2H), 2,89-2,85 (m, 2H), 1,52-1,50 (s, 9H, rotâmeros): EM(m/z): 434,4 (M+H).

Exemplo 184

Preparação de 5-(2-metilpropil-2-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-fenetil)-3H-pirimidin-4-ona



a. 2-acetil-3,3-dimetilbutanoato de etila

Numa mistura do éster etílico do ácido 3-oxo-butírico (19,5 g, 150 mmol) e 2-bromo-2-metilpropano (6,85

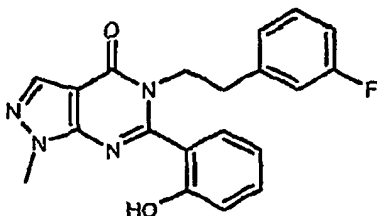
g, 50 mmol) em 5 mL de nitrometano sob Ar a 0°C, foi adicionado perclorato de prata (10,4 g, 50 mmol) em 20 mL de nitrometano. A mistura foi agitada a 0°C por 3 h. O sólido foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado. O
 5 resíduo bruto foi purificado em cromatografia de coluna flash (10% de EtOAc/hexanos) para fornecer 3,5 g (38%) do composto título.

b. 5-(2-metilpropil-2-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-fenetil)-3H-pirimidin-4-ona

10 O composto título foi preparado seguindo os procedimentos gerais do Exemplo 26, exceto pela substituição de 2-acetil-3,3-dimetilbutanoato de etila por 2-cloro-3-oxobutanoato de etila: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,25 (br, 1H), 2,40-7,35 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 3H), 7,03-6,92 (m,
 15 4H), 4,48 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).
 EM(m/z): 363,4 (M+H).

Exemplo 185

Preparação de 5-[2-(3-fluorfenil)etil-6-(2-hidroxifenil)-1-metil-1,5-diidro-4H-pirazolo[3,4-
 20 d]pirimidin-4-ona



a. N-[2-(3-fluorfenil)etil]-1-metil-5-nitro-1H-pirazol-4-carboxamida

Ao ácido 1-metil-5-nitro-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 2,9 mmol) foi adicionado 50 mL de CH₂Cl₂ e (COCl)₂ (0,92 mL, 10,5 mmol) e a mistura foi aquecida até o refluxo por 3 h. Excesso de (COCl)₂ e o solvente foram removidos num rotaevaporador. O resíduo foi dissolvido em 50 mL de CH₂Cl₂ e 3-fluorfenetilamina (730 mg, 5,22 mmol) em piridina (1 mL) foi adicionado e agitado em TA de um dia para o outro. A mistura reacional foi diluída com CH₂Cl₂ e lavada com H₂O, HCl 1 N e salmoura (100 mL cada) e a seguir purificada por cromatografia em coluna flash (50% de EA/hexano). Para fornecer 550 mg de um sólido branco. Rendimento de 65%.

b. 5-amino-N-[2-(3-fluorfenil)etil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

N-[2-(3-fluorfenil)etil]-1-metil-5-nitro-1H-pirazol-4-carboxamida (300 mg, 1,03 mmol) e zinco em pó (2,0 g, 30,8 mmol) foram misturados em 2 mL de HOAc e em 2 mL de THF. A mistura resultante foi agitada em TA por 1,5 h. A mistura foi filtrada através de celite e evaporada. O resíduo foi diluído em EtOAc e lavada com NaOH 1 N e salmoura. Seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer 0,25 g do composto título.

c. N-[2-(3-fluorfenil)etil]-1-metil-5-[(2-[(fenilmetil)óxi]fenil)carbonil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida

5-amino-N-[2-(3-fluorfenil)etil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (200 mg, 0,76 mmol) e cloreto de 2-benziloxibenzoíla (226 mg, 0,92 mmol) foram misturados em 50 mL de THF e em 2 mL de piridina. A mistura foi agitada de um dia para o outro e THF foi removido e o resíduo foi diluído

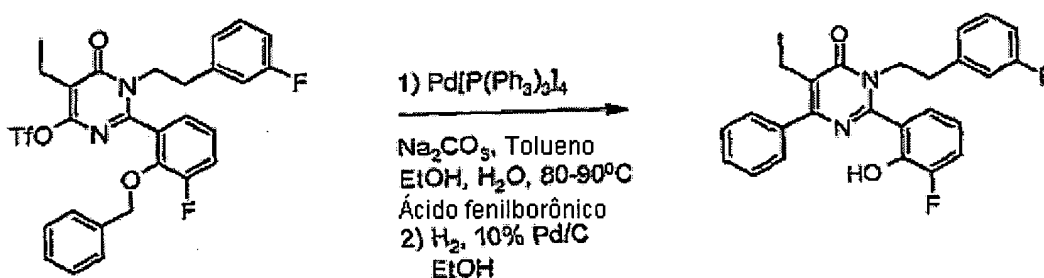
com EtOAc e lavada com H₂O, HCl 1 N, NaHCO₃ sat. e salmoura. A camada orgânica foi concentrada e purificada em cromatografia em coluna flash (50% de EtOAc/hexano), forneceu 350 mg do composto título.

5 d. 5-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-(2-hidroxifenil)-1-metil-1,5-diidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

10 Numa solução de N-[2-(3-fluorfenil)etil]-1-metil-5-[[2-[(fenilmetil)óxi]fenil]carbonil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (50 mg, 0,11 mmol) em tolueno foi purificada em cromatografia em coluna flash (30% de EtOAc/hexano) para fornecer 15 mg do composto título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,13 (s, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,26-7,05 (m, 4H), 6,92-6,87 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,90-2,86 (t, 2H). EM(m/z): 365,2 (M+H).

15 Exemplo 186

Preparação de 5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-fenil-4(3H)-pirimidinona



a. 5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-fenil-4(3H)-pirimidinona

20 Numa solução de trifluormetanossulfonato de 5-etil-1-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-oxo-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-1,6-diidro-4-pirimidinila do Exemplo 27 (81 mg, 0,14 mmol) em 3 mL de tolueno foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (16 mg,

0,014 mmol) e ácido fenilborônico (35 mg, 0,29 mmol) em 0.5 mL de EtOH seguido por Na₂CO₃ aquoso (215 mg em 0,5 mL de H₂O em TA. A mistura foi, a seguir, agitada vigorosamente por 5 min e aquecida até 90°C por 3 h. Depois do que outra porção

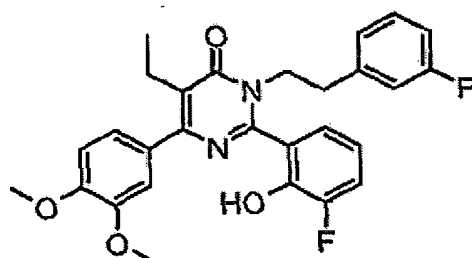
5 de reagentes (0,1 eq. de Pd(PPh₃)₄, 2,1 eq. de ácido borônico e 1,0 eq. de Na₂CO₃) foram adicionados e a mistura reacional foi submetida a refluxo de um dia para o outro. A concentração e a purificação do resíduo por cromatografia em

10 coluna flash (0% a 50% de EtOAc/hexano) produziu 52 mg do composto título. A hidrogenólise catalítica subsequente forneceu o composto título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (br, 1H, OH), 7,47-7,43 (m, 4H), 7,20-7,10 (m, 4H), 6,93-6,65 (m, 4H), 4,40 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,64 (q, 2H), 1,24 (t, 3H).

15

Exemplo 187

Preparação de 6-[3,4-bis(metilóxi)fenil]-5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado seguindo os procedimentos gerais do Exemplo 186, exceto pela substituição do

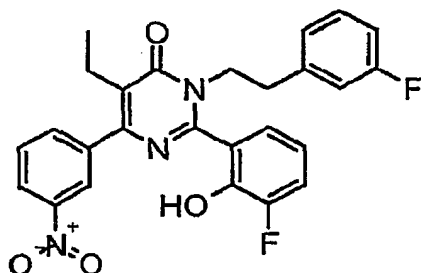
20 ácido 3,4-dimetoxifenilborônico pelo ácido fenilborônico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,10 (br, 1H, OH), 7,20-6,60 (m,

10H), 4,34 (t, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 2,98 (t, 2H), 2,68 (q, 2H), 1,25 (t, 3H). EM(m/z): 493,4 (M+H).

Exemplo 188

Preparação de 5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-

5 [2-(3-fluorfenil)etil-6-(3-nitrofenil)-4(3H)-pirimidinona

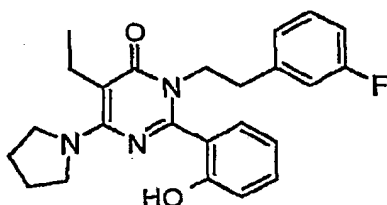


O composto título foi preparado seguindo os procedimentos gerais do Exemplo 186, exceto pela substituição do ácido 3-nitrofenilborônico pelo ácido fenilborônico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,74 (t, 1H), 8,39-8,38 (m, 1H), 7,85-10 7,83 (m, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,19-7,17 (m, 2H), 6,97-6,89 (m, 3H), 6,71 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,25 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,59 (q, 2H), 1,26 (t, 3H). EM(m/z): 434,4 (M+H).

Exemplo 189

Preparação de 5-etil-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-

15 (2-hidroxifenil)-6-(1-pirrolidinil)-4(3H)-pirimidinona

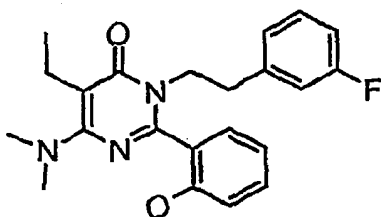


Numa solução de trifluormetanossulfonato de 5-etil-1-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-oxo-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-1,6-diidro-4-pirimidinila do exemplo 28 (30 mg, 0,07

mmol) em dioxano seco foi adicionada pirrolidina (7,7 uL, 0,08 mmol) e Cs₂CO₃ (31 mg, 0,1 mmol). A mistura reacional foi concentrada e purificada em cromatografia de coluna flash (0 a 50% de EtOAc/hexano) para fornecer 25,5 mg de 5-
 5 etil-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-
 6-(1-pirrolidinil)-4(3H)-pirimidinona. Esse composto foi desprotegido usando o procedimento do BBr₃ esboçado anteriormente para fornecer o composto título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,81 (br, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,90
 10 (d, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,30 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,68 (q, 2H), 1,92 (m, 4H), 1,22 (m, 4H), 1,19 (t, 3H). EM(m/z): 408,4 (M+H).

Exemplo 190

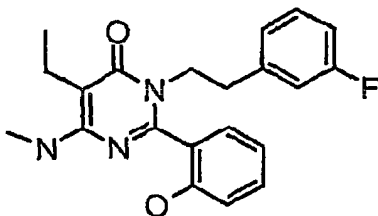
Preparação de 6-(dimetilamino)-5-etil-3-[2-(3-
 15 fluorfenil)etil]-2-(2-hidroxifenil)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado seguindo o procedimento geral do Exemplo 189, exceto pela substituição de dimetilamina por pirrolidina. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,68 (br, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,01 (m, 1H),
 20 6,91-6,46 (m, 4), 4,29 (t, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,88 (t, 2H), 2,52 (q, 2H), 1,08 (t, 3H). EM(m/z): 382,4 (M+H).

Exemplo 191

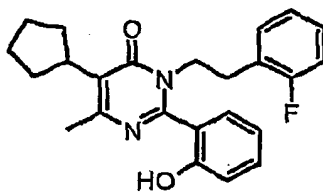
Preparação de 5-etil-3-[2-(3-fluorfenil)etil-2-(2-hidroxifenil)-6-(metilamino)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado seguindo o procedimento geral do Exemplo 189, exceto pela substituição de metilamina por pirrolidina. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,31-6,72 (m, 8H), 4,31 (t, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,96 (t, 2H), 2,43 (q, 2H), 1,09 (t, 3H). EM(m/z): 368,2 (M+H).

Exemplo 192

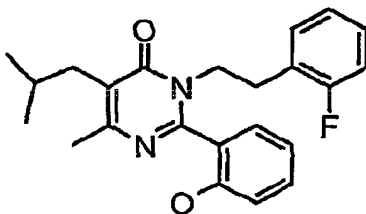
Preparação de 5-ciclopentil-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado pela substituição de 2-ciclopentil-3-oxobutanoato de etila por 2-cloro-3-oxobutanoato de etila e de 2-flúor-(2-bromoetil)benzeno por (2-bromoetil)benzeno no Exemplo 26. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,31 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,95 (m, 5H), 4,34 (t, 2H), 3,11 (m, 1H), 2,99 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,05-1,60 (m, 8H). EM(m/z): 393,2 (M+H).

Exemplo 193

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

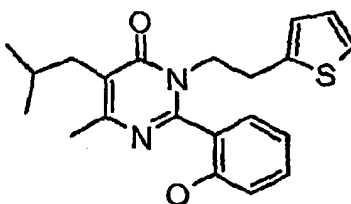


O composto título foi preparado pela substituição de éster etílico do ácido 2-(2-metilpropil)-3-oxobutírico por 2-cloro-3-oxobutanoato de etila e de 2-flúor-(2-bromoetil)benzeno por (2-bromoetil)benzeno no Exemplo 26. RMN ¹H: 9,70 (br, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,90-6,66 (m, 6H), 4,07 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,38 (d, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 0,85 (d, 6H). EM(m/z): 381,2 (M+H).

10

Exemplo 194

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-[2-(2-tienil)etil-4(3H)-pirimidinona

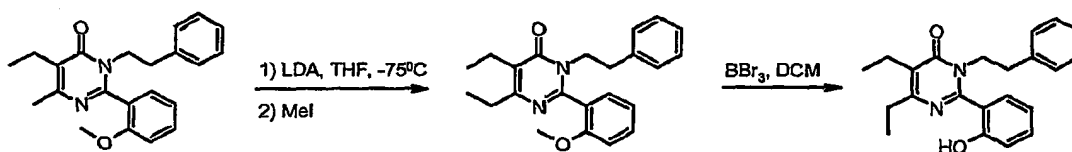


O composto título foi preparado pela substituição de éster etílico do ácido 2-(2-metilpropil)-3-oxobutírico por 2-cloro-3-oxobutanoato de etila e de brometo de 2-tiofeno-2-iletila por (2-bromoetil)benzeno no Exemplo 26. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,30 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,96-6,79 (m, 4H), 6,66 (t, 1H), 4,37 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,49

(d, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 0,95 (d, 6H). EM(m/z): 369,0 (M+H).

Exemplo 195

Preparação de 5-etil-2-(2-hidroxifenil)-6-etil-3-feniletil-3H-pirimidin-4-ona



a. 5-etil-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

O composto título foi preparado pela substituição de 2-etil-3-oxobutanoato de etila por 2-cloro-3-oxobutanoato de etila no Exemplo 26.

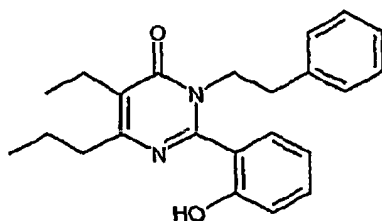
b. 5-etil-2-(2-hidroxifenil)-6-etil-3-feniletil-3H-pirimidin-4-ona

Numa solução de 5-etil-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (0,2 g, 0,48 mmol) em THF foi esfriada até -75°C . A isso foi adicionado LDA 2 M (0,27 mL, 0,53 mmol) em gotas. Depois de agitar por pelo menos uma hora, iodeto de metila (0,083 g, 0,53 mmol) foi adicionado através de uma seringa. A reação foi agitada de um dia para o outro e suprimida por NH_4Cl , extraída com EtOAc. A camada de EtOAc foi lavada com salmoura. A camada aquosa foi extraída de novo com EtOAc. As camadas de EtOAc foram combinadas, secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (hexano/etOAc = 4:1) para produzir 5,6-dietil-2-[2-

(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona (0,145 g). Esse material foi convertido no composto título usando BBr_3 conforme anteriormente detalhado. RMN ^1H : 7,22 (m, 2H), 7,02 (m, 3H), 6,90 (m, 4H), 4,35 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 1,28 (t, 3H), 1,20 (t, 3H). EM(m/z): 349,4 (M+H).

Exemplo 196

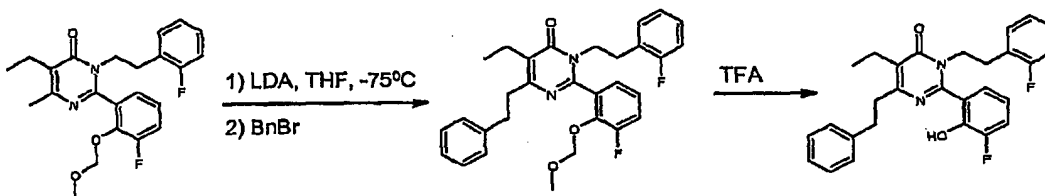
Preparação de 5-etil-2-(2-hidroxifenil)-6-propil-3-feniletíl-3H-pirimidin-4-ona



O composto título foi preparado pela substituição de iodeto de etila por iodeto de metila no Exemplo 195: RMN ^1H : 9,90 (br, 1H), 7,31-7,18 (m, 5H), 6,91 (m, 4H), 4,28 (t, 2H), 2,59 (q, 2H), 2,51 (t, 2H), 1,61 (q, 2H), 1,12 (t, 3H), 0,99 (t, 3H). EM(m/z): 363,4 (M+H).

Exemplo 197

Preparação de 5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-(2-feniletíl)-3-(2-fluorfeniletíl)-3H-pirimidin-4-ona

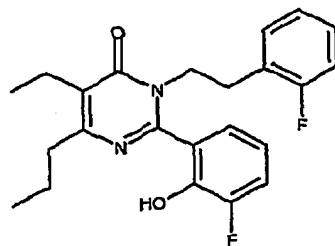


Numa solução de 5-etil-2-(3-flúor-2-((metilóxi)metil)fenil)-3-[2-(2-fluorfenil)etil]-6-metil-4(3H)-pirimidinona (0,3 g, 0,725 mmol) do Exemplo 45 em THF foi

esfriado até -75°C . A isso foi adicionado LDA 2 M (0,38 mL, 0,76 mmol) em gotas. Depois de agitar por pelo menos uma hora, brometo de benzila (0,086 mL, 0,725 mmol) foi adicionado por uma seringa. No completamento da reação, ela
 5 foi suprimida por NH_4Cl , extraída com EtOAc. A camada de EtOAc foi lavada com salmoura. A camada aquosa foi extraída de volta com EtOAc. As camadas de EtOAc foram combinadas, secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas *in vacuo*. O
 10 resíduo foi purificado por cromatografia flash (20% de hexano/EtOAc) para produzir 5,6-dietil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona (0,186 g) com 77% de rendimento. Esse material foi convertido no composto título usando TFA conforme anteriormente detalhado. RMN ^1H : 7,29-7,16 (m, 7H), 6,99-6,79 (m, 5H), 4,31 (t, 2H), 3,00 (t, 2H),
 15 2,93 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,52 (q, 2H), 1,10 (t, 2H). EM(m/z): 461,4 (M+H).

Exemplo 198

Preparação de 5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-propil-3-(2-fluorfeniletíl)-3H-pirimidin-4-ona

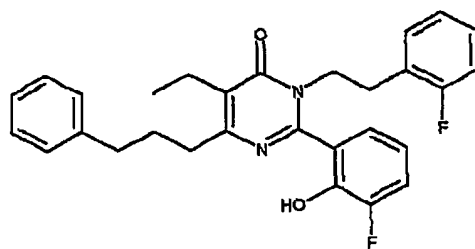


20 O composto título foi preparado pela substituição de brometo de etila por brometo de benzila no Exemplo 197. RMN ^1H : 7,21-7,17 (m, 2H), 6,99-6,88 (m, 5H), 4,38 (t, 2H),

3,05 (t, 2H), 2,62 (m, 4H), 1,71 (q, 2H), 1,20 (t, 3H), 1,01 (t, 3H). EM(m/z): 399,4 (M+H).

Exemplo 199

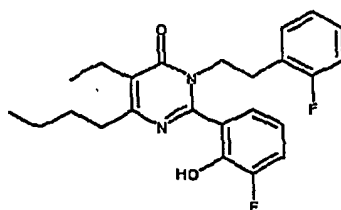
Preparação de 5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-(3-fenilpropil)-3-(2-fluorfeniletil)-3H-pirimidin-4-ona



O composto título foi preparado pela substituição de brometo de fenetila por brometo de benzila no Exemplo 197. RMN ^1H : 7,31-7,20 (m, 7H), 6,99-6,88 (m, 5H), 4,34 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,76-2,54 (m, 6H), 2,03 (m, 2H), 1,14 (t, 3H). EM(m/z): 475,5 (M+H).

Exemplo 200

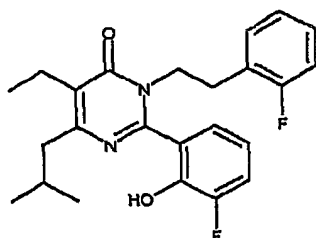
Preparação de 5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-butil-3-(2-fluorfeniletil)-3H-pirimidin-4-ona



O composto título foi preparado pela substituição de brometo de propila por brometo de benzila no Exemplo 197. RMN ^1H : 7,13 (m, 2H), 6,94-6,81 (m, 5H), 4,31 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,55 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,34 (m, H), 1,13 (t, 3H), 0,88 (t, 3H). EM(m/z): 413,4 (M+H).

Exemplo 201

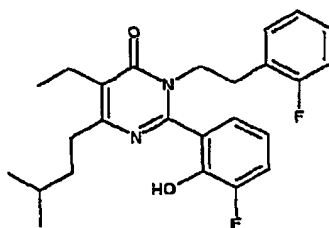
Preparação de 5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-(2-metilpropil)-3-(2-fluorfeniletil)-3H-pirimidin-4-ona



O composto título foi preparado pela substituição
5 de brometo de isopropila por brometo de benzila no Exemplo
197. RMN ^1H : 7,19-7,11 (m, 2H), 7,02-6,84 (m, 5H), 4,44 (t,
2H), 3,04 (t, 2H), 2,64 (q, 4H), 2,48 (d, 2H), 2,08 (m, 1H),
1,16 (t, 3H), 0,98 (d, 6H). EM(m/z): 413,2 (M+H).

Exemplo 202

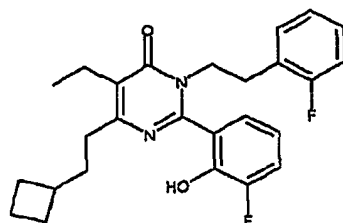
10 Preparação de 5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-(3-metilbutil)-3-(2-fluorfeniletil)-3H-pirimidin-4-ona



O composto título foi preparado pela substituição
de brometo de 3-metilbutila por brometo de benzila no
Exemplo 197. RMN ^1H : 7,16-7,11 (m, 2H), 7,98-6,84 (m, 5H),
15 4,35 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,61 (m, 4H), 1,62 (m, 1H), 1,50
(m, 2H), 1,20 (t, 3H), 0,98 (d, 6H). EM(m/z): 427,4 (M+H).

Exemplo 203

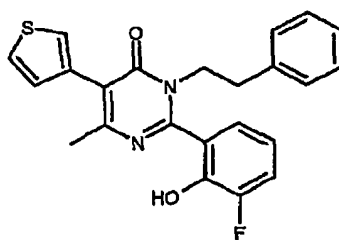
Preparação de 5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-(2-ciclobutiletil-3-(2-fluorfeniletil)-3H-pirimidin-4-ona



O composto título foi preparado pela substituição de brometo de ciclobutilmetila por brometo de benzila no Exemplo 197. RMN ¹H: 7,21-7,11 (m, 2H), 7,98-6,81 (m, 5H), 4,37 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,61-2,47 (m, 4H), 2,30 (m, 1H), 1,96-1,58 (m, 6H), 1,22 (t, 3H). EM(m/z): 439,4 (M+H).

Exemplo 204

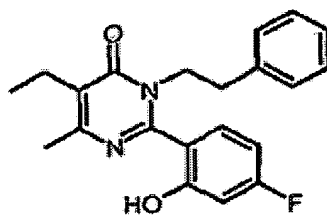
Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(3-tienil)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado pela substituição de ácido tiofeno-3-borônico pelo ácido 6-quinolinilborônico no Exemplo 13. EM (m/z): 407,2 [M+H]⁺.

Exemplo 205

Preparação de 5-etil-2-(4-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



a. 2-etil-3-oxo-N-(2-feniletil)butanamida

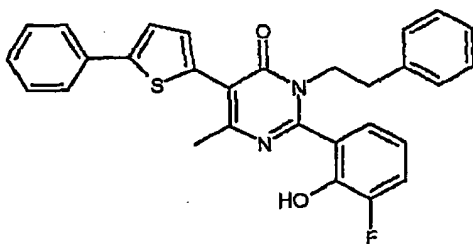
2-etilacetoacetato de etila (2,0 mL, 12,4 mmol) e fenetilamina (0,78 mL, 6,19 mmol) em etanol (0,2 mL) foram aquecidos a 180°C num microondas por 20 min. A mistura reacional foi purificada através de cromatografia em coluna (2 a 60% de acetato de etila:hexano) para produzir 0,860 g (60%) do composto título. CLEM (m/z): 234,2 (M+H).

b. 5-etil-2-(4-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)pirimidinona

10 4-flúor-2-hidroxibenzamida (0,200 g, 1,29 mmol) foi adicionado a 2-etil-3-oxo-N-(2-feniletil)butanamida (0,150 g, 0,644 mmol) em isopropóxido de titânio (3,0 mL, 10,2 mmol) e aquecido a 150°C por 4 dias. A reação foi diluída com CH₂Cl₂ e HCl 1 N e agitada em temperatura ambiente por 3 h. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída duas vezes com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. HPLC prep (20 a 95% de CH₃CN:H₂O) produziu 0,063 g (28%) do composto título: CLEM (m/z): 353,2 (M+H).

20 Exemplo 206

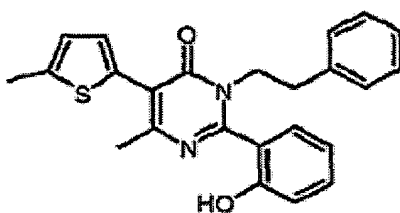
Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(5-fenil-2-tienil)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado pela substituição de ácido 5-feniltienilborônico pelo ácido 6-quinolinilborônico no Exemplo 13. EM (m/z): 483,2 [M+H]⁺.

Exemplo 207

5 Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



a. 6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona

10 Numa solução de 5-bromo-6-metil-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona (0,862 g, 1,81 mmol) em tolueno (9,0 mL), etanol (0,1 mL) e H₂O (0,1 mL) foi adicionado carbonato de sódio (0,385 g, 3,63 mmol), ácido 5-metiltiofenoborônico (0,516 g, 3,63 mmol) e bis(tri-
15 t-butilfosfino)paládio (0,145 g, 0,284 mmol). A mistura reacional resultante foi aquecida a 110°C por 3 h. A reação foi esfriada até a temperatura ambiente, filtrada através de um frite de filtro tampado com celite, lavado com CH₃OH e CH₂Cl₂ e concentrado. Cromatografia em coluna (1 a 35% de

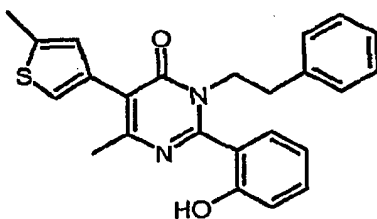
acetato de etila:hexano) produziu 0,750 g (84%) do composto título. CLEM (m/z): 493,2 (M+H).

b. 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

5 O composto título foi preparado seguindo o mesmo procedimento que o do Exemplo 206e, substituindo 6-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona com 6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-
10 pirimidinona: CLEM (m/z): 403,2 (M+H).

Exemplo 208

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-3-tienil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



a. 6-metil-5-(5-metil-3-tienil)-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona

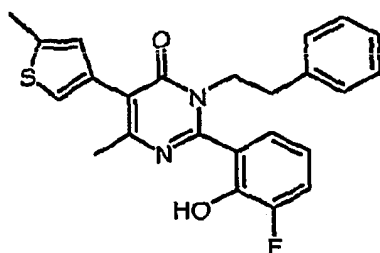
O composto título foi preparado seguindo o mesmo procedimento que o do Exemplo 206d, substituindo 2-metil-5-(tributilestananil)-1,3-tiazol com tributil(5-metil-3-tienil)estanano: CLEM (m/z): 493,2 (M+H)

20 b. 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-3-tienil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

O composto título foi preparado seguindo o mesmo procedimento que o do Exemplo 206e, substituindo 6-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(2-feniletíl)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona com 6-metil-5-(5-metil-3-tienil)-3-(2-feniletíl)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona: CLEM (m/z): 403,2 (M+H).

Exemplo 209

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-3-tienil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



10 a. 2-(3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil)-6-metil-5-(5-metil-3-tienil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

O composto título foi preparado seguindo o mesmo procedimento que o do Exemplo 206d, substituindo 5-bromo-6-metil-3-(2-feniletíl)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona com 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona e 2-metil-5-(tributilestananil)-1,3-tiazol com tributil(5-metil-3-tienil)estanano: CLEM (m/z): 511,2 (M+H).

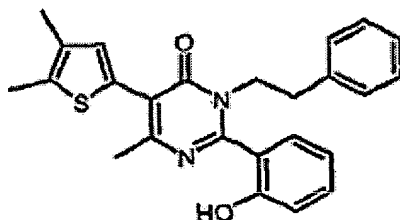
20 b. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-3-tienil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

O composto título foi preparado seguindo o mesmo procedimento que o do Exemplo 206e, substituindo 6-metil-5-

(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(2-feniletíl)-2-{2-[(fenilmetil) óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona com 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil) óxi]fenil}-6-metil-5-(5-metil-3-tienil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona: CLEM (m/z): 421,2 (M+H).

5 Exemplo 210

Preparação de 5-(4,5-dimetil-2-tienil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)pirimidinona



a. 5-(4,5-dimetil-2-tienil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-2-{2-[(fenilmetil) óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona

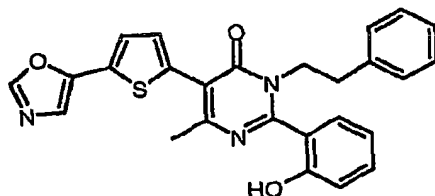
10 O composto título foi preparado seguindo o mesmo procedimento que o do Exemplo 206d, substituindo 2-metil-5-(tributilestananil)-1,3-tiazol com tributil(4,5-dimetil-2-tienil)estanano: CLEM (m/z): 507,2 (M+H).

b. 5-(4,5-dimetil-2-tienil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

15 O composto título foi preparado seguindo o mesmo procedimento que o do Exemplo 206e, substituindo 6-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(2-feniletíl)-2-{2-[(fenilmetil) óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona com 5-(4,5-dimetil-2-tienil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-2-{2-[(fenilmetil) óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona: CLEM (m/z): 417,0 (M+H).

Exemplo 211

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-[5-(1,3-oxazol-5-il)-2-tienil]-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



a. 6-metil-5-[5-(1,3-oxazol-5-il)-2-tienil]-3-(2-feniletíl)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona

Uma solução da hexametilditina (0,630 g, 1,92 mmol) em 1,4-dioxano (15 mL) foi purgada com N₂ por 15 a 20 min. 5-(5-bromo-2-tienil)-1,3-oxazol (0,450 g, 1,96 mmol) e bis(tri-*t*-butilfosfino)paládio (0,117 g, 0,229 mmol) foram adicionados e a reação foi aquecida a 100°C por 3 h. A reação foi esfriada até a temperatura ambiente durante 30 min, 5-bromo-6-metil-3-(2-feniletíl)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona (0,908 g, 1,91 mmol) foi adicionada e a reação foi aquecida a 100°C por 48 h. A reação foi esfriada, filtrada através de um frite de filtro tampado com celite, lavada com CH₃OH e CH₂Cl₂ e concentrada. Cromatografia em coluna (1 a 50% de acetato de etila:hexano) produziu 0,310 g (30%) do composto título: CLEM (m/z): 546,2 (M+H).

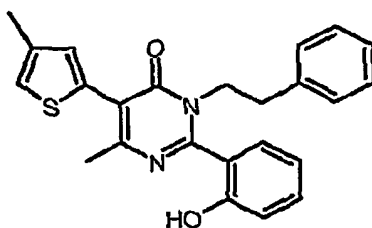
b. 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-[5-(1,3-oxazol-5-il)-2-tienil]-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

O composto título foi preparado seguindo o mesmo procedimento que o do Exemplo 206e, substituindo 6-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(2-feniletíl)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona com 6-metil-5-[5-(1,3-oxazol-

5-il)-2-tienil]-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-
-4(3H)-pirimidinona: CLEM (m/z): 456,0 (M+H).

Exemplo 212

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(4-
5 metil-2-tienil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



a. 6-metil-5-(4-metil-2-tienil)-3-(2-feniletil)-
2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona

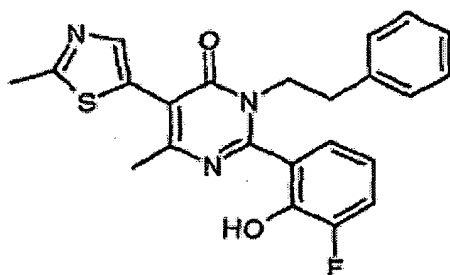
O composto título foi preparado seguindo o mesmo
procedimento que o do Exemplo 207a, substituindo o ácido 5-
10 metiltiofenoborônico pelo ácido 4-metiltiofenoborônico: CLEM
(m/z): 493,2 (M+H).

b. 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(4-metil-2-tie-
nil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

O composto título foi preparado seguindo o mesmo
15 procedimento que o do Exemplo 206e, substituindo 6-metil-5-
(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)
óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona com 6-metil-5-(4-metil-2-
tienil)-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-
pirimidinona: CLEM (m/z): 403,2 (M+H).

20 Exemplo 213

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-
5-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(2-feniletil)-4(3H)-
pirimidinona



a. 2-metil-5-(tributilestanil)-1,3-tiazol

5 Numa solução de 2-metil-1,3-tiazol (5 g, 0,05 mols) em éter dietílico seco (60 mL) a -78°C foi adicionado 1,6 M de n-butil-lítio (31,51 mL) em hexanos. Durante a agitação por 1 h a -78°C , cloreto de n-tributilestanho (16,32 mL, 0,061 mols) foi adicionado e o banho de gelo seco foi removido. A reação foi lentamente deixada aquecer até a TA de um dia para o outro. A mistura reacional foi filtrada e concentrada e o resíduo bruto foi purificado por

10 destilação. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0,92 (t, $J = 7,8$ Hz, 9H), 1,10-1,13 (m, 6H), 1,29-1,38 (m, 6H), 1,52-1,60 (m, 6H), 2,77 (s, 3H), 7,58 (d, $J = 6,57$ Hz, 1H).

b. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

15 Numa solução contendo 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona (0,2 g, 4,10 mmol, Exemplo 11) num tubo fechado em dioxano desoxigenado foi adicionado $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (0,021 g, 0,41 mmol), fluoreto de céσιο (0,14 g, 8,90 mmol) e 2-metil-

20 5-(tributilestanil)-1,3-tiazol (0,47 mL, 12,2 mmol) foi adicionado seqüencialmente. A reação foi fechada e aquecida até 100°C por 16 h e concentrada. O resíduo bruto foi filtrado e concentrado. O material bruto foi purificado por

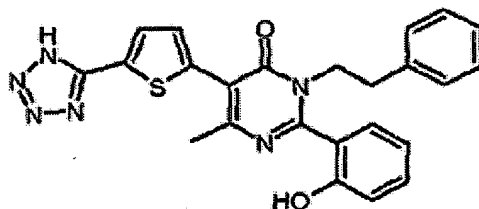
cromatografia em sílica gel (Biotage, 0 a 50% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto desejado (0,148 g) com 71% de rendimento.

c. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

5 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona
(0,148 g, 0,29 mmol) foi colocada num frasco de fundo redondo equipado com uma barra de agitação. A isso foi adicionado
10 HBr em ácido acético (5 mL) e agitado até que o material de partida fosse todo consumido. A reação foi interrompida com NaHCO₃ saturado e extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por HPLC para
15 produzir o composto título (0,067 g) com 55% de rendimento.
EM (m/z): 422,2 [M+H]⁺.

Exemplo 214

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-[5-(1H-tetrazol-5-il)-2-tienil]-4(3H)-
20 pirimidinona



a. 6-metil-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-5-[5-(1H-tetrazol-5-il)-2-tienil]-4(3H)-pirimidinona

Cloreto de amônio (0,024 g, 0,449 mmol) e azida de sódio (0,029 g, 0,446 mmol) foram adicionados a 5-(4-metil-

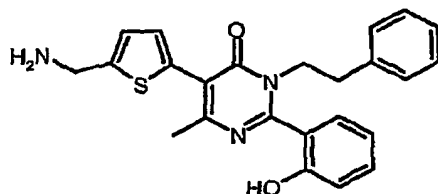
6-oxo-1-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-1,6-diidro-5-pirimidinil)-2-tiofenocarbonitrila (0,215 g, 0,427 mmol) em DMF (1,0 mL) e aquecido a 80°C por 4 dias. A reação foi esfriada até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila e lavada com HCl 0,5 N e salmoura. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer 0,210 g (90%) do composto título. CLEM (m/z): 547,2 (M+H).

b. 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-[5-(1H-tetrazol-5-il)-2-tienil]-4(3H)-pirimidinona

10 O composto título foi preparado seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 206e, substituindo 6-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona com 6-metil-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-5-[5-(1H-tetrazol-5-il)-2-tienil]-4(3H)-pirimidinona: CLEM (m/z): 457,0 (M+H).

Exemplo 215

Preparação de 5-[5-(aminometil)-2-tienil]-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

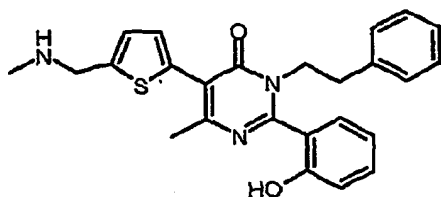


20 5-(4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-1,6-diidro-5-pirimidinil)-2-tiofenocarbonitrila (0,630 g, 1,25 mmol) do Exemplo 213 em metanol (15 mL) foi purgada sob H₂ (balão de pressão) por 3 dias. A reação foi filtrada através de um frite de filtro tampado com Celite, lavada com CH₃OH e CH₂Cl₂ e concentrada. A cromatografia em

coluna (0 a 9% de CH₃OH:CH₂Cl₂) produziu 0,123 g (24%) do composto título. CLEM (m/z): 418,0 (M+H).

Exemplo 216

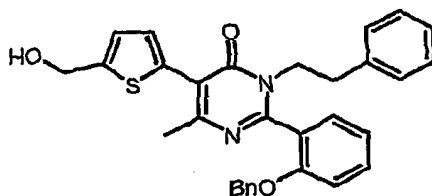
Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-{5-[(metilamino)metil]-2-tienil}-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



Uma solução de 5-[5-(aminometil)-2-tienil]-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona (0,055 g, 0,132 mmol) do Exemplo 215 em metanol (1,4 mL) sob N₂ foi esfriado até 0°C. Formaldeído (37% aquoso, 0,18 mL, 2,22 mmol) e cianoboroidreto de sódio (0,032 g, 0,509 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada a 0°C por 5 min e, a seguir, aquecida até a temperatura ambiente por 5 dias. A mistura reacional foi diluída com H₂O e extraída duas vezes com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. Cromatografia em coluna (0 a 8% de CH₃OH:CH₂Cl₂) forneceu 0,023 g (40%) do composto título: CLEM (m/z): 432,2 (M+H).

Exemplo 217

Preparação de 5-[5-(hidroximetil)-2-tienil]-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



a. ácido 5-(4-metil-6-oxo-1-(2-feniletíl)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-1,6-diidro-5-pirimidinil)-2-tiofenocarboxílico

Hidróxido de sódio (10%, 21 mL) foi adicionado a
 5 5-(4-metil-6-oxo-1-(2-feniletíl)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-
 -1,6-diidro-5-pirimidinil)-2-tiofenocarbonitrila (0,813 g,
 1,62 mmol) em etanol (25 mL) e a reação foi aquecida em
 refluxo por 3,5 h. A reação foi esfriada e acidificada até
 pH ~ 3 com HCl 6 N. A camada aquosa foi lavada com salmoura,
 10 seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O composto título
 foi isolado com 99% de rendimento (0,840 g) e levado para o
 próximo passo sem purificação adicional: CLEM (m/z): 523,0
 (M+H).

b. 5-[5-(hidroximetil)-2-tienil]-6-metil-3-(2-feniletíl)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona

Ácido sulfúrico (0,22 mL) foi adicionado ao ácido
 5-(4-metil-6-oxo-1-(2-feniletíl)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-
 -1,6-diidro-5-pirimidinil)-2-tiofenocarboxílico (0,250 g,
 0,479 mmol) em etanol (23 mL) sob N₂ e aquecido até o
 20 refluxo por 40h. A reação foi concentrada *in vacuo* no
 esfriamento. O resíduo foi diluído com NaHCO₃ sat. e extraído
 duas vezes com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram
 lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄, filtradas e
 concentradas. O produto bruto foi, a seguir, dissolvido em

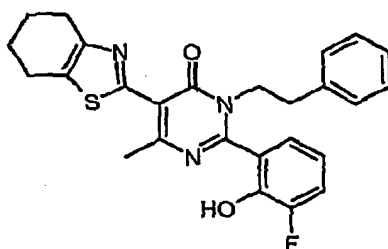
CH₂Cl₂ sob N₂ e esfriado até 0°C. DIBAL (1,0 M em tolueno, 1,9 mL, 1,91 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada a 0°C por 1,5 h antes do aquecimento até a temperatura ambiente por 3 dias. Acetona (3 mL), H₂O (6 mL) e solução de sal de Rochelle (12 mL) foram adicionados e a reação foi agitada por 1 h. A mistura reacional foi, a seguir, extraída quatro vezes com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. Cromatografia em coluna (0 a 10% de CH₃OH:CH₂Cl₂) forneceu 0,111 g (46% em dois passos) do composto título. CLEM (m/z): 509,2 (M+H).

c. 5-[5-(hidroximetil)-2-tienil]-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletal)-4(3H)-pirimidinona

O composto título foi preparado seguindo o mesmo procedimento que o do Exemplo 206e, substituindo 6-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(2-feniletal)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona com 5-[5-(hidroximetil)-2-tienil]-6-metil-3-(2-feniletal)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona: CLEM (m/z): 419,2 (M+H).

20 Exemplo 218

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-fenil-etil)-5-(4,5,6,7-tetraidro-1-benzotien-2-il)-4(3H)-pirimidinona



a. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(4,5,6,7-tetraidro-1,3-benzotiazol-2-il)-4(3H)-pirimidinona

Um solução de 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (0,5 g, 1,02 mmol) do Exemplo 11, 2-bromo-4,5,6,7-tetraidro-1,3-benzotiazol (0,22 g, 1,02 mmol), hexametildiestanano (0,21 mL, 1,02 mmol), Pd(tBu₃P)₂ (0,052 g, 0,102 mmol) em dioxano foi degaseificada por 10 min e, a seguir, aquecida por 48 h a 90°C num tubo fechado. A mistura reacional foi filtrada através de um leito de celite e concentrada e o produto bruto foi purificado em coluna de sílica gel flash (0 a 40% de EtOAc/hexanos) para produzir o produto (0,1 g, EM (ES) m/e 551 [M+H]⁺ juntamente com um produto secundário, 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(trimetilestananil)-4(3H)-pirimidinona (0,15 g) EM (ES) m/e 578 [M+H]⁺.

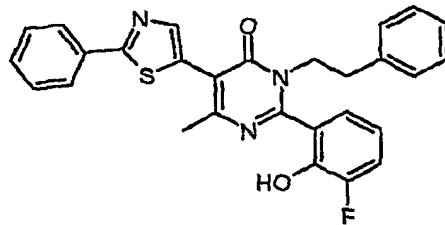
b. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(4,5,6,7-tetraidro-1,3-benzotiazol-2-il)-4(3H)-pirimidinona

Uma solução de 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(4,5,6,7-tetraidro-1,3-benzotiazol-2-il)-4(3H)-pirimidinona (0,1 g, 0,181 mmol) em HBr (48% em ácido acético; 0,7 mL, 3,62 mmol) foi agitada em temperatura ambiente por 3 h e HBr adicional (0,5 mL) foi adicionado. Depois de todo o material de partida ter sido consumido, a mistura reacional foi diluída com DCM e lavada com NaHCO₃ sat. As camadas orgânicas foram secas em sulfato

de sódio, filtradas, concentradas e purificadas pelo sistema de purificação Biotage para produzir o composto título como um sólido branco (61 mg) com 73% de rendimento: EM (ES) m/e 462,2 [M+H]⁺.

5 Exemplo 219

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)-4(3H)-pirimidinona



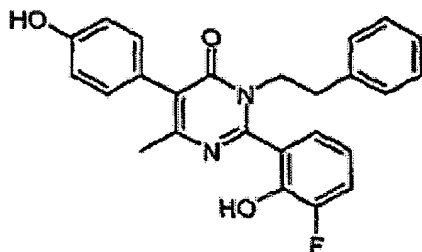
10 a. 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)-4(3H)-pirimidinona:

 Numa solução contendo 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(trimetilestananil)-4(3H)-pirimidinona (0,15 g, 0,26 mmol) um subproduto do exemplo 218, passo a e 5-bromo-2-fenil-1,3-tiazol (0,063 g, 0,26 mmol) em dioxano desoxigenado foi adicionado Pd(tBu₃P)₂ (0,013 g, 0,026 mol) e fluoreto de céσιο (0,087 g, 0,572 mmol) e submetido a refluxo de um dia para o outro. O resíduo bruto é filtrado através de um leito de celite e diluído com diclorometano e lavado com fluoreto de potássio aquoso saturado, água e salmoura. A camada orgânica foi separada, seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado por HPLC em fase reversa (sem TFA) para

produzir o produto desejado (0,03 g). A subsequente desproteção usando HBr conforme detalhado no Exemplo 1 forneceu o produto (0,013 g) com 52% de rendimento. EM (m/z): 484,2 [M+H]⁺.

5 Exemplo 220

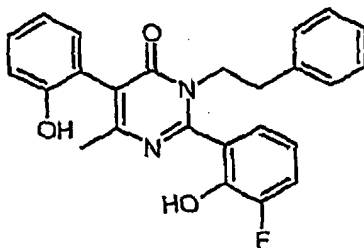
Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-5-(4-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado pela desproteção do BBr₃ do Exemplo 75 conforme anteriormente detalhado. EM (m/z): 417 [M+H]⁺.

10 Exemplo 221

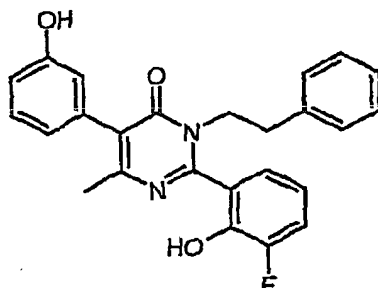
Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-5-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado pela desproteção do BBr₃ do Exemplo 94 conforme anteriormente detalhado. EM (m/z): 417 [M+H]⁺.

15 Exemplo 222

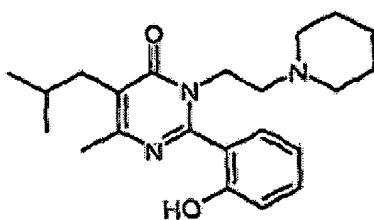
Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-5-(3-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado pela desproteção do BBr₃ do Exemplo 95 conforme anteriormente detalhado. EM
5 (m/z): 417 [M+H]⁺.

Exemplo 223

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-[2-(1-piperidinil)etil]-4(3H)-pirimidinona



a. 2-acetil-4-metil-N-[2-(1-piperidinil)etil]
10 pentanamida

Numa solução de 2-acetil-4-metil-4-pentanoato de metila (2,0 g, 0,012 mol) em dimetoxietano foi adicionado [2-(1-piperidinil)etil]amina (0,83 mL, 5,81 mmol). Essa mistura foi aquecida num microondas a 180°C por 20 minutos,
15 depois do que ela foi concentrada e purificado por

cromatografia em coluna flash (0 a 100% de EtOAc/hexanos) para fornecer 1,1 g do produto.

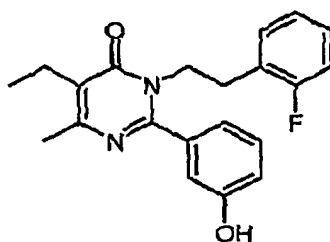
b. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

5 Numa solução de 2-acetil-4-metil-N-[2-(1-piperidinil)etil]pentanamida (1,1 g, 4,10 mmol) e salicilamida (1,12 g, 8,2 mmol) e $Ti(O-i-Pr)_4$ (18 mL, 49,2 mmol). Essa mistura foi aquecida até o refluxo por 48 horas, depois do que ela foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O

10 resíduo foi diluído com CH_2Cl_2 w lavado com HCl 6 N. A camada orgânica foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (0 a 100% de EtOAc/hexanos) para fornecer o composto título (0,193 g). EM (EI) 370 (M+H)⁺.

15 Exemplo 224

Preparação de 5-etil-3-[2-(2-fluorfenil)etil]-2-(3-hidroxifenil)-6-metil-4(3H)-pirimidinona

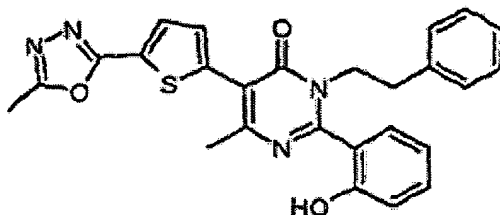


O composto título foi preparado seguindo os procedimentos esboçados no exemplo 1, exceto pela

20 substituição de 2-etil-N-[2-(2-fluorfenil)etil]-3-oxobutanamida por 2-acetil-4-metil-N-(2-feniletil)pentanamida e 3-metoxibenzamida por 2-flúor-3-metoxibenzamida. EM (m/z): 353 [M+H]⁺.

Exemplo 225

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-tienil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



5 a. 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-5-[5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-tienil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

Uma solução de 5-bromo-6-metil-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona (0,3 g, 0,63 mmol, Exemplo 20), 2-(5-bromo-2-tienil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (0,155 g, 0,63 mmol), hexametildiestanano (0,13 mL, 0,63 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,073 g, 0,063 mmol) em dioxano foi degaseificada por 10 min e, a seguir, aquecida a 90°C por 16 h.

15 A mistura reacional foi concentrada e o produto bruto foi purificado em coluna de sílica gel flash (EtOAc/hexanos) para fornecer o produto desejado (0,03 g) de rendimento. EM (ES) m/e 561 [M+H]⁺.

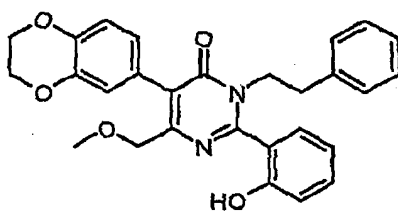
20 b. 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-tienil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-5-[5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-tienil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pi-

rimidinona (0,03 g, 0,053 mmol) foi ressuspensa em ácido acético glacial (10 mL). A isso foi adicionado Pd/C 10%. Essa mistura foi colocada sob atmosfera de hidrogênio a 43 psi (2.964 Pa) e agitada por 16 h. A mistura reacional foi
 5 filtrada através de um leito de Celite e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel para produzir o produto desejado. EM (ES) m/e 471 [M+H]⁺.

Exemplo 226

Preparação de 5-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)-
 10 2-(2-hidroxifenil)-6-[(metilóxi)metil]-3-(2-feniletil)-
4(3H)-pirimidinona



a. 5-bromo-6-[(metilóxi)metil]-3-(2-feniletil)-
2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona

5-bromo-6-[(metilóxi)metil]-3-(2-feniletil)-2-{2-
 15 [(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona (12,0 g, 0,028 mols) do Exemplo 38 foi ressuspensa em ácido acético glacial (200 mL). A isso foi adicionado bromo (1,4 mL, 0,028 mols) gota a gota por uma seringa. A reação foi agitada por 16 h. Acetato de etila foi adicionado e ácido acético foi lavado
 20 com carbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi depois lavada com salmoura e seca (MgSO₄). O sólido foi removido por filtração e a camada orgânica foi concentrada.

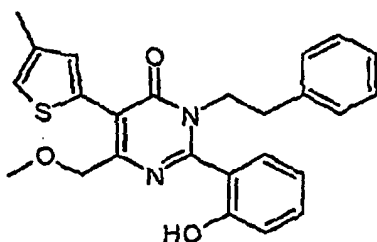
O produto bruto foi triturado com hexanos para obter o produto desejado (2,05 g). EM (e/z): 507 [M+H]⁺.

b. 5-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-(metilóxi)metil]-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4
5 (3H)-pirimidinona

Numa solução de 5-bromo-6-[(metilóxi)metil]-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona (0,505 g, 0,001 mols) em dioxano (6 mL) foi adicionado ácido 1,4-benzodioxano-6-borônico (0,36 g, 0,002 mmols) dissolvido
10 numa mistura de solventes de 1 mL de etanol em 0,5 mL de carbonato de sódio aquoso (0,21 g, 0,002 mols) num recipiente de microondas. Pd(PPh₃)₄ (0,17 g, 0,15 mmol) foi adicionado a isso e irradiado até 150°C por 3000 segundos. A mistura reacional foi filtrada através de um filtro de
15 seringa (Acrodisc CR25mm com 0,2 μm de membrana PTFE). O filtrado foi diluído com EtOAc e lavado com salmoura, separado, seco em sulfato de sódio, filtrado, concentrado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (30% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto
20 desejado (0,3 g). EM (m/z): 563 [M+H]⁺. A subsequente desproteção com HBr em ácido acético conforme anteriormente detalhado produziu o composto título. EM (m/z): 473 [M+H]⁺.

Exemplo 227

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-[(metilóxi)metil]-5-(4-metil-2-tienil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-
25 pirimidinona

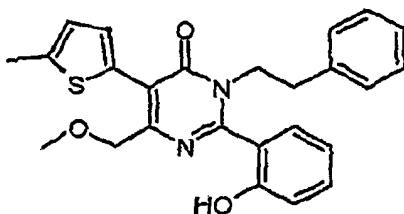


O composto título foi preparado seguindo os procedimentos esboçados no exemplo 225, exceto pela substituição do ácido (4-metil-2-tienil)borônico por 1,4-benzodioxano-6-borônico. EM (m/z): 433 [M+H]⁺.

5

Exemplo 228

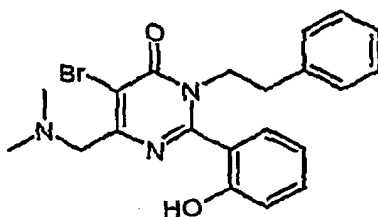
Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-[(metilóxi)metil]-5-(5-metil-2-tienil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado seguindo os procedimentos esboçados no exemplo 226, exceto pela substituição de ácido (5-metil-2-tienil)borônico por ácido 1,4-benzodioxano-6-borônico. ES (m/z): 433 [M+H]⁺.

Exemplo 229

15 Preparação de 5-bromo-6-[(dimetilamino)metil]-2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



a. 5-bromo-2-(2-hidroxifenil)-6-[(metilóxi)metil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

O composto título foi preparado na desproteção do exemplo 226a, usando BBr₃ conforme detalhado anteriormente.

5 b. 5-bromo-6-(bromometil)-2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

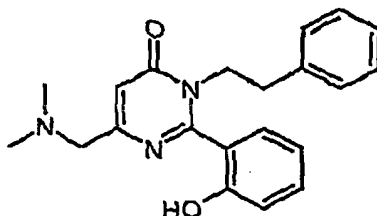
10 Numa solução gelada de 5-bromo-2-(2-hidroxifenil)-6-[(metilóxi)metil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (1,46 g, 0,0036 mol) e BBr₄ (1,52 g, 0,0046 mol) em DCM (30 mL) foi adicionada trifetilfosfina (1,43 g, 0,0054 mol). A reação foi agitada de um dia para o outro enquanto foi lentamente aquecida até a TA. A mistura reacional foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (30% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto
15 desejado (0,9 g) com 56% de rendimento.

c. 5-bromo-6-[(dimetilamino)metil]-2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

20 Numa solução de 5-bromo-6-(bromometil)-2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (0,232 g, 0,51 mmol) e cloridrato de N,N-dimetilamina (0,203 g, 0,0025 mol) em 10 mL de DMF foi adicionado carbonato de cézio (0,98 g, 0,003 mol) e agitado em TA por 16 h. A reação foi concentrada e diluída com água e extraída com DCM. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO₄) e concen-
25 trada. O resíduo bruto foi triturado com misturas de hexanos/éter para produzir o composto título (0,09 g) com 42% de rendimento. EM (m/z): 428 [M+H]⁺.

Exemplo 230

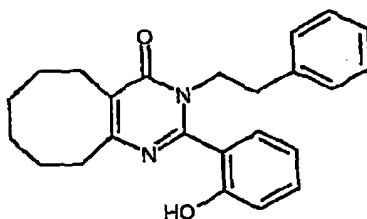
Preparação de 6-[(dimetilamino)metil]-2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado na hidrogenólise catalítica do exemplo 229. EM (m/z): 350 [M+H]⁺.

5 Exemplo 231

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletil)-5,6,7,8,9,10-hexaidrocicloocta[d]pirimidin-4(3H)-ona



a. 2-(metilóxi)benzenocarboximidamida

10 Numa solução fria de éter anidro foi introduzido sob argônio LiHMDS (150 mL, 150 mmol) e agitada por 5 min. 2-metoxibenzonitrila (8 g, 60 mmol) foi, a seguir, adicionada e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 dias. Quando todo o material de partida é consumido, a mistura reacional foi concentrada e 200 mL de HCl 1 N frio
15 foi adicionado e agitado por mais 0,5 h. A camada aquosa foi extraída com éter dietílico, a seguir o pH da camada aquosa foi ajustado para 13 pela adição de NaOH 6 N. A base livre da 2-(metilóxi)benzenocarboximidamida foi extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas
20 em Na₂SO₄ e concentradas para produzir o produto bruto (9,4

g) o qual foi carregado para o próximo passo sem purificação.

b. 2-[2-(metilóxi)fenil]-5,6,7,8,9,10-hexaidro-ciclocta[d]pirimidin-4(1H)-ona

5 Numa solução de 2-(metilóxi)benzenocarboximidamida (3,78 g, 0,025 mol) em 250 mL de mistura de solvente de MeOH/dioxano (1/1) foi adicionado NaOMe (2,72 g) e agitada por 15 min. 2-oxo-1-cicloctanocarboxilato de etila (5,0 g, 0,025 mol) foi introduzido e a mistura reacional foi
10 aquecido até o refluxo por 16 h. No completamento a mistura reacional foi concentrada, diluída com diclorometano e adicionado HCl diluído. A camada de diclorometano foi separada e lavada com salmoura, seca em Na₂SO₄. Na filtração e na concentração, o produto bruto foi purificado por FCC
15 (30% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto (3,81 g) com 53% de rendimento.

c. 2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-5,6,7,8,9,10-hexaidrociclocta[d]pirimidin-4(3H)-ona

20 Numa solução de 2-[2-(metilóxi)fenil]-5,6,7,8,9,10-hexaidrociclocta[d]pirimidin-4(1H)-ona (1,95 g, 6,86 mmol) em DMF seco foi adicionado LiH (0,11 g, 13,7 mmol) e brometo de lítio (1,79 g, 20,6 mmol) e agitado por 10 min em temperatura ambiente. A seguir (2-bromoetil)benzeno (6,35 g, 34,3 mmol) foi adicionado e agitado de um dia para o outro.
25 A mistura reacional foi interrompida pela adição de gelo e de HCl 6 N. Essa mistura foi extraída com EtOAc e a camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso, salmoura e seca em Na₂SO₄. O sulfato de sódio foi filtrado e concentrado. O

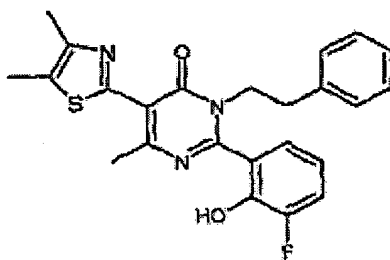
produto bruto é purificado por FCC (30% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto (1,60 g) com 60% de rendimento.

d. 2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletíl)-5,6,7,8,9,10-hexaidrociclocta[d]pirimidin-4(3H)-ona

2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-5,6,7,8,9,10-hexaidrociclocta[d]pirimidin-4(3H)-ona (1,60 g, 4,12 mmol) em 10 mL de diclorometano foi esfriada até 0°C. Solução de diclorometano 1 M de BBr₃ (21 mL, 20,6 mmol) foi a seguir adicionado e a mistura reacional foi deixada aquecer até a TA enquanto a agitação continuou por 12 h. A mistura reacional foi, a seguir, diluída com diclorometano e NaHCO₃ aquoso foi, então, adicionado. A camada orgânica foi separada e lavada com H₂O, salmoura e seca em Na₂SO₄. Filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (Biotage, 0 a 20% de acetato de etila/hexano) para produzir o composto puro (1,43 g) com 93% de rendimento. EM (m/z): 375,4 [M+H]⁺.

Exemplo 232

20 Preparação de 5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

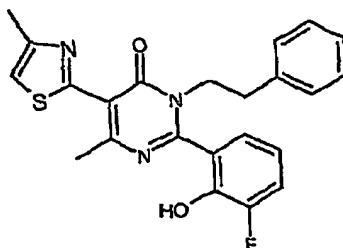


O composto título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 97, exceto pela substituição de 4,5-dimetil-2-(tributilestananil)-1,3-tiazol por 2-(tributilestananil)-1,3-tiazol. EM (m/z): 436,2 [M+H]⁺.

5

Exemplo 233

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



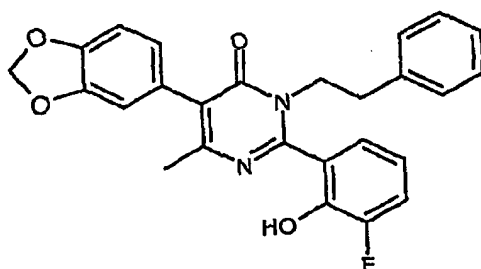
O composto título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 97, exceto pela substituição de 4-metil-2-(tributilestananil)-1,3-tiazol por 2-(tributilestananil)-1,3-tiazol. EM (m/z): 422,0 [M+H]⁺.

10

Exemplo 234

Preparação de 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

15

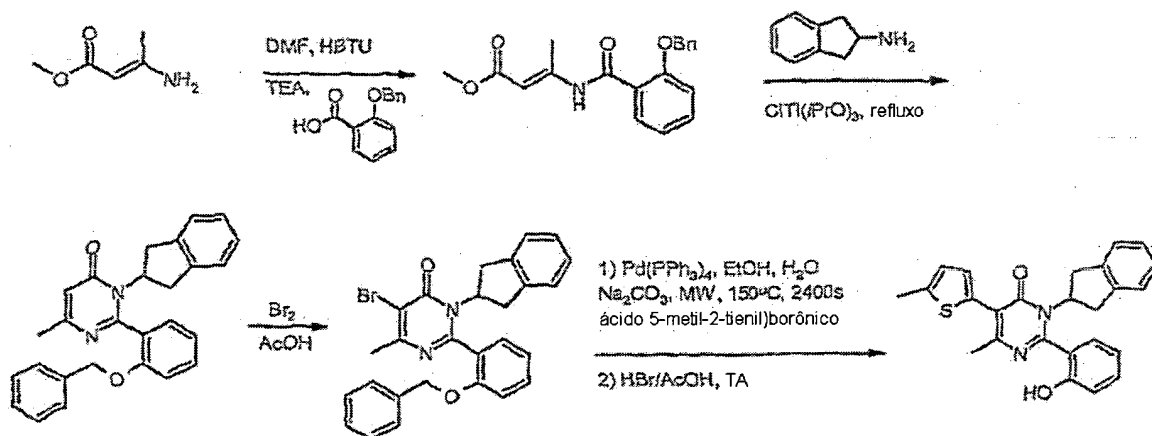


O composto título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 74, exceto pela substituição de

ácido 3,4-metilenodioxifenilborônico pelo ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborônico. EM (m/z): 445,0 [M+H]⁺.

Exemplo 235

Preparação de 3-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-4(3H)-pirimidinona



a. (2Z)-3-[[2-[(fenilmetil)óxi]fenil]carbonil]amino]-2-butenato de metila

10 Numa solução de ácido 2-[(fenilmetil)óxi]benzóico (11,88 g, 0,052 mol) em 1,2-DCE foi adicionado HATU (20,64 g, 0,054 mol) e TEA (6,66 mL, 0,043 mol). A mistura reacional foi agitada por 1 h. Nesse momento, (2Z)-3-amino-2-butenato de metila (5,0 g, 0,043 mol) foi adicionado seguido por outra porção de TEA (6,66 mL, 0,043 mol). A
15 reação foi aquecida até o refluxo por 16 h. A mistura reacional foi esfriada e diluída com EtOAc e lavada sucessivamente com HCl 1 N, NaHCO₃ 5% e salmoura. Seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por um sistema de purificação Biotage (0 a
20 50% de acetato de etila/hexano) para produzir o composto

título como dois isômeros geométricos numa proporção de 1:6,87 (6,63 g, 47%).

b. 5-bromo-3-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)-6-metil-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona

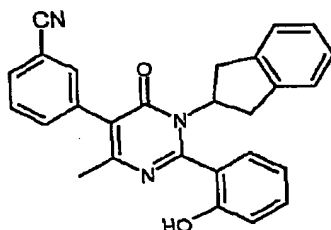
5 Em 2,3-diidro-1H-inden-2-amina (6,66 g, 0,05 mol) em tolueno foi adicionado clorotriisopropoxititânio (13,03 g, 0,05 mol) e agitada por 30 min. (2E)-3-[(2-[(fenilmetil)óxi]fenil)carbonil)amino]-2-butenato de metila (3,25 g, 0,01 mol) foi adicionado e a reação foi aquecida até o
10 refluxo. No completamento a reação foi concentrada *in vacuo*, a seguir diluída com EtOAc, lavada com HCl 1 N, (NH₄)₂CO₃ sat. e salmoura. A camada de EtOAc foi seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (0 a 50% de EtOAc/hexano) para produzir o
15 produto (1,27 g) com 31% de rendimento. A bromação subsequente, conforme detalhado anteriormente, produziu o composto título.

c. 3-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-4(3H)-pirimidinona

20 O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos do Exemplo 74, exceto pela substituição de 5-bromo-3-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)-6-metil-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona por 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona e do ácido 5-metiltiofeno-2-borônico pelo ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborônico. Desbenzilação usando HBr em ácido acético conforme detalhado anteriormente produziu o
25 produto. EM (m/z): 415,2 [M+H]⁺.

Exemplo 236

Preparação de 3-[1-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)-2-(2-hidroxi-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-5-pirimidinil]benzonitrila

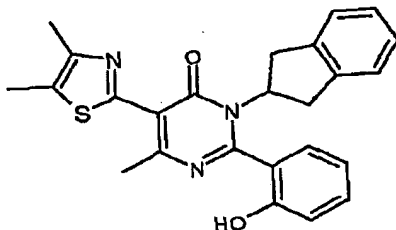


- 5 O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos do Exemplo 235, exceto pela substituição do ácido 3-cianofenilborônico pelo ácido 5-metiltiofeno-2-borônico. A subsequente hidrogenólise catalítica produziu o composto título. EM (m/z): 420,2 [M+H]⁺.

10

Exemplo 237

Preparação de 3-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)-5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-4(3H)-pirimidinona

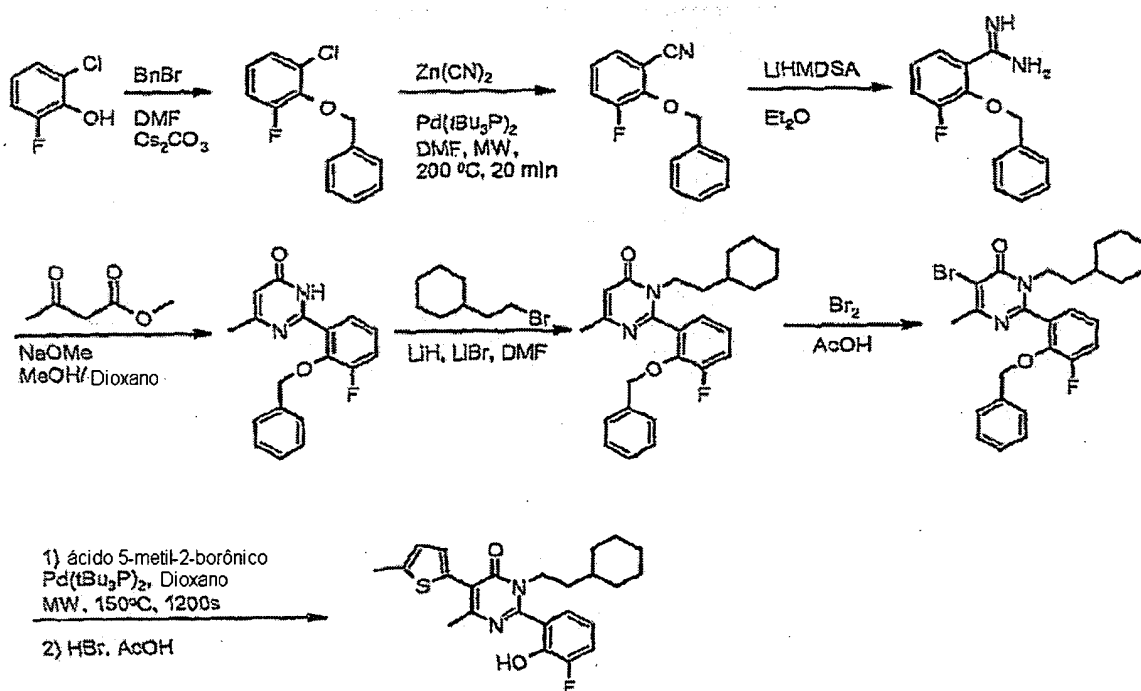


- 15 Numa solução de 5-bromo-2-(3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona (0,20 g, 0,41 mmol) do Exemplo 234b em dioxano foi adicionado

fluoreto de céσιο (0,137 g, 0,89 mmol). Depois de 10 min de desoxigenação, bis(tri-*t*-fosfino)paládio (0,021 g, 0,041 mmol) e 4,5-dimetil-2-(tributilestananil)-1,3-tiazol (0,197 g, 0,49 mmol) foram adicionados. A mistura num frasco
 5 fechado foi aquecida até 100°C de um dia para o outro. A mistura reacional foi filtrada através de celite e diluída com acetato de etila. O filtrado foi lavado com 10% p/v de fluoreto de potássio, separado, seco em sulfato de sódio, filtrado, concentrado *in vacuo* e o resíduo foi purificado
 10 por cromatografia flash para produzir o produto desejado (0,152 g, 71% de rendimento). A desproteção por HBr produziu o composto título (0,039 g). EM (m/z): 430,2 [M+H]⁺.

Exemplo 238

15 Preparação de 3-(2-cicloexiletil)-2-(3-flúor-2-hidroxi-fenil)-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-4(3H)-pirimidinona



a. 3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]benzenocarboximida-
midamida

O composto título é preparado seguindo o procedimento esboçado no exemplo 35, exceto pela substituição de brometo de benzila por iodeto de metila.

b. 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-4(1H)-pirimidinona

NaOMe (8,52 g, 0,158 mol) foi adicionado numa solução a 0°C de 3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]benzenocarboximida-
midamida (17,51 g, 0,072 mol) e acetoacetato de metila (9,99 g, 0,086 mol) em mistura de metanol e 1,4-dioxano. A mistura resultante foi submetida a refluxo de um dia para o outro.

Os solventes foram removidos e o resíduo foi diluído com H₂O e suprimido com NH₄Cl. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com diclorometano 3 vezes. As porções orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e purificadas por cromatografia em coluna flash para produzir 19,37 g do produto com 87% de rendimento.

c. 3-(2-cicloexiletil)-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-4(3H)-pirimidinona

Numa solução de 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-4(1H)-pirimidinona (5,0 g, 16,12 mmol) em DMF foram adicionados hidreto de lítio (0,384 g, 48,30 mmol), brometo de lítio (4,20 g, 48,3 mmol) e brometo de 2-cicloexiletila (15,4 g, 80,6 mmol). Durante a agitação de um dia para o outro em temperatura ambiente, a reação foi interrompida com cloreto de amônio saturado, extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram

lavadas com salmoura, secas em sulfato de sódio, filtradas, concentradas *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (0 a 30% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto desejado (2,46 g, 36%).

5 d. 5-bromo-3-(2-cicloexiletil)-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-4(3H)-pirimidinona

3-(2-cicloexiletil)-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-4(3H)-pirimidinona (2,46 g, 5,85 mmol) foi ressuspenso em ácido acético glacial (60 mL). A isso foi
10 adicionado bromo (0,40 mL, 7,78 mmol) gota a gota por uma seringa. A reação foi agitada por 16 h. Acetato de etila foi adicionado e ácido acético foi lavado com bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi ainda lavada com
15 solução saturada de hidrogenossulfito de sódio/metabis-sulfito de sódio e seca em sulfato de sódio. O sulfato de sódio foi removido por filtração e a camada orgânica foi concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (Biotage) usando misturas de acetato de etila e hexano (10 a 50%) para obter o produto desejado
20 (2,72 g) co 93% de rendimento.

e. 3-(2-cicloexiletil)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-4(3H)-pirimidinona

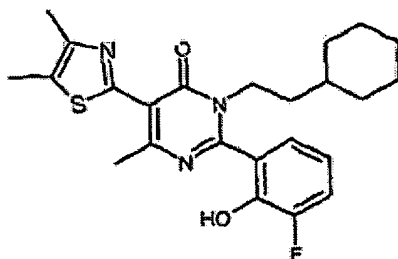
Numa solução de 5-bromo-3-(2-cicloexiletil)-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-4(3H)-pirimidinona
25 (0,462 g, 0,92 mmol) em dioxano foi adicionado ácido 5-metiltiofenoborônico (0,263 g, 1,85 mmol) num recipiente reacional de microondas e irradiado a 150°C por 2400 segundos. A mistura reacional foi filtrada através de um

filtro de seringa (Acrodisc CR25mm com 0,2 μ m de membrana PTFE). O filtrado foi diluído com EtOAC e lavado cm salmoura, separado, seco em sulfato de sódio, filtrado, concentrado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por
 5 cromatografia em sílica gel (Biotage, 20% de acetato de etila/hexano) para fornecer o produto desejado. A subsequente desbenzilação usando ácido bromídrico em ácido acético conforme detalhado anteriormente produziu o composto título. EM (m/z); 427,2 [M+H]⁺.

10

Exemplo 239

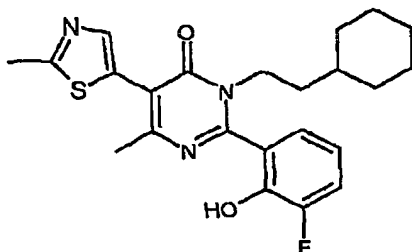
Preparação de 3-(2-cicloexiletil)-5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado de acordo com os
 15 procedimentos do Exemplo 97, exceto pela substituição de 5-bromo-3-(2-cicloexiletil)-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-4(3H)-pirimidinona por 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona e 4,5-dimetil-2-(tributilestananil)-1,3-tiazol por
 20 2-(tributilestananil)-1,3-tiazol. A subsequente desbenzilação usando ácido bromídrico em ácido acético conforme detalhado anteriormente produziu o composto título. EM (m/z): 442,4 [M+H]⁺.

Exemplo 240

Preparação de 3-(2-cicloexiletil)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-4(3H)-pirimidinona

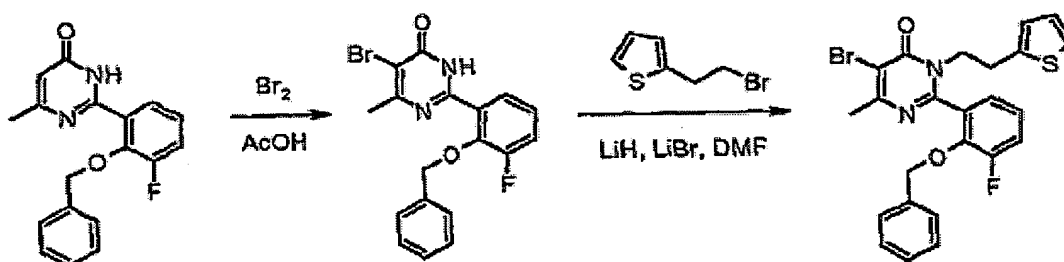


O composto título foi preparado de acordo com os
 5 procedimentos do Exemplo 97, exceto pela substituição de 2-metil-5-(tributilestanil)-1,3-tiazol por 2-(tributilestanil)-1,3-tiazol. A subsequente desbenzilação usando ácido bromídrico em ácido acético, conforme detalhado anteriormente, produziu o composto título. EM (m/z): 428,0 [M+H]⁺.

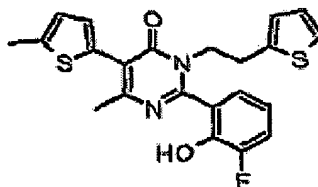
10

Exemplo 241

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona



1) ácido 5-metil-2-borônico
 Pd(tBu₃P)₂, Dioxano
 MW, 150°C, 1200s
 2) HBr, AcOH



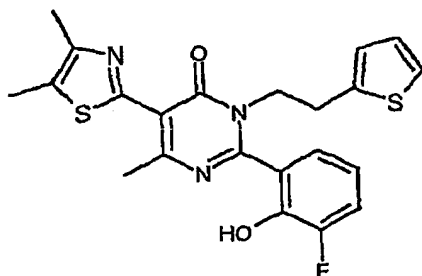
O composto título foi preparado de acordo com os
 procedimentos do Exemplo 238, exceto pela substituição de 2-

(2-bromoetil)tiofeno por 2-(2-bromoetil)cicloexano. A desbenzilação ocorreu durante a reação de acoplamento de Suzuki, eliminando adicionalmente a necessidade pelo passo de desproteção. EM (m/z): 427,0 [M+H]⁺.

5

Exemplo 242

Preparação de 5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona

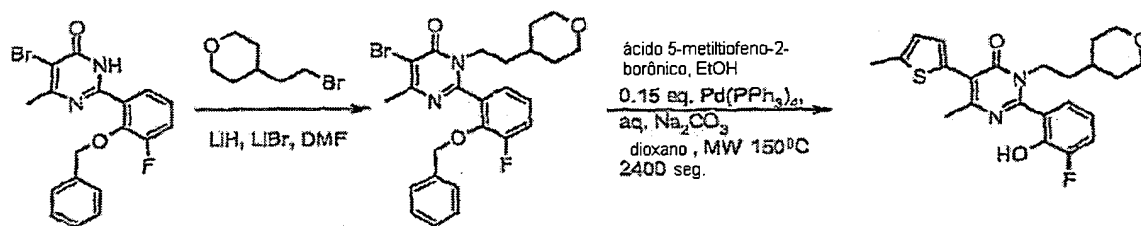


O composto título foi preparado de acordo com o
 10 procedimento do Exemplo 97, exceto pela substituição de 4,5-dimetil-2-(tributilestanil)-1,3-tiazol por 2-(tributilestanil)-1,3-tiazol e 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona por 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-
 15 (2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona. A subsequente desbenzilação usando hidrogenólise catalítica produziu o produto. EM (m/z): 442,2 [M+H]⁺.

Exemplo 243

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-3-[2-(tetraidro-2H-piran-4-il)etil]-4(3H)-pirimidinona

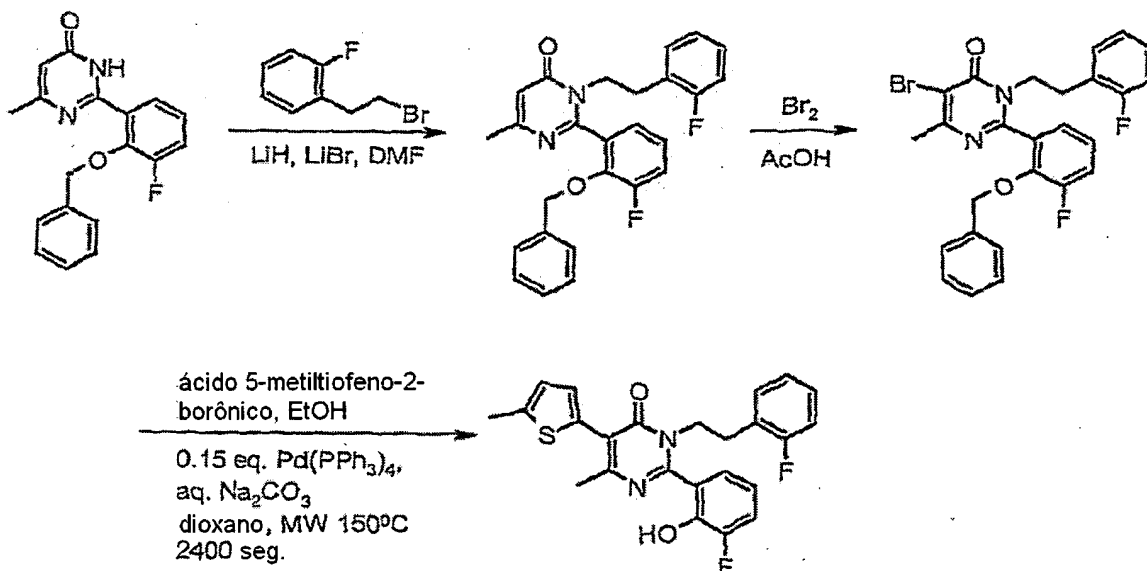
20



O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos do Exemplo 238, exceto pela substituição de 4-(2-bromoetil)tetraidro-2H-piran por 2-(2-bromoetil)cicloexano. A desbenzilação ocorreu durante a reação de acoplamento de Suzuki, eliminando adicionalmente a necessidade pelo passo de desproteção. EM (m/z): 429,0 [M+H]⁺.

Exemplo 244

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(2-fluorfenil)etil]-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-4(3H)-pirimidinona

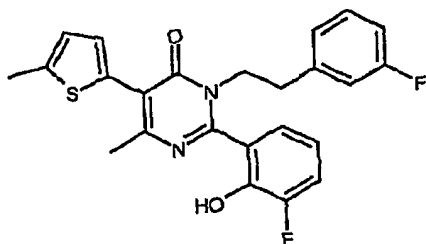


O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos do Exemplo 238, exceto pela substituição de 1-(2-bromoetil)-2-fluorbenzeno por 2-(2-bromoetil)cicloexano. A desbenzilação ocorreu durante a reação de acoplamento de

Suzuki, eliminando adicionalmente a necessidade pelo passo de desproteção. EM (m/z): 439,2 [M+H]⁺.

Exemplo 245

5 Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-4(3H)-pirimidinona

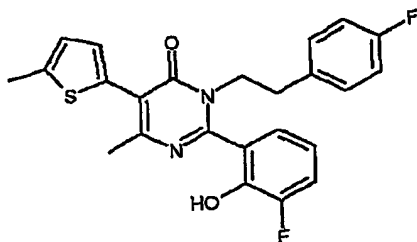


O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos do Exemplo 238, exceto pela substituição de 1-(2-bromoetil)-3-fluorbenzeno por 2-(2-bromoetil)cicloexano.

10 A desbenzilação ocorreu durante a reação de acoplamento de Suzuki, eliminando adicionalmente a necessidade pelo passo de desproteção. EM (m/z): 439,2 [M+H]⁺.

Exemplo 246

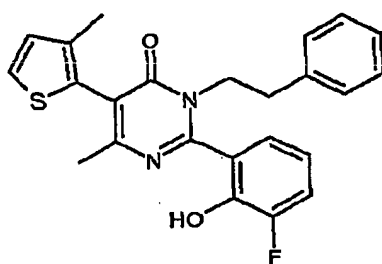
15 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(4-fluorfenil)etil]-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos do Exemplo 238, exceto pela substituição de 1-(2-bromoetil)-4-fluorbenzeno por 2-(2-bromoetil)cicloexano. A desbenzilação ocorreu durante a reação de acoplamento de Suzuki, eliminando adicionalmente a necessidade pelo passo de desproteção. EM (m/z): 439,2 [M+H]⁺.

Exemplo 247

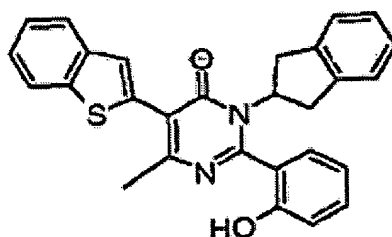
Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(3-metil-2-tienil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos do Exemplo 13, exceto pela substituição do ácido 3-metiltiofeno-2-borônico pelo ácido 6-quinolinilborônico. A subsequente desbenzilação usando ácido bromídrico em ácido acético produziu o composto título. EM (m/z): 421,2 [M+H]⁺.

Exemplo 248

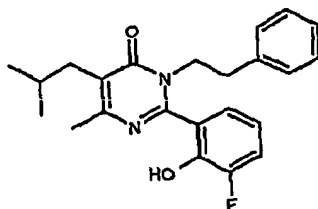
Preparação de 5-(1-benzotien-2-il)-3-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos do Exemplo 235, exceto pela substituição do ácido benzotiofeno-2-borônico pelo ácido 5-metiltiofeno-2-borônico. A subsequente hidrogenólise catalítica produziu o
5 composto título. EM (m/z): 451,2 [M+H]⁺.

Exemplo 249

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



a. 2-acetil-4-metilpentanoato

10 Numa suspensão de NaOMe (12,78 g, 0,24 mol) em metanol seco (430 mL) foi adicionado acetoacetato de metila (25 g, 0,22 mol) e agitado por 15 minutos e aquecido até refluxo brando. 1-bromo-2-metilpropano (29,5 g, 0,22 mol) adicionado em porções durante duas horas e o aquecimento
15 continuou de um dia para o outro. A reação foi concentrada e diluída com NH₄Cl e extraída com éter dietílico. A camada de éter foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (10% de EtOAc/hexanos) para fornecer 2 g (5%) do composto título.

20 b. 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-5-(2-metilpropil)-4(1H)-pirimidinona

a. Éter 2-cloro-6-fluorfenilfenilmetílico

Numa solução de metóxido de sódio (3,08 g) foi adicionado 3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]benzenocarboximidamida (3,95 g, 1,6 mmol). Essa mistura foi mantida em temperatura ambiente por 15 minutos, depois do que 2-acetil-4-metilpentanoato de metila (2,23 g, 13 mmol) foi adicionado. Essa mistura foi submetida a refluxo de um dia para o outro, depois do que ela foi esfriada em temperatura ambiente e suprimida com NH₄Cl. 2-cloro-6-fluorfenol (2,0 g, 13,6 mmol) foi dissolvido em 68 mL de DMF. A essa solução foi adicionado Cs₂CO₃ (6,67 g, 20,5 mmol) e brometo de benzila (1,78 mL, 15 mmol) seqüencialmente e agitado por 12 h. O resíduo da mistura reacional foi diluído com EtOAc e lavado com salmoura. (3 x 100 mL). A camada orgânica aquosa foi reextraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (30% de EtOAc/hexanos) para fornecer 0,9 g (19%) do composto título para produzir 2,97 g do produto com 92% de rendimento.

b. 2-{3-fluorflúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletal)-4(3H)-pirimidino-nabenzonitrila

Numa solução de 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-5-(2-metilpropil)-4(1H)-pirimidinona (0,9 g, 2,46 mmol) em DMF (25 mL) foi adicionado hidreto de lítio (0,039 g, 4,91 mmol) e brometo de lítio (0,64 g, 7,37 mmol). Essa mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos, depois do que brometo de fenetila (2,27 g, 12,3 mmol) foi adicionado. Essa mistura foi mantida em

temperatura ambiente por 12 horas, depois do que ela foi diluída com EtOAc, lavada com salmoura (3x s) e concentrada. Cromatografia em coluna do resíduo (25% de EtOAc/hexanos) produziu 0,323 g (28%) do composto título.

5 c. À solução de 1-benzilóxi-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)cloro-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

Ao fluorbenzeno (200 mg, solução a 0°C de 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-
10 (2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (0,323 g, 0,68 ,42 mmol) em 8 mL de DMF seco foi adicionado BBr₃ (2,0 mL de solução DCM 1 M, 2,06 mmol). Esse Zn(CN)₂ (110 mg, 0,93 mmol) e Pd(t-Bu₃P)₂ (86 mg, 0,08 mmol) e a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente de um dia para o outro, depois do
15 que metanol foi adicionado e a mistura concentrada. A cromatografia em coluna do resíduo (0 a 30% de EtOAc/hexanos) forneceu 0,22 g (85%) do composto título. EM (EI) 381,2 (M+H)⁺ colocado num reator de microondas (150°C, 20 min). A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada
20 com salmoura. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (0 a 20% de EtOAc/hexano) para produzir o produto desejado (0,8 g) com 83% de rendimento.

25 d. 3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]benzenocarboximida

3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]benzonitrila (3,88 g, 0,017 mol) foi adicionado numa solução a 0°C de LiHMDS (43 mL, 1 M em hexanos) em Et₂O anidro (34 mL) sob N₂. Depois de

aquecer até a temperatura ambiente, a mistura foi agitada por de três a quatro dias. A mistura reacional resultante foi esfriada até 0°C e interrompida pela adição de HCl 1 N. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída 2
5 vezes com Et₂O. A camada aquosa foi esfriada em banho de gelo, ajustada até pH 12 com NaOH 6 N e extraída 3 vezes com diclorometano. As porções orgânicas foram reunidas, secas em Na₂SO₄ e concentradas até um óleo marrom, o qual se solidificou até um sólido marrom sob vácuo (3,95 g, 95% de
10 rendimento).

e. 2-acetil-4-metilpentanoato

Numa suspensão de NaOMe (13,45 g, 0,237 mol) em metanol seco (430 mL) foi adicionado acetoacetato de metila (25 g, 0,215 mol) e agitada por 15 minutos e aquecida até um
15 refluxo brando. 1-bromo-2-metilpropano (29,5 g, 0,215 mol) foi adicionado em porções durante duas horas e o aquecimento continuou de um dia para o outro. A reação foi concentrada e diluída com NH₄Cl e extraída com éter dietílico. A camada etérea foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por
20 cromatografia em coluna flash (10% de EtOAc/hexanos) para fornecer 2,01 g do composto título.

f. 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-5-(2-metilpropil)-4(1H)-pirimidinona

Numa solução de 3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]
25 benzenocarboximidamida (3,95 g) em mistura de solvente de metanol e dioxano (108 mL/22 mL) a 0°C foi adicionado metóxido de sódio (3,08 g). Essa mistura foi agitada por 15 minutos, depois do que 2-acetil-4-metilpentanoato de metila

(2,23 g) foi adicionado. Essa mistura foi submetida ao refluxo de um dia para o outro, depois do que ela foi esfriada até a temperatura ambiente e suprimida com NH_4Cl . O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com salmoura. A

5 camada aquosa foi reextraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram secas, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (30% de EtOAc/hexanos) para fornecer 0,9 g (19%) do composto título.

g. 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-
10 5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

Numa solução de 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-5-(2-metilpropil)-4(1H)-pirimidinona (0,9 g, 2,46 mmol) em DMF (25 mL) foi adicionado hidreto de lítio (0,039 g, 4,91 mmol) e brometo de lítio (0,64 g, 7,37 mmol).

15 Essa mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos, depois do que brometo de fenetila (2,27 g, 12,3 mmol) foi adicionado. Essa mistura foi mantida em temperatura ambiente por 12 h, depois do que ela foi diluída com EtOAc, lavada com salmoura (x 3) e concentrada.

20 Cromatografia em coluna do resíduo (25% de EtOAc/hexanos) forneceu 0,323 g (28%) do composto título.

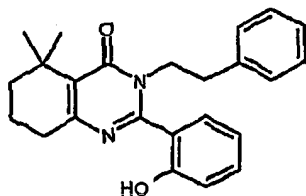
h. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metil-
propil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

Numa solução a 0°C de 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-
25 pirimidinona (0,323 g, 0,68 mmol) foi adicionado BBr_3 (2,0 mL de solução DCM 1 M, 2,04 mmol). Essa mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente de um dia para o outro,

depois do que metanol foi adicionado e a mistura foi concentrada. A cromatografia em coluna do resíduo (0 a 30% de EtOAc/hexanos) forneceu 0,22 g (85%) do composto título. EM (EI) 381,2 (M+H)⁺.

5 Exemplo 250

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-5,5-dimetil-3-(2-feniletil)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona



a. 2-(2-hidroxifenil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetraidro-4(1H)-quinazolinona

10 Numa solução de metóxido de sódio (38,3 mL de uma solução 0.5 M em metanol) foi adicionado 2-(metilóxi) benzenocarboximidamida (1,29 g, 8,59 mmol). Essa mistura foi mantida em temperatura ambiente por 15 minutos, depois do que 2,2-dimetil-6-oxocicloexanocarboxilato de metila (1,6 g, 8,7 mmol) foi adicionado. Essa mistura foi submetida a refluxo de um dia para o outro, depois do que ela foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi diluído com CH₂Cl₂ e o pH foi ajustado até 3. A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ e as camadas orgânicas
15
20 combinadas foram secas, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (0 a 75% de EtOAc/hexanos) para fornecer 2,2 g (89%) do composto título: EM (EI) 285,2 (M+H)⁺.

b. 5,5-dimetil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-fenilet-
til)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona

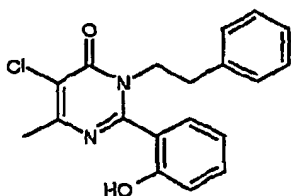
Numa solução de 2-(2-hidroxifenil)-5,5-dimetil-
5,6,7,8-tetraidro-4(1H)-quinazolinona (0,4 g, 1,41 mmol) em
5 DMF (14 mL) foi adicionado hidreto de lítio (13,5 mg, 1,7
mmol). Essa mistura foi agitada em temperatura ambiente por
15 minutos, depois do que brometo de fenetila (0,23 mL, 0,17
mmol) foi adicionado. Essa mistura foi mantida em tempe-
ratura ambiente por 12 horas, depois do que ela foi diluída
10 com EtOAc, lavada com salmoura (3x s) e concentrada.
Cromatografia em coluna do resíduo (10 a 50% de
EtOAc/hexanos) forneceu 0,21 g (39%) do composto título: EM
(EI) 389,2 (M+H)⁺.

c. 2-(2-hidroxifenil)-5,5-dimetil-3-(2-fenilet-
til)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona

Numa solução a 0°C de 5,5-dimetil-2-[2-(metilóxi)
fenil]-3-(2-fenilet-til)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona
(0,20 g, 0,51 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL) foi adicionado BBr₃ (2,5
mL de uma solução 0,5 M em CH₂Cl₂). Essa mistura foi deixada
20 aquecer até a temperatura ambiente de um dia para o outro,
depois do que metanol foi adicionado e a mistura foi
concentrada. Cromatografia em coluna do resíduo (0 a 30% de
EtOAc/hexanos) forneceu 0,15 g (76%) do composto título: EM
(EI) 375,2 (M+H)⁺.

25 Exemplo 251

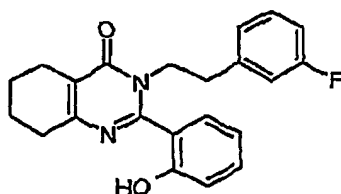
Preparação de 5-cloro-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-
3-(2-fenilet-til)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 1 a-c, exceto pela substituição de 2-cloro-3-oxobutanoato de etila por 2-acetil-4-metil-4-pentenoato de etila do passo 1a e 2-hidroxi-5 benzenocarboxamidometoxibenzenocarboxamida por 3-flúor-2-hidroxibenzenocarboxamida[(fenilmetil)óxi]benzenocarboximida: EM (EI) 341,4 (M+H)⁺.

Exemplo 252

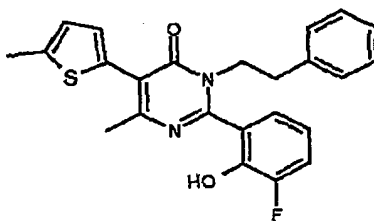
Preparação de 3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(2-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona



O composto título foi preparado seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 2 a-c, exceto pela substituição de 2-oxociclohexanocarboxilato de etila por 2,2-dimetil-6-oxociclohexanocarboxilato de metila no passo 2a e 15 1-(2-bromoetil)-3-fluorbenzeno por brometo de fenetila no passo 2b: EM (EI) 365,2 (M+H)⁺.

Exemplo 253

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



a. 3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]benzoato de fenilmetila

Ácido 3-flúor-2-hidroxibenzóico (10 g, 0,064 mols) foi dissolvido em DMF seco (128 mL). A isso foi adicionado
 5 carbonato de potássio (18,5 g, 0,14 mols) e brometo de benzila (16,74 mL, 0,14 mols) seqüencialmente. A reação foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. A reação foi filtrada e diluída com EtOAc. Isso foi lavado sucessivamente com HCl 5 % e solução de cloreto de sódio
 10 saturada (x 3). A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio e concentrada para produzir o produto (21,9 g) com rendimento quantitativo.

b. Ácido 3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]benzóico

Uma solução de 3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]benzoato
 15 de fenilmetila (20 g, 0,059 mols) em metanol (150 mL) e água (50 mL) foi tratado com 50% (p/p) de NaOH (9,5 mL) e agitada de um dia para o outro. O etanol foi removido *in vacuo* e a camada aquosa foi diluída com água (10 mL) e, a seguir, extraída com éter (2 x 100 mL). A camada aquosa foi coletada
 20 e a acidez foi ajustada até pH ~ 4 com HCl 3 N. A camada aquosa foi extraída com EtOac e a camada orgânica foi lavada com salmoura. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio e concentrada para produzir o produto (14,4 g) com 98,6% de rendimento.

c. 3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]benzamida

Numa solução de ácido 3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]benzóico (11,3 g, 0,046 mols) foi ressuspensa em THF seco (34 mL), esfriada até 0°C. A isso foi adicionado TEA (6,66 mL, 0,046 mols) e cloroformato de etila (5,03 mL, 0,046 mols) e agitada por 20 minutos. Solução de amônia (30% de NH₄OH aq. 28 mL) em THF (15 mL) foi, a seguir, adicionada à reação e agitada por 30 min e, a seguir, concentrada. O resíduo sólido foi, a seguir, dividido com diclorometano e água. A aquosa foi, a seguir, novamente lavada com diclorometano e os orgânicos combinados foram lavados com solução de hidrogenocarbonato de sódio saturada, salmoura, secos e concentrados para produzir o produto (11,2 g) com 99% de rendimento.

15 d. 3-flúor-2-hidroxibenzamida

3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]benzamida (1,0 g, 4,07 mmol) foi ressuspensa em etanol. A isso foi adicionado Pd/C 10% (0,10 g). Essa mistura foi colocada sob atmosfera de hidrogênio (balão) e agitada de um dia para o outro. A mistura reacional foi filtrada através de um leito de celite e concentrada para produzir o produto desejado (0,61 g) com 97% de rendimento. EM (m/z): 156,2 [M+H]⁺.

e. 3-oxo-N-(2-feniletil)butanamida

Diceteno (10,0 g, 0,12 mols) foi ressuspenso em éter anidro (237 mL). A isso foi adicionado fenetilamina (14,93 mL, 0,12 mols). Depois da adição de amina a reação foi completa foi aquecida até o refluxo por 3 h. A mistura bruta foi concentrada e purificada pelo sistema de

purificação biotage usando EtOAc/hexanos (1:1) para produzir 22,78 gramas com 93% de rendimento.

f. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

5 O 3-oxo-N-(2-feniletil)butanamida (10 g, 0,049 mols) foi colocado num frasco de fundo redondo de 500 mL. A isso foi adicionado isopropóxido de titânio (214 mL, 0,73 mols). Enquanto a reação está sob agitação, 3-flúor-2-hidroxibenzamida (11,42 g, 0,098 mols) foi adicionado em
10 porções, um condensador foi colocado e a reação foi aquecida até o refluxo (temperatura de banho de óleo = 150°C). A 2-hidróxi-3-fluorbenzamida foi dissolvida lentamente e produziu uma solução homogênea marrom depois de algum tempo em temperaturas elevadas. A reação ocorreu por 36 h e foi
15 esfriada até a temperatura ambiente e diluída com diclorometano. HCl 3 N foi lentamente adicionado até que todo o sólido que foi inicialmente formado ter se dissolvido. A camada orgânica foi separada, seca em sulfato de sódio e filtrada e concentrada e purificada por colisão da mistura
20 de EtOAc/hexanos (6,79 g, 43%).

g. 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

A 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (6,0 g, 0,019 mols) foi dissolvida
25 em DMF seco (92 mL). A isso foi adicionado carbonato de potássio (3,83 g, 0,028 mols) e brometo de benzila (2,64 mL, 0,028 mols) seqüencialmente. A reação foi aquecida até 60°C e agitada de um dia para o outro. A mistura reacional foi

esfriada até a temperatura ambiente e lavada com H₂O e salmoura (3 x). A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio e concentrada e purificada por sistema de purificação Biotage usando EtOAc/hexanos (0 a 50%) para produzir o
5 produto (7,12 g) com 93% de rendimento.

h. 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

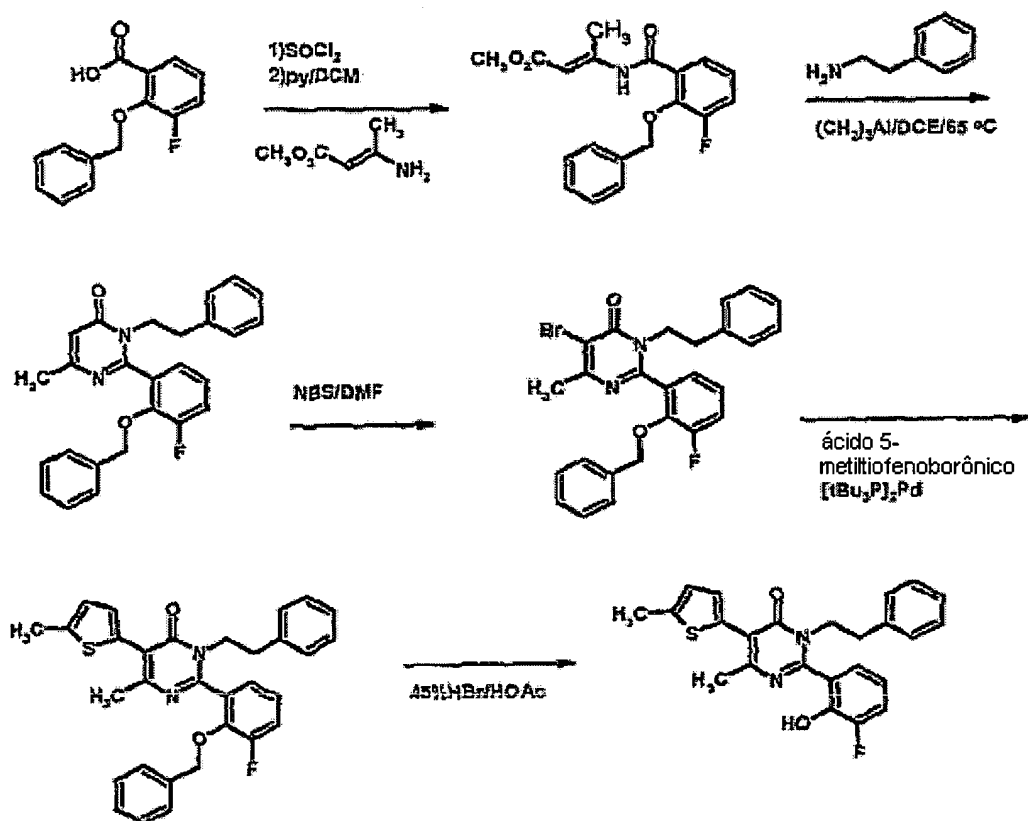
A 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (6,0 g, 0,0145 mols) foi
10 ressuspensa em ácido acético glacial (100 mL). A isso foi adicionado bromo (0,74 mL, 0,0145 mols) gota a gota através de uma seringa. Acetato de etila foi adicionado e ácido acético foi lavado com bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi adicionalmente lavada com solução
15 saturada de hidrogenossulfito de sódio/metabissulfito de sódio e seca em sulfato de sódio. O sulfato de sódio foi removido por filtração e a camada orgânica foi concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (Biotage) usando misturas de acetato de etila e hexano
20 (0 a 50%) para obter o produto desejado (7,06 g) com 98% de rendimento. EM (m/z): 495,2 [M+H]⁺.

i. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

Numa solução de 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (0,20
25 g, 0,41 mmol) em dioxano (5 mL) foi adicionado ácido 5-metil-2-tiofenoborônico (0,12 g, 0,81 mmol), 0,5 mL de etanol e 0,5 mL de carbonato de sódio aquoso (0,086 g, 0,81

mmol) num recipiente de reação de microondas. Depois de 10 min de desoxigenação, tetraquis(trifenilfosfino)paládio (0,047 g, 0,041 mmol) foi adicionado. A mistura num recipiente fechado foi irradiada até 150°C por 2400 5 segundos. A mistura reacional foi filtrada através de um filtro de seringa (Acrodisc CR25mm com 0,2 µm de membrana PTFE). O frasco e o filtro foram lavados com diclorometano. O diclorometano foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (0 a 40% de acetato de etila/hexano) 10 para produzir o composto título (0,14 g, 79%). EM(m/z): 421,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,50 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,01 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 4,30 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H) 6,92-7,19 (s, 6H), 7,20-7,28 (m, 3H), 9,00 (brs, 1H). Anal.Calc.para C₂₄H₂₁FN₂O₂S: C, 67,91, H, 4,84, N, 15 6,62. Encontrado: 68,55, H, 5,03, N, 6,66.

Rota sintética alternativa:



a. 3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]benzoato de fenilmetila:

Ácido 3-flúor-2-hidroxibenzóico (210 g, 1,345 mols) foi dissolvido em DMF seco (2 L) e adicionado num frasco de 3 gargalos de 5 L. Carbonato de potássio em pó (390 g, 2,82 mols, 2,1 equiv.) foi adicionado em porções para controlar a evolução de gás, e a seguir brometo de benzila (506 g, 2,96 mols, 2,2 equiv.) foi adicionado nessa suspensão. A reação foi mecanicamente agitada em temperatura ambiente por 16 h; filtrada usando um funil de vidro sinterizado e, a seguir, o filtrado foi diluído com acetato de etila (3 L). Essa solução foi lavada sucessivamente com HCl 5% e solução de cloreto de sódio saturada (3 x 1 L). A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio e concentrada para produzir o produto (429,9 g) com 95% de rendimento.

b. Ácido 3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]benzóico:

Uma solução de 3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]benzoato de fenilmetila (429 g, 1,275 mols) em metanol (800 mL) e água (300 mL) foi tratada com solução de NaOH 50% (p/p) (150 mL) e agitada em temperatura ambiente por 3 h. O metanol foi removido *in vacuo* e o resíduo ceroso foi diluído com água (1,5 L) e, a seguir, extraído com éter t-butilmetílico (2 x 500 mL). A camada aquosa foi coletada, esfriada em banho de água gelada e o pH foi ajustado até pH 3 com HCl conc. (~200 mL) durante a agitação. O precipitado foi coletado por filtração e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 500 mL). As camadas orgânicas combinadas foram usadas para dissolver o precipitado filtrado, e a seguir essa solução foi lavada com salmoura. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio e concentrada para produzir o ácido 3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]benzóico (301 g, 1,222 mol) com 95,9% de rendimento.

c. (2E,Z)-3-{{2-benzilóxi)-3-fluorbenzoil]amino} but-2-enoato de metila:

Uma suspensão de ácido 3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]benzóico (301 g, 1,222 mol) em cloreto de tionila (713 mL, 9,78 mol, 8 equiv.) foi aquecida até o refluxo por 1,5 h. A reação foi esfriada e, a seguir, o excesso de cloreto de tionila foi evaporado usando um rotaevaporador. O resíduo foi azeotropado com tolueno (4 x 600 mL) e a seguir com diclorometano (1 x 600 mL). O cloreto de ácido resultante foi dissolvido em diclorometano (500 mL) e adicionado em gotas numa solução de 3-aminocrotonato de metila (141 g,

1,222 mol) e piridina (178 mL, 2,2 mol, 1,8 equiv.) em diclorometano (1,8 L) e, a seguir, agitada em temperatura ambiente por 4,5 h. A reação foi, a seguir, interrompida com solução de HCl aquosa 3 N esfriada em gelo e extraída com 5 diclorometano (3 x 250 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas seqüencialmente com água (1 L), solução de bicarbonato de sódio saturada (1 L) e com salmoura (1 L). O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi cromatografado em 2,5 Kg de sílica gel eluído com um gradiente de 10 clorofórmio/hexanos (50:50) até um de clorofórmio/hexanos/acetato de etila (45:45:10). As frações que corresponderam ao produto foram combinadas, a seguir concentradas para fornecer GSK1507280A (320 g, 0,933 mol, 74% de rendimento) como uma mistura de isômeros (E,Z).

15 d. 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

Uma solução de fenetilamina (142 mL, 1,2 mol, 3 equiv.) em 1,2-dicloroetano (1 L) foi esfriada até 0°C. Uma solução de trimetilalumínio em tolueno (565 mL, 1,13 mol, 3 20 equiv.) foi adicionada em gotas. O banho de gelo foi removido e a mistura foi mecanicamente agitada em temperatura ambiente por 45 min, e a seguir novamente esfriada até 0°C. Uma solução de GSK1507280A (129,2 g, 0,377 mol) em 1,2-dicloroetano (350 mL) foi adicionada sob nitrogênio durante 25 45 min e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 min, a seguir aquecida a 65°C por 2 h. A mistura reacional foi esfriada até a temperatura ambiente e foi suprimida pela adição da mistura em porções com agitação

em água gelada ajustada até pH 3 com solução de HCl aquoso 3 N. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 300 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de HCl aquosa 3 N esfriada em gelo (500 mL), água (500 mL), salmoura (500 mL) e secas em sulfato de sódio. A solução seca foi concentrada *in vacuo* para fornecer GSK1511986A (126,4 g, 0,305 mol) com 81% de rendimento.

e. 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

10 Uma solução de GSK1511986A (201,7 g, 0,487 mol) em N,N-dimetilformamida (400 mL) foi esfriada até 0°C e uma solução de N-bromossuccinimida (173,4 g, 0,974 mol, 2 equiv) em N,N-dimetilformamida (400 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura reacional foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente por 4 h. A DMF foi removida *in vacuo*, a seguir o resíduo foi cristalizado a partir de 2-propanol (600 mL) para fornecer GSK970293A (177,8 g, 0,36 mol) com 74% de rendimento depois da cristalização e cromatografia em coluna em sílica gel.

20 f. 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

Um suspensão de 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona (70 g, 0,142 mol) ácido 5-metiltiofenoborônico (40 g, 0,282 mol, Frontier Scientific), carbonato de sódio triturado (30 g, 0,282 mol), água (7 mL), etanol (7 mL) em tolueno (800 mL) num frasco de fundo redondo de 3 gargalos de 2 L foi degaseificada por 10 min com nitrogênio. (t-Bu₃P)₂P (10,8 g,

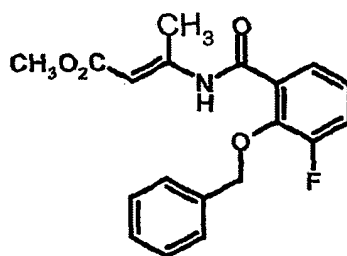
21 mmol) foi adicionado à suspensão. A mistura reacional resultante foi colocada num banho de óleo pré-aquecido a 100°C sob nitrogênio. Depois de agitar por 1 h, a suspensão preta foi filtrada através de um bloco de celite. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi azeotropado com 3 x tolueno para produzir o GSK125064641A título (70 g) com 95% de rendimento bruto.

g. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

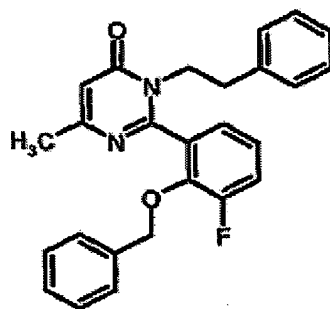
10 Em 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona bruta (78g) foi adicionado 45% de HBr/HOAc (550 mL). A mistura reacional foi agitada em TA por 5 h. A mistura escura foi suprimida em água gelada (3 L) e o pH foi cuidadosamente
15 ajustado para 4 pela adição de NaOH 50%. A fase aquosa foi bem extraída com DCM, seca em Na₂SO₄ e filtrada. O filtrado foi concentrado para produzir o produto bruto desejado GSK728817A (78 g). Purificação em sílica gel biotage (cartucho 750) usando DCM, hexano 2% (60)/EtOAc (30)/MeOH
20 (10) em DCM como a fase móvel produziu o GSK728817A puro (45 g) com rendimento global de 67% isolado em dois passos. Para remover traços de metal Pd, uma amostra (1 g) foi dissolvida em EtOH (10 mL) foi aquecida até o refluxo por 18 h na presença de malha Darco G060 100 (0,5 g). A suspensão
25 esfriada foi filtrada e concentrada até a secura para produzir GSK728817A (0,8 g). Uma amostra (78 g) foi dissolvida em MTBE (650 mL) e colocada num frasco de fundo redondo de 1 L. A solução de MTBE foi concentrada no

"Buchie" até cerca de 350 mL e foi adicionado heptano (100 mL). A suspensão cristalina resultante foi submetida ao ultra-som e filtrada para produzir 61 g do produto puro.

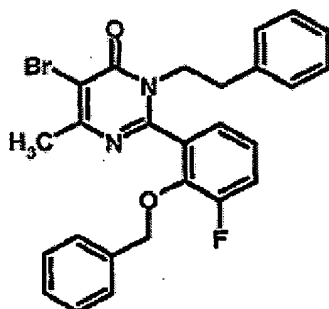
Novos intermediários da presente invenção envolvem os compostos de fórmula (VII), (VIII), (IX) e (X):



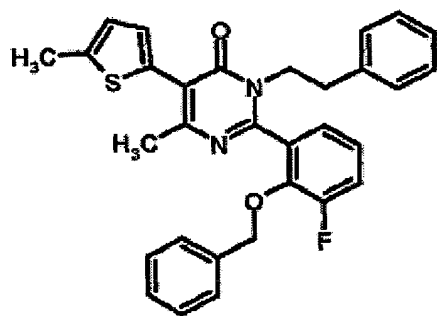
(VII)



(VIII)

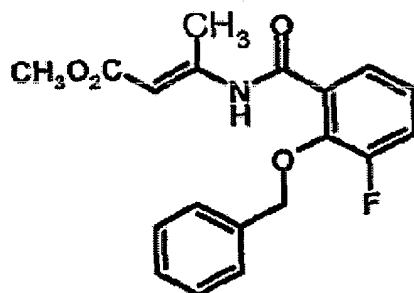


(IX)



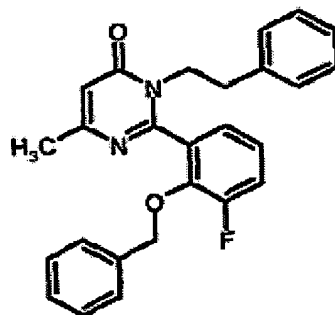
(X).

Um novo passo sintético revelado pela presente invenção inclui a ciclização de uma enamida de acordo com a estrutura (VII)

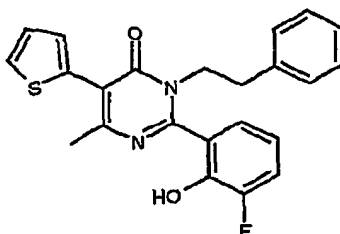


(VII)

com fenetilamina e trimetilalumínio, em tolueno, para produzir uma pirimidinona de acordo com a estrutura (VIII).



(VIII).

Exemplo 254Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona

a. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-fenil-
 5 etil)-5-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona:

Numa solução contendo 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fe-
 nilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidi-
 nona (1,0 g, 2,02 mol) do Exemplo 253h em dioxano
 desoxigenado foi adicionado Pd(tBu₃P)₂ (0,10 g, 0,20 mol),
 10 fluoreto de céσιο (0,67 g, 4,5 mol) e tributil(2-tienil)
 estanano (0,6 mL, 2,22 mol) foi adicionado seqüencialmente.
 A reação foi aquecida até 90°C por 16 h e concentrada. O
 resíduo bruto é diluído com diclorometano e lavado com
 fluoreto de potássio aquoso saturado, água e salmoura. A
 15 camada orgânica foi separada, seca em Na₂SO₄, filtrada e
 concentrada. O material bruto foi purificado por cromato-
 grafia em sílica gel (Biotage, 0 a 50% de acetato de etila/
 hexano) para produzir o produto desejado (0,81 g) com 81% de
 rendimento.

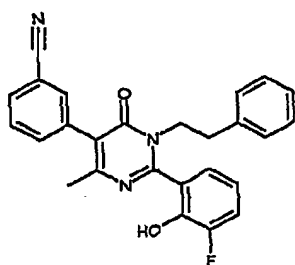
20 b. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-fe-
niletíl)-5-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona:

O 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-fenil-
 etíl)-5-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona (0,81 g, 1,63 mmol)

foi colocado num frasco de fundo redondo equipado com uma barra de agitação e um condensador. A isso foi adicionado HBr (45%) em ácido acético (10 mL), água (1,0 mL) e agitado por 5 h. A reação foi interrompida com NaHCO₃ saturado e extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (Biotage, 0 a 50% de acetato de etila/hexano) para fornecer o produto desejado (0,61 g) com 91% de rendimento. EM (m/z): 407,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,51 (s, 3H), 3,02 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,31 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,95-6,98 (m, 4H), 7,06-7,26 (m, 6H), 7,52 (d, J = 1,06 Hz, 1H), 8,50 (brs, 1H).

Exemplo 255

15 Preparação de 3-[2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletíl)-1,6-diidro-5-pirimidinil]benzonitrila

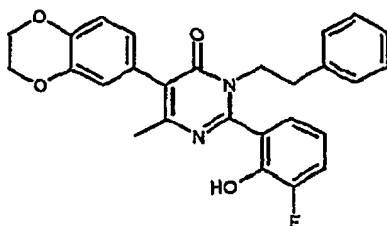


O composto título foi preparado pela substituição de ácido 3-cianofenilborônico pelo ácido 5-metil-2-tiofenoborônico no Exemplo 253 (h). EM (m/z): 426,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,26 (s, 10H), 2,98 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 4,26 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,94-7,09 (m, 4H), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,60-7,72 (m, 5H), 7,9 (brs, 1H). Anal.Calc.

para $C_{26}H_{20}FN_3O_2$: C, 72,43, H, 4,54, N, 9,66. Encontrado: C, 73,40, H, 4,74, N, 9,88.

Exemplo 256

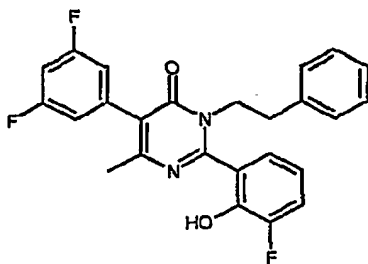
5 Preparação de 5-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado pela substituição de ácido 2,3-diidrobenzo[1,4]dioxino-6-borônico pelo ácido 5-metil-2-tiofenoborônico no Exemplo 253(h). EM (m/z): 459,4
 10 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,26 (s, 3H), 3,00 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 4,28 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,32 (s, 4H), 6,83-7,25 (m, 10H), 8,7 (brs, 1H). Anal.Calc. para $C_{27}H_{23}FN_2O_2$: C, 69,74, H, 4,95, N, 5,94. Encontrado: C, 70,73, H, 5,06, N, 6,11.

15 Exemplo 257

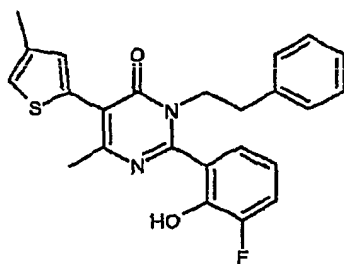
Preparação de 5-(3,5-difluorfenil)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



O composto título foi preparado pela substituição de ácido 3,5-difluorfenilborônico pelo ácido 5-metil-2-tiofenoborônico no Exemplo 253(h). EM (m/z): 437,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,15 (s, 3H), 2,76 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,81-7,303 (m, 11H), 10,7 (brs, 1H).

Exemplo 258

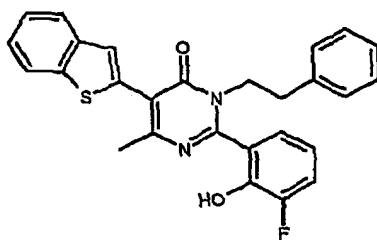
Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil-6-metil-5-(4-metil-2-tienil))-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



10 O composto título foi preparado pela substituição de ácido 4-metil-2-tiofenoborônico pelo ácido 5-metil-2-tiofenoborônico no Exemplo 253(h). EM (m/z): 421,2 [M+H]⁺.

Exemplo 259

15 Preparação de 5-(1-benzotien-2-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona

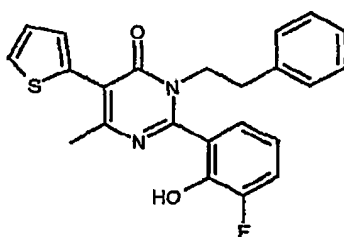


O composto título foi preparado pela substituição de ácido benzotiofeno-2-borônico pelo ácido 5-metil-2-

tiofenoborônico no Exemplo 253(h). EM (m/z): 457,2 [M+H]⁺.
 Anal.Calc.para C₂₇H₂₁FN₂O₂S: C, 70,69, H, 4,33, N, 6,20.
 Encontrado: C, 71,03, H, 4,64, N, 6,14.

Exemplo 260

5 Preparação de 2-{3-flúor-2-hidroxifenil}-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona



a. 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona:

10 Numa solução contendo 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona (1,0 g, 2,02 mol) do Exemplo 5h em dioxano foi adicionado Pd(tBu₃P)₂ (0,10 g, 0,20 mol), fluoreto de césio (0,67 g, 4,5 mol) e tributil(2-tienil)estano (0,6 mL, 2,22 mol) foi adicionado seqüencialmente. A reação foi aquecida
 15 até 90°C por 16 h. A mistura reacional foi esfriada até a temperatura ambiente e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (Biotage, 0 a 50% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto desejado (0,81 g) com 81% de rendimento.

20 b. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona:

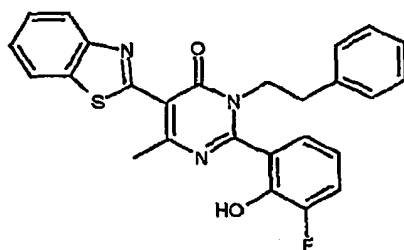
O 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona (0,81 g, 1,63

mmol) foi colocado num frasco de fundo redondo equipado com uma barra de agitação e um condensador. A isso foi adicionado HBr (45%) em ácido acético (10 mL), água e agitado por 5 h. A reação foi suprimida com NaHCO₃ saturado e extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (Biotage, 0 a 50% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto desejado (0,61 g) com 91% de rendimento.

EM (m/z): 407,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,51 (s, 3H), 3,02 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,31 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,95-6,98 (m, 4H), 7,06-7,26 (m, 6H), 7,52 (d, J = 1,06 Hz, 1H), 8,50 (brs, 1H).

Exemplo 261

15 Preparação de 5-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

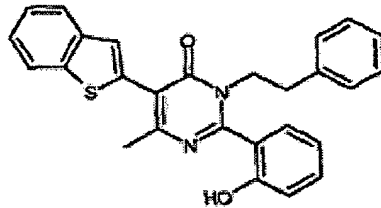


O composto título foi preparado pelo procedimento geral esboçado no Exemplo 11, substituindo 2-tributilestanilbenzotiazol por tributil(2-tienil)estano. EM (m/z):

20 458,2 [M+H]⁺.

Exemplo 262

Preparação de 5-(1-benzotien-2-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



a. 5-bromo-6-metil-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona:

O composto título foi preparado pelo procedimento geral esboçado no Exemplo 253f a h, exceto pela substituição de 2-hidroxibenzamida por 3-flúor-2-hidroxibenzamida no Exemplo 253(f). EM (m/z): 477,2 [M+H]⁺.

b. 5-(1-benzotien-2-il)-6-metil-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona:

10 Numa solução de 5-bromo-6-metil-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona (0,60 g, 1,26 mmol) em dioxano (3 mL) foi adicionado ácido benzotiofeno-2-borônico (0,45 g, 2,53 mmol) dissolvido em 1,0 mL de etanol e 1,0 mL de dioxano, e 1,0 mL de carbonato de sódio aquoso (0,27 g, 2,53 mmol) num recipiente reacional de microondas.

15 Essa mistura foi irradiada até 150°C por 2000 segundos. A mistura reacional foi filtrada através de um filtro de seringa (Acrodisc CR25mm com 0,2 µm de membrana PTFE). O filtrado foi diluído com EtOAc e lavado com salmoura, separado, seco em sulfato de sódio. Filtrado, concentrado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (Biotage, 0 a 40% de acetato de etila/hexano) para

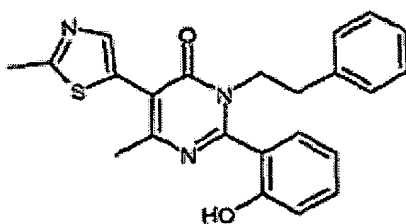
20 produzir o produto desejado (0,53 g) com 79% de rendimento.

c. 5-(1-benzotien-2-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona:

5-(1-benzotien-2-il)-6-metil-3-(2-feniletíl)-2-{2-
 [(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona (0,53 g, 1,0
 5 mmol) foi ressuspensa em etanol. A isso foi adicionado Pd/C
 10% (0,5 g). Essa mistura foi colocada sob atmosfera de
 hidrogênio num frasco parr (50 psi) (34.473 Pa) e agitada
 por 12 h. A mistura reacional foi filtrada através de um
 leito de celite e concentrada e purificada por cromatografia
 10 em sílica gel (Biotage, 0 a 40% de acetato de etila/hexano)
 para produzir o produto desejado (0,31 g) com 71% de
 rendimento. EM (m/z): 439,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ
 ppm 2,51 (s, 3H), 3,08 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,43 (t, J = 7,6
 Hz, 2H), 7,01-7,04 (m, 4H), 7,07-7,28 (m, 4H), 7,37-7,43 (m,
 15 3H), 7,88-7,94 (s, 2H), 9,41 (s, 1H).

Exemplo 263

Preparação de 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona



a. 6-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(2-feniletíl)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona:

20 Numa solução de 5-bromo-6-metil-3-(2-feniletíl)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona (2,79 g, 5,87 mmol) do Exemplo 15a em 1,4-dioxano (42 mL) foi adicionado

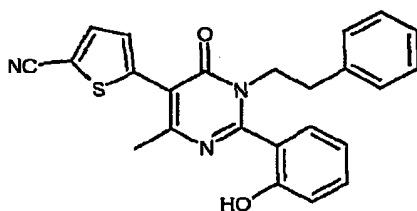
fluoreto de césio (1,96 g, 12,9 mmol) e $(t\text{Bu}_3\text{P})_2\text{Pd}$ (0,451 g, 0,88 mmol) e a reação foi purgada com N_2 por 10 min. 2-metil-5-(tributilestananil)-1,3-tiazol (15,5 g, 40,1 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida até o refluxo por 20 h. A reação foi esfriada e filtrada através de um frite de filtro tampado com Celite, lavada com CH_3OH e CH_2Cl_2 e concentrada. Cromatografia em coluna (1 a 80% de acetato de etila:hexano) produziu o produto desejado (1,99 g, 69%): EM (m/z): 494,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 b. 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona:

Uma solução de 6-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]-fenil}-4(3H)-pirimidinona (1,99 g, 4,03 mmol) em etanol (36 mL) foi purgada com N_2 . Pd/C (10%, 2,5 g) foi adicionado e a reação foi agitada sob pressão em balão de H_2 por 3 dias. A reação foi filtrada através de um frite de filtro tampado com Celite, lavada com CH_3OH e CH_2Cl_2 e concentrada. Cromatografia em coluna (5 a 100% de acetato de etila:hexano) produziu o composto título (1,16 g, 71%): EM (m/z): 404,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 264

Preparação de 5-[2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-1,6-diidro-5-pirimidinil]-2-tiofenocarbonitrila



a. 5-(4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-1,6-diidro-5-pirimidinil)-2-tiofenocarbonitrila:

Uma solução de tolueno (13 mL) de 5-bromo-6-metil-
5 3-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidina (2,0 g, 4,22 mmol) do Exemplo 262(a) num tubo fechado foi adicionado ácido (5-ciano-2-tienil)borônico (1,29 g, 8,44 mmol), fosfato de potássio (2,69 g, 12,66 mmol), tri(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (386 mg, 0,422 mmol)
10 e 2-dicicloexilfosfino-2',6'-dimetióxi-1,1'-bifenil (346 mg, 0,844 mmol) sob ambiente de nitrogênio. A mistura foi filtrada através de um bloco de celite e concentrada. A cromatografia em coluna do material bruto (0 a 50% de EtOAc/hexanos) produziu 1,78 g (84%) do composto desejado.
15 EM (EI) 504 (M+H)⁺.

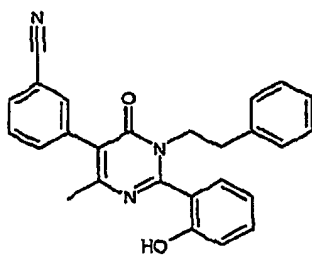
b. 5-[2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-1,6-diidro-5-pirimidinil]-2-tiofenocarbonitrila:

Uma solução de 5-(4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-1,6-diidro-5-pirimidinil)-2-tio-
20 fenocarbonitrila (800 mg, 1,59 mmol) em HBr (48% em ácido acético; 4 mL, 23,8 mmol) foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reacional foi suprimida com água e o pH foi ajustado até ~7 com NaOH 6 N. A camada aquosa foi extraída com diclorometano. As camadas
25 orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas, concentradas e purificadas por um sistema de purificação Biotage usando de 0 a 90% de EtOAc/hexanos para

produzir o composto título como um sólido branco (540 mg, 82%). EM (EI) 414 (M+H)⁺.

Exemplo 265

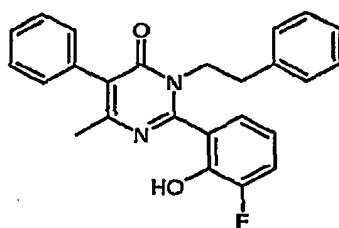
Preparação de 3-[2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-1,6-diidro-5-pirimidinil]benzonitrila



O composto título foi preparado pela substituição do ácido 3-cianofenilborônico pelo ácido benzotiofeno-2-borônico no Exemplo 262(b). 13b. EM (ES) m/e 408 [M+H]⁺.

Exemplo 267

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-fenil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona



a. 3-oxo-2-fenil-N-(2-feniletil)butanamida

15 Numa solução de 3-oxo-2-fenilbutanoato de etila (49 g, 0,238 mols) em DME foi adicionada fenetilamina (24 g, 0,198 mmol) num frasco reacional de microondas. Algumas gotas de etanol foram adicionadas à mistura reacional e irradiada até 180°C por 1200 s. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com HCl 1 N. A camada orgânica

foi separada e seca em Na_2SO_4 . Filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel para produzir a amida pura (17,26 g).

5 b. Trifluormetanossulfonato de (1Z)-1-metil-3-oxo-2-fenil-3-[(2-feniletil)amino]-1-propen-1-ila

Numa solução de 3-oxo-2-fenil-N-(2-feniletil)butanamida (17,26 g, 0,061 mol) em diclorometano seco foi esfriada até -78°C . A isso foi adicionado anidrido trifluormetanossulfônico (12,36 mL, 0,073 mol) e trietilamina (12,80 mL, 0,092 mol) seqüencialmente e agitada enquanto a reação foi aquecido até 0°C . A reação foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (Biotage, 0 a 40% de acetato de etila/hexano) para produzir o triflato (14,3 g) com 56% de rendimento.

15 c. 3-flúor-N-{(1Z)-1-metil-3-oxo-2-fenil-3-[(2-feniletil)amino]-1-propen-1-il}-2-(metilóxi)benzamida

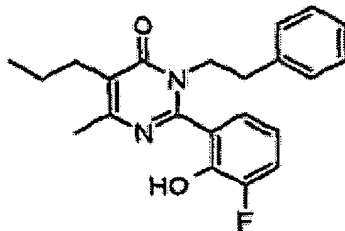
Numa solução de trifluormetanossulfonato de (1Z)-1-metil-3-oxo-2-fenil-3-[(2-feniletil)amino]-1-propen-1-ila (13,1 g, 32 mmol) em dioxano desoxigenado seco foi adicionado 3-flúor-2-hidroxibenzamida (5,49 g, 35 mmol), carbonato de céσιο (14,7 g, 45 mol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,74 g, 0,081 mmol) e xantofos (1,40 g, 2,4 mmol). A reação foi aquecida até o refluxo por 16 h. A mistura reacional esfriada foi filtrada através de um leito de celite e concentrada. A purificação foi efetuada por cromatografia em sílica gel (Biotage) para fornecer a enamida (7,56 g) com 56% de rendimento.

d. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-fenil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona

O 3-flúor-N-((1Z)-1-metil-3-oxo-2-fenil-3-{[2-(2-tienil)etil]amino}-1-propen-1-il)-2-(metilóxi)benzamida (7,56 g, 0,018 mol) foi dissolvido em etanol (100 mL). A isso foi adicionado 20 mL de hidróxido de potássio aquoso 25% (p/v) e submetido a refluxo por 16 h. A mistura reacional bruta foi acidificada por HCl 6 N até pH ~1 e extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (Biotage) seguido pela recristalização a partir do EtOAc produzindo o produto desejado (6,32 g) com 88% de rendimento. EM (m/z): 401,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,29 (s, 3H), 3,01 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,94-7,09 (m, 4H), 7,11-7,39 (m, 4H), 7,41-7,51 (m, 5H).

Exemplo 268

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-propil-4(3H)-pirimidinona



20 a. 2-acetil-N-(2-feniletil)pentanamida

Numa solução de 2-acetilpentenoato de etila (8,0 g, 0,051 mol) em DME foi adicionada fenetilamina (5,17 g, 0,043 mol) num frasco reacional de microondas. Algumas gotas

de etanol foram adicionadas à mistura reacional, foi irradiada a 180°C por 1200 s. A mistura reacional foi concentrada e purificada por biotage para produzir a amida pura (5,1 g) juntamente com algum material impuro (1,75 g).

5 A hidrogenólise catalítica desses lotes individualmente separadamente, então combinando depois da purificação resultou num total de 6,3 gramas de produto puro em 50% para dois passos.

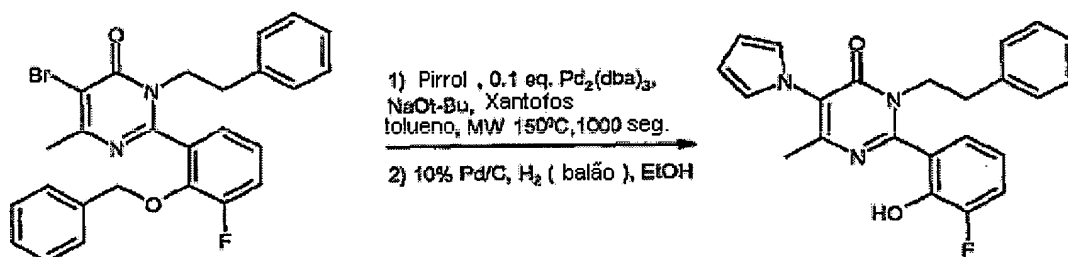
b. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-propil-4(3H)-pirimidinona

10 O 3-oxo-N-(2-feniletil)butanamida (6,2 g, 0,025 mol) foi colocado num frasco de fundo redondo de 500 mL e adicionado 251 mL de m-xileno, seguido por isopropóxido de titânio (74 mL, 0,25 mol). Enquanto a reação estava sob
15 agitação, 3-flúor-2-hidroxibenzamida (3,92 g, 0,025 mol) foi adicionado, um condensador foi colocado e a reação foi aquecida até o refluxo (temperatura do banho de óleo = 150°C). A 2-hidróxi-3-fluorbenzamida se dissolveu lentamente e produziu uma solução homogênea marrom no decorrer de algum
20 tempo em temperaturas elevadas. A reação ocorreu por 36 h e foi esfriada até a temperatura ambiente e diluída com diclorometano. HCl 3 N foi lentamente adicionado até que todo o sólido que foi inicialmente formado se dissolvesse. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi adicionalmente extraída com diclorometano. As camadas orgânicas
25 combinadas foram secas em sulfato de sódio e filtradas e concentradas. A mistura reacional bruta foi purificada por EtOAc/hexanos e seguido por MeOH em diclorometano para

produzir o produto puro com 46% de rendimento (4,21 g). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,04 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,55-1,61 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,52-2,56 (m, 2H), 2,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 4,17 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 6,85-6,89 (m, 5H), 7,04-7,19 (m, 3H), 9,98 (brs, 1H). EM(m/z): 367,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 269

Preparação de 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(1H-pirrol-1-il)-4(3H)-pirimidinona



a. 2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(1H-pirrol-1-il)-4(3H)-pirimidinona

10 Numa solução de 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona (0,3 g, 0,61 mols) em tolueno desoxigenado (3,2 mL) foi adicionado xantofos (0,05 g, 0,091 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,028 g, 0,03 mmol) e NaOtBu (0,083 g, 0,85 mmols) num recipiente de microondas. A reação foi agitada por 5 min e pirrol (0,051 mL, 0,073 mmol) foi adicionado. O frasco reacional foi tampado e irradiado num sintetizador Smith a 150°C por 1000 s. A mistura reacional foi concentrada e purificada por 20 cromatografia em sílica gel (Biotage) usando misturas de EtOAc e hexano (5 a 30%) para obter o produto desejado (0,11 g) com 38% de rendimento.

b. 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(1H-pirrol-1-il)-4(3H)-pirimidinona

2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(1H-pirrol-1-il)-4(3H)-pirimidinona (0,601 g, 5 0,35 mmol) foi ressuspenso em etanol. A isso foi adicionado Pd/C 10% (0,10 g). Essa mistura foi colocada sob atmosfera de hidrogênio em pressão atmosférica e agitada por 12 h. A mistura reacional foi filtrada através de um leito de celite, concentrada e purificada por cromatografia em sílica 10 gel (Biotage) usando misturas de EtOAc e hexano (5 a 30%) para obter o produto desejado (0,41 g, 84%). EM (m/z): 390,2 (M+H)⁺.

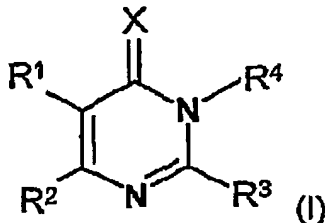
Formulação parenteral

Uma composição farmacêutica para administração 15 parenteral é preparada pela dissolução de uma quantidade apropriada de um composto de Fórmula (I) em polietileno-glicol com aquecimento. Essa solução é, a seguir, diluída com água para injeções (até 100 mL). A solução é, a seguir, tornada estéril por filtração através de um filtro de 20 membrana de 0,22 microns e fechada em recipientes estéreis.

Todas as publicações, incluindo, mas sem se limitar às patentes e pedidos de patentes citados nessa especificação são aqui incorporados por referência como se cada publicação individual fosse especificamente e 25 individualmente indicada para ser incorporada por referência conforme se fosse completamente estabelecido.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, de acordo com a fórmula (I):



CARACTERIZADO pelo fato de que:

X é O;

5 R¹ e R² são, independentemente, selecionados do grupo consistindo de H, halogênio, CN, alquil C₁₋₁₀, alquenil C₂₋₆, cicloalquil, cicloalquilalquil C₁₋₆, aril, arilalquil C₁₋₆, heterociclil, heteroaril, (CR₁₀R₁₁)_xNR₅R₆, C(O)OR₅, C(O)NR₅R₆, NR₅C(O)R₆, (CR₁₀R₁₁)_xOR₅ e NC(O)R₅, opcionalmente
 10 substituídos, exceto por H, halogênio e CN, de uma a três vezes, independentemente, por halogênio, CN, alquil C₁₋₄, aril, heteroaril, C(O)OR₁₉, O-(CR₁₉R₂₀)_q-O, C(O)R₁₉, CF₃, OCF₃, NO₂, C(O)NR₁₉R₂₀, (CR₁₀R₁₁)_z-OR₁₉, (CR₁₀R₁₁)_zNR₁₉R₂₀ e (CR₁₀R₁₁)_xS(O)_mR₁₉;

15 ou R¹ e R² juntos formam um anel de 5 a 8 membros opcionalmente substituído, opcionalmente contendo de um a três heteroátomos selecionados de N, O e S, em que os substituintes opcionais são selecionados, independentemente, em cada ocorrência, de uma a três vezes, do grupo
 20 consistindo de halogênio, alquil C₁₋₄, (CR₁₀R₁₁)_z-S(O)_mR₅, (CR₁₀R₁₁)_zOR₅, (CR₁₀R₁₁)_zNR₅R₆, C(O)R₅ e C(O)OR₅;

 ou R¹ e R² juntos formam um anel heteroaril opcionalmente substituído, em que os substituintes opcionais são selecionados, independentemente, em cada ocorrência, de

uma a três vezes, do grupo consistindo de halogênio, alquil C₁₋₄, (CR₁₀R₁₁)_z-S(O)_mR₅, (CR₁₀R₁₁)_zOR₅, (CR₁₀R₁₁)_zNR₅R₆, C(O)R₅ e C(O)OR₅;

ou quando R¹ é NR₅R₆, R₅ e R₆ podem se juntar para formar um anel de 5 a 7 membros, opcionalmente substituído por alquil C₁₋₄ ou halogênio;

R₅ e R₆ representam independentemente, em cada ocorrência, H, alquil C₁₋₄, cicloalquil, cicloalquilalquil C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, heterociclil, heterociclilalquil C₁₋₆, aril, arilalquil C₁₋₆, heteroaril ou heteroarilalquil C₁₋₆, em que cada porção, exceto H, é opcionalmente substituída, independentemente, de uma a três vezes, por halogênio ou alquil C₁₋₄;

R₁₀ e R₁₁ representam, em cada ocorrência, independentemente, H ou alquil C₁₋₄;

R₁₉ e R₂₀ representam independentemente, em cada ocorrência, uma porção H, alquil C₁₋₄, cicloalquil, cicloalquilalquil C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, heterociclil, heterociclilalquil C₁₋₄, aril, arilalquil C₁₋₆, heteroaril ou heteroarilalquil C₁₋₆, em que cada porção, exceto H, pode ser substituída, independentemente, de uma a três vezes, por halogênio ou alquil C₁₋₄;

R³ representa uma porção aril ou heteroaril, opcionalmente substituído, independentemente, de uma a três vezes, por F, OH e Cl;

R⁴ é selecionado do grupo consistindo de fenilalquil C₁₋₂, cicloexilalquil C₁₋₂, ciclopentilalquil C₁₋₂, tienilalquil C₁₋₂, piranilalquil C₁₋₂, indenilalquil

C₁-C₂ e piperidinilalquil C₁-C₂ opcionalmente substituída, independentemente, de uma a duas vezes, por F, CF₃ ou Cl;

m é 0, 1 ou 2;

x é 0, 1, 2 ou 3;

5 q é 1, 2 ou 3; e

z é 0, 1, 2, 3 ou 4;

ou um sal farmacêuticamente aceitável seu.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1,

CARACTERIZADO pelo fato de que R¹ e R² são, independentemente, selecionados do grupo consistindo de H, I, Cl, Br, F, CN, metil, etil, isobutil, propil, butil, isopropil, hexil, 2-metilbutil, 3-metilbutil, 2-hidroxietyl, 2-metil-2-propenil, 2-metil-1-propenil, 1-propenil, ciclopentil, ciclopropil, ciclobutyletil, ciclobutilmetil, 15 ciclopropilmetil, fenil, 2,4-difluorfenil, 3,4-difluorfenil, 4-fluorfenil, 2-fluorfenil, 3-fluorfenil, 3-metilfenil, 4-hidroxifenil, 2-cianofenil, 4-cianofenil, 4-trifluormetilfenil, 3-hidroximetilfenil, 3-hidroxifenil, 4-N,N-dimetilfenil, 4-etoxifenil, 4-bifenil, 4-isopropoxifenil, 20 5-metilsulfonilfenil, 3-etoxifenil, 2-etoxifenil, 3-cianofenil, 4-trifluormetoxifenil, 3-trifluormetoxifenil, 3-dimetilaminometilfenil, 3-N,N-dimetilbenzamidil, 4-t-butilfenil, 4-isopropilfenil, 3-N,N-dimetilmetilfenil, 3-nitrofenil, ácido carboxílico, 25 pirrolidinil, morfolinil, azetidil, fenpropil, fenetil, 3,4-diclorofenetil, etilamino, metiletilisobutilamino, dietilamino, dimetilamino, 2,2-dimetilpropanamida, NH₂, N-N-dimetilamino, anilina, N-propil, éter metilmetílico, éter

benziletílico, éter metiletílico, éter etílico, éter isopropílico, N,2-dimetilpropanamida, 2-metilpropanamida, pirazinil, 3-piridil, 2-furil, 3-furil, 2-indanil, 3-metil-2-tienil, 4-metil-2-tienil, 5-metil-2-tienil, 3-tienil, 2-tienil, 5-cloro-2-tienil, 2-pirrolil, 1-metil-2-pirrolil, 5-metil-3-tienil, 5-metilamino-2-tienil, 5-hidroximetil-2-tienil, 4,5-dimetil-2-tienil, 5-ciano-2-tienil, 5-fenil-2-tienil, 2-metil-1,3-tiazol-5-il, 1,3-tiazol-2-il, 5-acetil-2-tienil, 4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il, 4-metil-1,3-tiazol-2-il, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il, quinolinil, 1,2,3,4-tetraidroquinolinil, 1,2,3,4-metiltetraidroquinolinil, 2,3-diidro-1,4-benzodioxinil, 3-benzotiofenil, 1,3-benzodioxol-5-il, 4-benzotienil, 2-benzofuranil, 4,5,6,7-tetraidrobenzotienil, 1-metilindol-5-il, 5-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il), 5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il, 2-benzotiofenil, 1-metilindol-2-il e 5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-tienil.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^4 é selecionado do grupo consistindo de fenilalquil C_{1-2} , cicloexilalquil C_{1-2} , ciclopentilalquil C_{1-2} , tienilalquil C_{1-2} , piranilalquil C_{1-2} , indenilalquil C_{1-2} e piperidinilalquil C_{1-2} , opcionalmente substituído, independentemente, uma vez ou duas vezes, por F, CF_3 ou Cl.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

R^1 é selecionado do grupo consistindo de uma porção isobutil, etil, fenil, furanil, quinolinil,

halogênio, tetraidroquinolinil, pirrolidinil, tiofenil, morfolinil, ciclopentil, isopropil, amino, pirazinil, indolil, tiazolil, piperidinil, N-acil, benzotiofenil e benzotiazolil, opcionalmente substituído, independentemente, 5 de uma a três vezes, por alquil C₁₋₄ ou halogênio; e

R² é selecionado do grupo consistindo de uma porção metil, metoximetil, piperidinil, etil, metoxietil, benziloxietil, fenil, pirrolidinil, amino, alquilamino, propil, fenetil, fenpropil, butil, isobutil, ciclobutiletal, 10 3-metilbutil, dimetilaminometil, piperidinilmetil e alquilaminometil, opcionalmente substituída, independentemente, de uma a três vezes, por alquil C₁₋₄ ou halogênio.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, 15 **CARACTERIZADO** pelo fato de ser selecionado do grupo consistindo de:

2-(2-flúor-3-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletal)-4(3H)-pirimidinona;

20 2-(3-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletal)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2,3-diidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletal)-4(3H)-pirimidinona;

6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletal)-2-(1H-pirrol-2-il)-4(3H)-pirimidinona;

25 6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletal)-2-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona;

6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletal)-2-(2-piridinil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-furanil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(1H-imidazol-2-il)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5 5-etil-2-(2-flúor-3-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-metil-4(3H)-pirimidinona;

5-etil-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-metil-2-(1H-pirrol-2-il)-4(3H)-pirimidinona;

10 5-bromo-2-{3-flúor-2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-bromo-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(6-quinolinil)-4(3H)-pirimidinona;

15 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(1,2,3,4-tetraidro-6-quinolinil)-4(3H)-pirimidinona; 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(1-metil-1,2,3,4-tetraidro-6-quinolinil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

20 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-5-(2-furanil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-fenil-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona;

25 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(1-pirrolidinil)-4(3H)-pirimidinona;

5-(5-cloro-2-tienil)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-bromo-6-metil-3-(2-feniletíl)-2-{2-

- [(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona;
 2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletíl)-6-(1-piperidinilmetil)-4(3H)-pirimidinona;
 2-(2-hidroxifenil)-6-{[metil(2-metilpropil)amino]metil}-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;
 5 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-[(1-metiletíl)óxi]-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;
 5-(2-furanil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;
 10 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona;
 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(4-morfolinil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;
 5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-(1-piperidinil)-4(3H)-pirimidinona;
 15 **Ácido** 5-etil-1-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-[2-(metilóxi)fenil]-6-oxo-1,6-diidro-4-pirimidinocarboxílico;
 5-etil-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-[(E)-2-fenileténil]-4(3H)-pirimidinona;
 20 2-(3,6-diflúor-2-hidroxifenil)-5-etil-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-metil-4(3H)-pirimidinona;
 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-propil-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona;
 2-(2-hidroxifenil)-5,5-dimetil-3-[2-(2-tienil)etil]-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;
 25 3-[2-(2-fluorfenil)etil]-2-(2-hidroxifenil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;
 2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletíl)-3,5,6,7,8,9-

hexaidro-4H-cicloep[et]a[d]pirimidin-4-ona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-(2-feniletil)-

5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;

5-ciclopentil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-

5 3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

5-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-metil-3-(2-feniletil)-2-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-[(metilóxi)metil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

10 2-(2-hidroxifenil)-6-[(metilóxi)metil]-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-[2-(metilóxi)etil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

15 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-propil-4(3H)-pirimidinotona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-fenil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinotona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinotona;

20 3-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(1-metiletil)-4(3H)-pirimidinona;

5,6-dietyl-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(2-fluorfenil)etil]-4(3H)-pirimidinona;

25 6-(2-cicloexiletil)-5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(2-fluorfenil)etil]-4(3H)-pirimidinona;

6-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(2-fluorfenil)etil]-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(2-

fluorfenil)etil]-6-metil-5-(2-metilpropil)-4(3H)-
pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-
metilpropil)-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona; 2-(3-
5 flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(4-fluorfenil)etil]-6-metil-5-(2-
metilpropil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(3-
fluorfenil)etil]-6-metil-5-(2-metilpropil)-4(3H)-
pirimidinona;

10 2-(2-hidroxifenil)-7-metil-3-(2-feniletíl)-
3,5,6,7,8,9-hexaidro-4H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ona;

7-acetil-2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletíl)-
3,5,6,7,8,9-hexaidro-4H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ona;

15 2-(2-hidroxifenil)-7-(metilsulfonil)-3-(2-
feniletíl)-3,5,6,7,8,9-hexaidro-4H-pirimido[4,5-d]azepin-4-
ona;

5-bromo-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-
feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

20 2-(2-hidroxifenil)-5-iodo-6-metil-3-(2-feniletíl)-
4(3H)-pirimidinona;

5-cloro-3-(2-cicloexiletíl)-2-(2-hidroxifenil)-6-
metil-4(3H)-pirimidinona;

5-cloro-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-[2-(2-
tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona;

25 5-cloro-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-
feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-bromo-2-(3-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-
feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-hidroxifenil)-6-metil-5-fenil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(fenilamino)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5 5-(1-azetidíníl)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(propilamino)-4(3H)-pirimidinona;

10 2-(2-flúor-3-hidroxifenil)-6-metil-5-fenil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(3-tienil)-4(3H)-pirimidinona;

5-(3-furanil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

15 5-(4-bifenilil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

20 5-(2-fluorfenil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-[4-(trifluormetil)fenil]-4(3H)-pirimidinona;

5-(3-fluorfenil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

25 5-(2,4-difluorfenil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-[4-(dimetilamino)fenil]-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-[4-(etilóxi)fenil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-(1-benzotien-3-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5 5-(1-benzotien-4-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-[2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletíl)-1,6-diidro-5-pirimidinil]benzotrila;

10 4-[2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletíl)-1,6-diidro-5-pirimidinil]benzotrila;

5-[2-(etilóxi)fenil]-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-[3-(etilóxi)fenil]-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

15 5-(1-Benzofuran-2-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(1H-pirrol-2-il)-4(3H)-pirimidinona;

20 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-5-[3-(hidroximetil)fenil]-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-[3-(metilsulfonil)fenil]-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

25 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-[3-(trifluormetil)fenil]-4(3H)-pirimidinona;

5-(3,4-difluorfenil)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-[4-(1,1-dimetiletíl)fenil]-2-(3-flúor-2-

hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

5-(5-acetil-2-tienil)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-
6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-
5 feniletil)-5-{3-[(trifluormetil)óxi]fenil}-4(3H)-
pirimidinona;

5-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-2-(3-flúor-2-
hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

3-[2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-
10 feniletil)-1,6-diidro-5-pirimidinil]-N,N-dimetilbenzamida;

5-(4,5-dimetil-2-tienil)-2-(3-flúor-2-
hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

5-[2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-
feniletil)-1,6-diidro-5-pirimidinil]-2-tiofenocarbonitrila;

15 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(1-metil-1H-
pirrol-2-il)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(1-metil-1H-
indol-2-il)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

20 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-
feniletil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(3-
piridinil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(2-
pirazinil)-4(3H)-pirimidinona;

25 6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletil)-5-
(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-fenil-3-(2-
feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

5-(4-fluorfenil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(3-metilfenil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-{4-[(trifluormetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona;

10 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-{4-[(1-metiletíl)óxi]fenil}-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(6-quinolinil)-4(3H)-pirimidinona;

15 5-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-(5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-[5-(1,3-oxazol-5-il)-2-tienil]-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

20 5-flúor-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

25 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metil-2-propen-1-il)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-(ciclobutilmetil)-6-metil-2-[2-(metilóxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-(ciclobutilmetil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-

(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6,6-dimetil-3-(2-feniletíl)-
4a,5,6,7,8,8a-hexaidro-4(3H)-quinazolinona;

5-(ciclopropilmetil)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-
5 metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-ciclopropil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-
3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(3-
metilbutil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

10 5-(2-cicloexiletíl)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-
metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-(cicloexilmetil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-
(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

15 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-
feniletíl)-5-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;

5-amino-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-
feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(1-
piperidinil)-4(3H)-pirimidinona;

20 5-(dimetilamino)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-
feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

N-[2-(2-Hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-
feniletíl)-1,6-diidro-5-pirimidinil]-2,2-dimetilpropanamida;

25 N-[2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-
feniletíl)-1,6-diidro-5-pirimidinil]-2-metilpropanamida;

N-[2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-
feniletíl)-1,6-diidro-5-pirimidinil]-N,2-dimetilpropanamida;

5-(dipropilamino)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-

feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

5-(dietilamino)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-

feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

5-(etilamino)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-

5 feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-5-(2-metilpropil)-3-(2-

feniletil)-6-propil-4(3H)-pirimidinona;

6-etil-2-(2-hidroxifenil)-5-(2-metilpropil)-3-(2-

feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

10 6-butil-2-(2-hidroxifenil)-5-(2-metilpropil)-3-(2-

feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-5-(2-metilpropil)-3-(2-

feniletil)-6-{2-[(fenilmetil)óxi]etil}-4(3H)-pirimidinona;

6-(2-hidroxietil)-2-(2-hidroxifenil)-5-(2-

15 metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

6-[2-(metilóxi)etil]-5-(2-metil-1-propen-1-il)-3-

(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-[2-(metilóxi)etil]-5-(2-

metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

20 5-(dimetilamino)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-

metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

5-(dimetilamino)-2-(2-flúor-3-hidroxifenil)-6-

metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

6-metil-2,5-difenil-3-(2-feniletil)-4(3H)-

25 pirimidinona;

2-(2-fluorfenil)-6-metil-5-fenil-3-(2-feniletil)-

4(3H)-pirimidinona;

3-[2-(2-clorofenil)etil]-2-(2-hidroxifenil)-

5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;

3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(2-hidroxifenil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;

5 dimetil-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;

3-(2-cicloexiletil)-2-(2-hidroxifenil)-5,5-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;

3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(2-tienil)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;

10 2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-1,6-diidro-5-pirimidinocarbonitrila de etila;

2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-1,6-diidro-5-pirimidinocarboxilato de etila;

15 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(1-metilpropil)-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(1-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(1-metilpropil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

20 5-butil-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-pentil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

25 5-hexil-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

5-butil-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-pentil-3-[2-(2-

tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona;

5-hexil-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-3,5,6,7,8,9-hexaidro-4H-cicloopta[d]pirimidin-4-ona;

2-(2-hidroxifenil)-4-oxo-3-(2-feniletil)-3,5,7,8-tetraidropirido[4,3-d]pirimidino-6(4H)-carboxilato de etila;

10 (2-hidroxifenil)-6-(3-metilbutanoil)-3-(2-feniletil)-5,6,7,8-tetraidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;

5-etil-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona;

15 5-isopropil-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-tiofen-2-iletel)-3H-pirimidin-4-ona;

5-isopropil-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-cicloexiletel)-3H-pirimidin-4-ona;

20 5-etil-2-(2-hidróxi-3-flourofenil)-6-metil-3-(2-flourfeniletel)-3H-pirimidin-4-ona;

5-propenil-2-(2-hidróxi-3-fluorfenil)-6-metil-3-(3-fluorfeniletel)-3H-pirimidin-4-ona;

3-(2-cicloexiletel)-2-(2-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;

25 3-(2-tiofen-2-iletel)-2-(2-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-3H-quinazolin-4-ona;

3-(2-tiofen-2-il-etil)-2-(2-hidróxi-3-fluorfenil)-5,6,7,8-tetraidro-3H-quinazolin-4-ona;

3-(2-tiofen-3-iletíl)-2-(2-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-3H-quinazolin-4-ona;

3-(3-clorofenetíl)-2-(2-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-3H-quinazolin-4-ona;

5 3-(2-ciclopentiletíl)-2-(2-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-3H-quinazolin-4-ona;

3-(3-trifluormetilfenetíl)-2-(2-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-3H-quinazolin-4-ona;

10 2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletíl)-5,6,8,9-tetraidroxepino[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona;

3-(2-cicloexil-etil)-2-(2-hidroxifenil)-3,5,6,7,8,9-hexaidrocicloeptapirimidin-4-ona;

2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletíl)-6-(fenilmetil)-5,6,7,8-tetraidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;

15 2-(2-hidroxifenil)-4-oxo-3-(2-feniletíl)-3,5,7,8-tetraidropirido[4,3-d]pirimidino-6(4H)-carboxilato de 2-metilpropila;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-[5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-tienil]-3-(2-feniletíl)-4(3H)-

20 pirimidinona;

2-[2-(hidróxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-5,6,7,8-tetraidropirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona;

2-(2-hidroxifenil)-5-metil-3-(2-feniletíl)-5,6,7,8-tetraidropirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona;

25 5-etil-2-[2-hidroxifenil]-3-(2-feniletíl)-5,6,7,8-tetraidropirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona;

2-(2-hidroxifenil)-4-oxo-3-(2-feniletíl)-3,4,5,7-tetraidro-6H-pirroló[3,4-d]pirimidino-6-carboxilato de 1,1-

dimetiletila;

5-(2-metilpropil-2-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-fenetil)-3H-pirimidin-4-ona;

5-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-(2-hidroxifenil)-1-metil-1,5-diidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-fenil-4(3H)-pirimidinona;

6-[3,4-bis(metilóxi)fenil]-5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-4(3H)-pirimidinona;

10 5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-(3-nitrofenil)-4(3H)-pirimidinona;

5-etil-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(2-hidroxifenil)-6-(1-pirrolidinil)-4(3H)-pirimidinona;

15 6-(dimetilamino)-5-etil-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(2-hidroxifenil)-4(3H)-pirimidinona;

5-etil-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(2-hidroxifenil)-6-(metilamino)-4(3H)-pirimidinona;

5-ciclopentil-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-4(3H)-pirimidinona;

20 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona;

25 5-etil-2-(2-hidroxifenil)-6-etil-3-feniletíl-3H-pirimidin-4-ona;

5-etil-2-(2-hidroxifenil)-6-propil-3-feniletíl-3H-pirimidin-4-ona;

5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-(2-feniletíl)-

3-(2-fluorfeniletíl)-3H-pirimidin-4-ona;

5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-propil-3-(2-fluorfeniletíl)-3H-pirimidin-4-ona;

5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-(3-fenilpropil)-3-(2-fluorfeniletíl)-3H-pirimidin-4-ona;

5-etil-2-(3-flúor-2-hidróxi-fenil)-6-butil-3-(2-fluorfeniletíl)-3H-pirimidin-4-ona;

5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-(2-metilpropil)-3-(2-fluorfeniletíl)-3H-pirimidin-4-ona;

10 5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-(3-metilbutil)-3-(2-fluorfeniletíl)-3H-pirimidin-4-ona;

5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-(2-ciclobutiletíl)-3-(2-fluorfeniletíl)-3H-pirimidin-4-ona;

15 5-etil-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-(3,4-diclorofenetyl)-3-(2-fluorfeniletíl)-3H-pirimidin-4-ona;

5-etil-2-(4-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

6-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(2-feniletíl)-2-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}-4(3H)-pirimidinona;

20 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-3-tienil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

25 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-3-tienil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-(4,5-dimetil-2-tienil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-[5-(1,3-oxazol-5-il)-

2-tienil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(4-metil-2-tienil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

5- [2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-1,6-diidro-5-pirimidinil]-2-tiofenocarbonitrila;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-[5-(1H-tetrazol-5-il)-2-tienil]-4(3H)-pirimidinona;

5-[5-(aminometil)-2-tienil]-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

10 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-{5-[(metilamino)metil]-2-tienil}-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

5-[5-(hidroximetil)-2-tienil]-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

15 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(4,5,6,7-tetraidro-1-benzotien-2-il)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)-4(3H)-pirimidinona;

20 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-5-(4-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-5-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-5-(3-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

25 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-[2-(1-piperidinil)etil]-4(3H)-pirimidinona;

5-etil-3-[2-(2-fluorfenil)etil]-2-(3-hidroxifenil)-6-metil-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-tienil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

5 5-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-[(metilóxi)metil]-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-[(metilóxi)metil]-5-(4-metil-2-tienil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

10 2-(2-hidroxifenil)-6-[(metilóxi)metil]-5-(5-metil-2-tienil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

5-bromo-6-[(dimetilamino)metil]-2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

6-[(dimetilamino)metil]-2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

15 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-3-tienil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

20 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

5-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

3-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-4(3H)-pirimidinona;

25 3-[1-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)-2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-5-pirimidinil]benzonitrila; 3-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)-5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-

4(3H)-pirimidinona;

3-(2-cicloexiletil)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-4(3H)-pirimidinona;

3-(2-cicloexiletil)-5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-4(3H)-pirimidinona;

3-(2-cicloexiletil)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona;

5-(4,5-dimetil)-1,3-tiazol-2-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-[2-(2-tienil)etil]-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-3-[2-(tetraidro-2H-piran-4-il)etil]-4(3H)-

pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(2-fluorfenil)etil]-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(3-fluorfenil)etil]-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-3-[2-(4-fluorfenil)etil]-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(3-metil-2-tienil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletil)-5,6,7,8,9,10-hexaidrocicloocta[d]pirimidin-4(3H)-ona;

5-(1-benzotien-2-il)-3-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)-

- 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-4(3H)-pirimidinona;
2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;
2-(2-hidroxifenil)-5,5-dimetil-3-(2-feniletíl)-
5 5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;
5-cloro-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;
3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(2-hidroxifenil)-
5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;
10 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;
3-[2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletíl)-1,6-diidro-5-pirimidinil]benzonitrila;
5-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-(3-flúor-2-
15 hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;
5-(3,5-difluorfenil)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;
2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(4-metil-2-tienil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;
20 5-(1-benzotien-2-il)-2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;
2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(3-tienil)-4(3H)-pirimidinona;
2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(5-fenil-2-tienil)-4(3H)-pirimidinona;
25 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona;
5-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(3-flúor-2-

hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

5-(1-benzotien-2-il)-2-(2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

5-[2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-1,6-diidro-5-pirimidinil]-2-tiofenocarbonitrila;

3-[2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-1,6-diidro-5-pirimidinil]benzonitrila;

10 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-fenil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

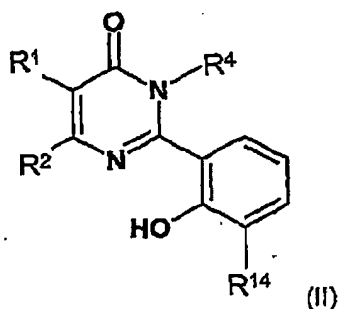
2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-propil-4(3H)-pirimidinona;

15 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona; e

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(1H-pirrol-1-il)-4(3H)-pirimidinona;

ou um sal farmacêuticamente aceitável seu.

20 6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, de fórmula (II):



CARACTERIZADO pelo fato de que:

R¹ e R² são, independentemente, selecionados do grupo consistindo de H, halogênio, alquil C₁₋₈, aril,

heterociclicil e heteroaril, opcionalmente substituídos, exceto por H e halogênio, de uma a três vezes, independentemente, por halogênio, CN, alquil C₁₋₄, aril, heteroaril, -O-(CH₂)_n-O, CF₃ e OCF₃;

5 ou R¹ e R² juntos formam um anel de 5 a 8 membros, opcionalmente contendo de um a três heteroátomos selecionados de N, O e S, opcionalmente substituídos, independentemente, uma vez ou duas vezes, por metil;

 R¹⁴ representa F ou H;

10 R⁴ representa arilalquil C₁₋₂, opcionalmente substituído, independentemente, de uma a três vezes, por F, CF₃ ou Cl; e

 n é 1, 2 ou 3;

 ou um sal farmacêuticamente aceitável seu.

15 7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é selecionado do grupo consistindo de cloro, propil, isobutil, 2-tienil, 5-metil-2-tienil, 3-ciano-2-tienil, 4-metil-2-tienil, 3-ciano-2-tienil, 2-cianofenil, 3-cianofenil, 3,5-difluorfenil,
20 diidrobenzodioxil, benzotienil, benzotiazolil, 2-metiltiazolil, N-pirrolil e 2-metiltiazolil.

 8. Composto, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R² é metil.

 9. Composto, de acordo com a reivindicação 6,
25 **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹⁴ é F.

 10. Composto, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser selecionado do grupo consistindo de:

2-(3-flúor-2-hidroxfenil)-6-metil-5-(2-metilpropil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxfenil)-5,5-dimetil-3-(2-feniletíl)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;

5 5-cloro-2-(2-hidroxfenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

3-[2-(3-fluorfenil)etil]-2-(2-hidroxfenil)-5,6,7,8-tetraidro-4(3H)-quinazolinona;

10 2-(3-flúor-2-hidroxfenil)-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

3-[2-(3-flúor-2-hidroxfenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletíl)-1,6-diidro-5-pirimidinil]benzotrila;

5-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-(3-flúor-2-hidroxfenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

15 5-(3,5-difluorfenil)-2-(3-flúor-2-hidroxfenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxfenil)-6-metil-5-(4-metil-2-tienil)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

20 5-(1-benzotien-2-il)-2-(3-flúor-2-hidroxfenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxfenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-5-(2-tienil)-4(3H)-pirimidinona;

5-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(3-flúor-2-hidroxfenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

25 5-(1-benzotien-2-il)-2-(2-hidroxfenil)-6-metil-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

2-(2-hidroxfenil)-6-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(2-feniletíl)-4(3H)-pirimidinona;

5-[2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-1,6-diidro-5-pirimidinil]-2-tiofenocarbonitrila;

3-[2-(2-hidroxifenil)-4-metil-6-oxo-1-(2-feniletil)-1,6-diidro-5-pirimidinil]benzonitrila;

5 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-fenil-3-(2-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;

2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-propil-4(3H)-pirimidinona; e

10 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-3-(2-feniletil)-5-(1H-pirrol-1-il)-4(3H)-pirimidinona;

ou um sal farmacêuticamente aceitável seu.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser 2-(3-flúor-2-hidroxifenil)-6-metil-5-(5-metil-2-tienil)-3-(2-feniletil)-4(3H)-

15 pirimidinona.

12. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender um composto de acordo com a reivindicação 1 ou 11, e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

20 13. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-11, para uso na prevenção ou tratamento de uma doença ou desordem de osso anormal ou homeostase mineral selecionada do grupo que consiste em
25 osteosarcoma, doença periodontal, cicatrização de fratura, osteoartrite, artrite reumatóide, doença de Paget, hipercalcemia humoral, malignância e osteoporose.

14. Composição farmacêutica, de acordo com a

reivindicação 13, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um agente antirresortivo selecionado do grupo que consiste em estrogênio, $1\alpha,25-(OH)_2D_3$, $1\alpha-(OH)D_3$, calcitonina, moduladores do receptor de estrogênio seletivo, antagonistas do receptor de fibronectina, inibidores de $V-H^+-ATPase$, antagonistas de src SH₂, biofosfatos e inibidores de catepsina K.

PI 0618900-8

RESUMO

"COMPOSTOS CALCILÍTICOS"

São fornecidos novos compostos calcilíticos, composições farmacêuticas, métodos de síntese e métodos de seus
5 usos.