



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0021237

(51)⁷ **A61K 31/47, 31/495, C07D 487/08**

(13) **B**

(21) 1-2009-00148

(22) 22.06.2007

(86) PCT/US2007/071854 22.06.2007

(87) WO2007/150011 27.12.2007

(30) 60/805,602 23.06.2006 US

(45) 25.07.2019 376

(43) 25.09.2009 258

(73) SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION (US)

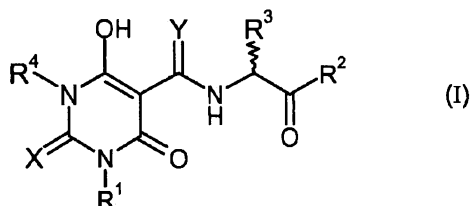
One Franklin Plaza, PO Box 7929, Philadelphia, Pennsylvania 19101, United States of America

(72) Kevin J. DUFY (GB), Duke M. FITCH (US), Jian JIN (US), Ronggang LIU (US), Antony N. SHAW (GB), Kenneth WIGGALL (GB)

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) **HỢP CHẤT ỨC CHẾ PROLYL HYDROXYLAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất glyxin được thế N pyrimidintrion có công thức (I),



hợp chất có công thức (I) này là chất đối kháng thụ thể enzym HIF prolyl hydroxylaza và hữu ích để điều trị bệnh, ví dụ, bệnh thiếu máu, nhờ ức chế enzym này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất glyxerin được thế N dị thơm, cụ thể là chất ức chế enzym HIF prolyl hydroxylaza, và do đó dùng trong điều trị các bệnh có lợi từ sự ức chế enzym này, bệnh thiếu máu là một ví dụ.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

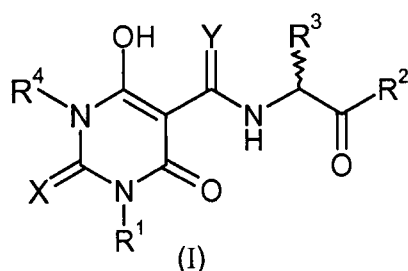
Bệnh thiếu máu xảy ra khi có sự giảm hoặc sự bất thường trong các tế bào hồng cầu, dẫn đến mức oxy trong máu giảm. Bệnh thiếu máu thường xảy ra ở những bệnh nhân ung thư, đặc biệt là những bệnh nhân dùng hóa trị liệu. Bệnh thiếu máu thường được xem xét ở người lớn tuổi, những bệnh nhân mắc bệnh thận, và trong phạm vi rộng của các tình trạng bệnh liên quan đến bệnh mạn tính.

Thông thường, nguyên nhân của bệnh thiếu máu là do sự tạo ra erythropoietin (Epo) giảm dẫn đến ngăn cản sự tạo hồng cầu (sự trưởng thành của các tế bào hồng cầu). Sự tạo ra Epo có thể được gia tăng bằng cách ức chế enzym prolyl hydroxylaza là enzym quy định yếu tố gây ra sự giảm oxy huyết (HIF-hypoxia inducible factor). Một chiến lược để làm tăng sự tạo ra erythropoietin (Epo) là làm ổn định và do đó làm tăng tác dụng sao chép của HIF. Các dưới đơn vị HIF-alpha (HIF-1alpha, HIF-2alpha và HIF-3alpha) bị làm suy yếu một cách nhanh chóng bằng proteosome trong tình trạng nồng độ oxy đủ theo sự hydroxyl hóa của các gốc prolin bởi prolyl hydroxylaza (EGLN1, 2,3). Sự hydroxyl hóa prolin cho phép tương tác với protein von Hippel Lindau (VHL), hợp phần của E3 ubiquitin ligaza. Điều này dẫn đến sự ubiquitin hóa của HIF-alpha và tiếp đó là sự thoái hóa. Trong tình trạng giảm oxy mô, tác dụng ức chế enzym prolyl hydroxylaza được ngăn chặn, vì vậy các dưới đơn vị HIF-alpha được ổn định, và các gen phản ứng HIF, bao gồm Epo được sao chép. Do đó, sự ức chế enzym prolyl hydroxylaza dẫn đến mức tăng của HIF-alpha và vì vậy làm tăng sự tạo ra Epo.

Hợp chất theo sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế các enzym hydroxylaza này, làm tăng sự tạo ra Epo và nhờ đó điều trị bệnh thiếu máu. Chứng thiếu máu cục bộ, chứng nhồi máu cơ tim, chứng đột quỵ và sự bảo vệ tế bào có thể có lợi nhờ việc sử dụng các hợp chất này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Trong trường hợp đầu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R^1 và R^4 được độc lập chọn từ nhóm bao gồm hydro, $-NR^5R^6$, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl- C_1 - C_{10} alkyl, C_5 - C_8 xycloalkenyl, C_5 - C_8 xycloalkenyl- C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_8 heteroxycloalkyl, C_3 - C_8 heteroxycloalkyl- C_1 - C_{10} alkyl, aryl, aryl- C_1 - C_{10} alkyl, heteroaryl và heteroaryl- C_1 - C_{10} alkyl;

R^2 là $-NR^7R^8$ hoặc $-OR^9$;

R^3 là H hoặc C_1 - C_4 alkyl;

trong đó R^5 và R^6 được độc lập chọn từ nhóm hydro, C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl- C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_8 heteroxycloalkyl, C_3 - C_8 heteroxycloalkyl- C_1 - C_{10} alkyl, aryl, aryl- C_1 - C_{10} alkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_1 - C_{10} alkyl, $-C(O)C_1$ - C_4 alkyl, $-C(O)C_3$ - C_6 xycloalkyl, $-C(O)C_3$ - C_6 heteroxycloalkyl, $-C(O)$ aryl, $-C(O)$ heteroaryl và $-S(O)_2C_1$ - C_4 alkyl, hoặc, khi R^5 và R^6 được đính nitơ, R^5 và R^6 giữ cùng với nitơ đã được đính tạo ra vòng bão hòa có 5 hoặc 6 hoặc 7 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại khác được chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh,

R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10}

alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, C₃-C₈xycloalkyl, C₃-C₈heteroxyccloalkyl, aryl và heteroaryl, và

R⁹ là H hoặc cation, hoặc C₁-C₁₀alkyl không được thế hoặc được thế với một hoặc nhiều phần tử thế, thích hợp nằm trong khoảng từ 1 đến 6 phần tử thế, thích hợp nằm trong khoảng từ 1 đến 3 phần tử thế, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₃-C₆xyccloalkyl, heteroxyccloalkyl, aryl và heteroaryl;

X là O hoặc S; và

Y là O hoặc S;

trong đó bất kỳ cacbon hoặc nguyên tử khác loại nào của R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ là không bị thế hoặc, có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, thích hợp nằm trong khoảng từ 1 đến 6 phần tử thế, thích hợp nằm trong khoảng từ 1 đến 3 phần tử thế, độc lập được chọn từ C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, halogen, -OR¹⁰, -NR⁵R⁶, oxo, xyano, nitro, -C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)R¹⁰, -N(R⁵)C(O)OR¹⁰, -OC(O)NR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)NR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶, -N(R⁵)SO₂R¹⁰, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, C₃-C₆xyccloalkyl, C₃-C₆heteroxyccloalkyl, aryl, C₁-C₆alkyl-aryl, heteroaryl và C₁-C₆alkyl-heteroaryl, trong đó R⁵ và R⁶ tương tự như đã được xác định ở trên và R¹⁰ được chọn từ hydro, C₁-C₁₀alkyl, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, -C(O)C₁-C₄alkyl, -C(O)aryl, -C(O)heteroaryl, -C(O)C₃-C₆xyccloalkyl, -C(O)C₃-C₆heteroxyccloalkyl, -S(O)₂C₁-C₄alkyl, C₃-C₈xyccloalkyl, C₃-C₈heteroxyccloalkyl, C₆-C₁₄aryl, aryl-C₁-C₁₀alkyl, heteroaryl và heteroaryl-C₁-C₁₀alkyl;

và/hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng.

Trong khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (1) và/hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng để dùng trong điều trị bệnh cho động vật có vú, bao gồm điều trị bệnh ở người, ví dụ, điều trị bệnh thiếu máu. Ví dụ về phương pháp điều trị bệnh đó là phương pháp điều trị bệnh thiếu máu mà bị ảnh hưởng bởi việc tăng sự tạo ra erythropoietin (Epo) bằng cách ức chế

enzym HIF prolyl hydroxylaza bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng, đối với bệnh nhân cần được điều trị, ở dạng nguyên chất hoặc đã được trộn với tá dược được dụng hoặc tá dược với lượng đủ để làm tăng sự tạo ra Epo.

Trong khía cạnh thứ ba, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), và/hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng, và một hoặc nhiều chất mang được dụng, các chất làm loãng và các tá dược.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng, trong khi bào chế dược phẩm điều trị rối loạn trung gian bằng cách ức chế enzym HIF prolyl hydroxylaza như bệnh thiếu máu, bệnh này có thể được điều trị bằng cách ức chế enzym HIF prolyl hydroxylaza.

Trong khía cạnh thứ tư, sáng chế đề cập đến phương pháp kết hợp sử dụng hợp chất theo sáng chế có công thức (I) với các thành phần hoạt tính khác.

Mô tả chi tiết sáng chế

Để tránh sự hiểu nhầm, trừ khi có chỉ dẫn khác, thuật ngữ "được thể" tức là được thể bởi một hoặc nhiều nhóm xác định. Trong trường hợp các nhóm có thể được chọn từ một số nhóm thuộc các phương án lựa chọn, các nhóm lựa chọn này có thể là giống hoặc khác nhau.

Thuật ngữ "một cách độc lập" tức là khi nhiều hơn một phần tử thể được chọn từ số các phần tử thể có thể được chọn, các phần tử thể này có thể là giống hoặc khác nhau.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu" tức là lượng của thuốc hoặc dược phẩm mà sẽ suy ra được sự đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng y học của mô, hệ thống, động vật hoặc người mà đang được tìm hiểu, ví dụ, bởi nhà nghiên cứu hoặc bác sĩ lâm sàng. Ngoài ra, thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị" tức là bất kỳ lượng nào, khi mà so sánh với đối tượng tương ứng không được nhận một lượng tương tự, dẫn đến sự nâng cao về việc điều trị, chữa bệnh, phòng ngừa, hoặc cải thiện tình trạng bệnh, rối loạn, hoặc tác dụng phụ, hoặc làm giảm tốc độ tiến triển của

bệnh hoặc rối loạn. Ngoài ra, thuật ngữ này bao gồm trong phạm vi của nó là lượng hữu hiệu để làm tăng chức năng sinh lý thông thường.

Đối với thuật ngữ "alkyl" được sử dụng ở đây để chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số lượng nguyên tử cacbon cụ thể, để ví dụ như đã sử dụng ở đây thuật ngữ " C_1 - C_4 alkyl" và " C_1 - C_{10} alkyl" để chỉ nhóm alkyl tương ứng có ít nhất từ 1 đến 4 hoặc 10 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm alkyl mạch nhánh hoặc mạch thẳng hữu ích theo sáng chế, nhưng không bị giới hạn bởi chúng, bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, isobutyl, n-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, và n-dexyl, và các nhóm tương tự mạch nhánh của 5 alkan thông thường sau cùng.

Khi thuật ngữ "alkenyl" (hoặc "alkenylen") được sử dụng, thì nó chỉ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa số lượng nguyên tử cacbon cụ thể và ít nhất từ 1 đến 5 liên kết đôi cacbon-cacbon. Ví dụ này bao gồm etenyl (hoặc etenylene) và propenyl (hoặc propenylen).

Khi thuật ngữ "alkynyl" (hoặc "alkynylen") được sử dụng, thì nó chỉ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa số lượng nguyên tử cacbon cụ thể và ít nhất từ 1 đến 5 liên kết ba cacbon-cacbon. Ví dụ này bao gồm etynyl (hoặc etynylene) và propynyl (hoặc propynylen).

"Haloalkyl" chỉ nhóm alkyl, nhóm này được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế halo, thích hợp từ 1 đến 6 phần tử thế. Haloalkyl bao gồm triflometyl.

Khi thuật ngữ "xycloalkyl" được sử dụng, thì nó chỉ vòng không thơm, vòng bão hòa, nhân hydrocacbon vòng chứa số lượng nguyên tử cacbon cụ thể. Để ví dụ, thuật ngữ " C_3 - C_8 xycloalkyl" chỉ nhân hydrocacbon vòng không thơm có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon. Ví dụ nhóm " C_3 - C_8 xycloalkyl" hữu ích theo sáng chế, nhưng không hạn chế, bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl.

Thuật ngữ " C_3 - C_8 xycloalkenyl" chỉ vòng carboxy vòng đơn không thơm có số lượng nguyên tử cacbon cụ thể và có đến 3 liên kết đôi cacbon-cacbon.

"Xycloalkenyl" bao gồm các ví dụ xyclopentenyl và xyclohexenyl.

Khi thuật ngữ " C_3 - C_8 heteroxycloalkyl" được sử dụng, thì nó có nghĩa là vòng dị vòng không thơm chứa số nguyên tử vòng cụ thể, bão hòa hoặc có một hoặc nhiều mức không bão hòa và chứa một hoặc nhiều sự thể nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S và N. Vòng này có thể tùy ý được ngưng tụ với một hoặc nhiều vòng "dị vòng" khác hoặc vòng xycloalkyl. Ví dụ về gốc "dị vòng" bao gồm, nhưng không giới hạn, aziridin, thiiran, oxiran, azetidin, oxetan, thietan, tetrahydrofuran, pyran, 1,4-dioxan, 1,3-dioxan, piperidin, piperazin, 2,4-piperazindion, pyrrolidin, imidazolidin, pyrazolidin, morpholin, thiomorpholin, tetrahydrothiopyran, tetrahydrothiophen, và gốc tương tự.

"Aryl" tùy ý chỉ vòng đơn được thế và đa vòng cacbon không ngưng tụ hoặc nhóm ngưng tụ có số nguyên tử cacbon nằm trong khoảng từ 6 đến 14 và có ít nhất một vòng thơm tuân theo quy tắc của Hiickel. Ví dụ về nhóm aryl là phenyl, biphenyl, naphtyl, anthraxenyl, phenanthrenyl và nhóm tương tự.

"Heteroaryl" tùy ý là nhân đơn vòng thơm được thế hoặc hệ vòng ngưng tụ đa vòng cacbon, trong đó có ít nhất một vòng tuân theo quy tắc của Hiickel, có số lượng nguyên tử trong vòng xác định, và vòng này có ít nhất một nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S. Ví dụ về nhóm "heteroaryl" bao gồm furanyl, thiophenyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxo-pyridyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, indolyl và indazolyl.

Thuật ngữ "tùy ý" được hiểu là (các) trường hợp đã được mô tả có thể xảy ra hoặc không xảy ra sau đó, và bao gồm cả trường hợp xảy ra và trường hợp không xảy ra.

Thuật ngữ "solvat" chỉ phức hợp của hợp thức biến đổi được tạo ra từ chất tan và dung môi. Các dung môi thực hiện mục đích của sáng chế không ảnh hưởng đến hoạt tính sinh học của chất tan. Ví dụ về dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn, nước, metanol, etanol và axit axetic. Tốt hơn,

nếu dung môi được sử dụng là dung môi được dụng. Ví dụ về dung môi được dụng thích hợp bao gồm, không hạn chế ở, nước, etanol và axit axetic. Tốt nhất, nếu dung môi được sử dụng là nước.

Ở đây, thuật ngữ "muối được dụng" để chỉ các muối duy trì được tác dụng sinh học mong muốn của hợp chất chủ đạo và biểu hiện các tác dụng độc tính không mong muốn nhỏ nhất. Các muối được dụng này có thể được điều chế tại chỗ in situ trong suốt quá trình phân tách và tinh chế sau cùng của hợp chất, hoặc bằng phản ứng riêng biệt của hợp chất được tinh chế ở dạng axit hoặc bazơ tự do của nó với bazơ hoặc axit thích hợp.

Đối với thuật ngữ "sử dụng kết hợp" và các dẫn xuất của nó được sử dụng ở đây có nghĩa là việc sử dụng đồng thời hoặc theo cách sử dụng lần lượt bất kỳ của hợp chất ức chế enzym prolyl hydroxylaza, như đã được mô tả ở đây, và thành phần hoặc các thành phần hoạt tính, đã được biết là hữu ích trong điều trị các bệnh về hệ tạo huyết, đặc biệt là bệnh thiếu máu, bao gồm EPO hoặc dẫn xuất của chúng. Thuật ngữ "thành phần hoặc các thành phần hoạt tính", được sử dụng ở đây, bao gồm hợp chất bất kỳ hoặc tác nhân điều trị đã được biết tới hoặc đã khẳng định các tính chất có lợi khi được sử dụng cho bệnh nhân cần được điều trị bệnh về hệ tạo huyết, cụ thể là bệnh thiếu máu hoặc hợp chất bất kỳ đã biết là hữu ích khi sử dụng kết hợp với hợp chất ức chế enzym prolyl hydroxylaza. Tốt hơn, nếu việc sử dụng này là không đồng thời, thì các hợp chất này được sử dụng trong thời gian gần nhau. Hơn nữa, không có vấn đề gì nếu các hợp chất này được sử dụng ở dạng liều tương tự, ví dụ, một hợp chất có thể được sử dụng khu trú trong khi hợp chất khác có thể được sử dụng qua đường miệng.

Trong các phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) có thể chứa một nhóm chức có tính axit là đủ để tạo ra muối. Các muối điển hình bao gồm muối kim loại được dụng như các muối natri, kali, liti, canxi, magie, nhôm, và kẽm; cacbonat và bicarbonat của cation kim loại được dụng như natri, kali, liti, canxi, magie, nhôm và kẽm; amin hữu cơ bậc một, bậc hai và bậc ba được dụng bao

gồm amin béo, amin thơm, diamin béo và hydroxy alkylamin như metylamin, etylamin, 2-hydroxyetylamin, dietylamín, trietylamin, etylendiamin, etanolamin, dietanolamin và xyclohexylamin.

Trong các phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) có thể chứa nhóm chức có tính bazơ và do đó có thể tạo ra muối cộng axit được dùng bằng cách xử lý bằng axit thích hợp. Các axit thích hợp bao gồm axit vô cơ được dùng và axit hữu cơ được dùng. Các muối cộng axit được dùng điển hình bao gồm hydroclorua, hydrobromua, nitrat, metylnitrat, sulfat, bisulfat, sulfamat, phosphat, axetat, hydroxyaxetat, phenylaxetat, propionat, butyrat, isobutytrat, valerat, maleat, hydroxymaleat, acrylat, fumarat, malat, tartrat, xitrat, salixylat, *p*-aminosalixyclat, glycolat, lactat, heptanoat, phtalat, oxalat, succinat, benzoat, *o*-axetoxibenzoat, clobenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat, metoxybenzoat, mandelat, tannat, format, stearat, ascorbat, palmitat, oleat, pyruvat, pamoat, malonat, laurat, glutarat, glutamat, estolat, metan sulfonat (mesylat), etan sulfonat (esylat), 2-hydroxyetansulfonat, benzensulfonat (besylat), *p*-aminobenzenesulfonat, *p*-toluen sulfonat (tosylat) và naptalen-2-sulfonat.

Tốt hơn là, hợp chất có công thức (I) bao gồm trong đó:

X là O;

Y là O;

R^1 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl- C_1 - C_{10} alkyl, C_5 - C_8 xycloalkenyl, C_5 - C_8 xycloalkenyl- C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_8 heteroxycloalkyl, C_3 - C_8 heteroxycloalkyl- C_1 - C_{10} alkyl, aryl, aryl- C_1 - C_{10} alkyl, heteroaryl và heteroaryl- C_1 - C_{10} alkyl;

R^2 là $-NR^7R^8$ hoặc $-OR^9$;

R^3 là H hoặc C_1 - C_4 alkyl;

trong đó R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 -

C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_3 - C_8 heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl, và

R^9 là H hoặc cation, hoặc C_1 - C_{10} alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, thích hợp nếu số phần tử thế nằm trong khoảng từ 1 đến 6, thích hợp nếu số phần tử thế nằm trong khoảng từ 1 đến 3, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_3 - C_6 xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl;

trong đó cacbon hoặc nguyên tử khác loại bất kỳ của R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 là không được thế hoặc có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, thích hợp nếu số phần tử thế nằm trong khoảng từ 1 đến 6, thích hợp nếu số phần tử thế nằm trong khoảng từ 1 đến 3, độc lập được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, halogen, $-OR^{10}$, $-NR^5R^6$, oxo, xyano, nitro, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-N(R^5)C(O)R^{10}$, $-N(R^5)C(O)OR^{10}$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, $-SO_2NR^5R^6$, $-N(R^5)SO_2R^{10}$, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_3 - C_6 heteroxycloalkyl, aryl, C_1 - C_6 alkyl-aryl, heteroaryl và C_1 - C_6 alkylheteroaryl, trong đó R^5 và R^6 như đã xác định ở trên và R^{10} được chọn từ hydro, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, $-C(O)C_1$ - C_4 alkyl, $-C(O)aryl$, $-C(O)heteroaryl$, $-C(O)C_3$ - C_6 xycloalkyl, $-C(O)C_3$ - C_6 heteroxycloalkyl, $-S(O)_2C_1$ - C_4 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_3 - C_8 heteroxycloalkyl, C_6 - C_{14} aryl, aryl- C_1 - C_{10} alkyl, heteroaryl và heteroaryl- C_1 - C_{10} alkyl; và/hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng.

Tốt hơn nữa là, hợp chất có công thức (I) có trong đó:

X là O;

Y là O;

R^1 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl- C_1 - C_{10} alkyl, C_5 - C_8 xycloalkenyl, C_5 - C_8 xycloalkenyl- C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_8 heteroxycloalkyl, C_3 - C_8 heteroxycloalkyl- C_1 - C_{10} alkyl, aryl, aryl- C_1 - C_{10} alkyl, heteroaryl và heteroaryl- C_1 - C_{10} alkyl;

R^2 là $-OR^9$;

R^3 là H hoặc C_1-C_4alkyl ;

R^9 là H hoặc cation, hoặc $C_1-C_{10}alkyl$ không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, thích hợp nếu số phần tử thế nằm trong khoảng từ 1 đến 6, thích hợp nếu số phần tử thế nằm trong khoảng từ 1 đến 3, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_3-C_6 xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl;

trong đó cacbon hoặc nguyên tử khác loại bất kỳ của R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^9 là không được thế, có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế, thích hợp nếu số phần tử thế nằm trong khoảng từ 1 đến 6, thích hợp nếu số phần tử thế nằm trong khoảng từ 1 đến 3, độc lập được chọn từ C_1-C_6alkyl , $C_1-C_6haloalkyl$, halogen, $-OR^{10}$, $-NR^5R^6$, oxo, xyano, nitro, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-N(R^5)C(O)R^{10}$, $-N(R^5)C(O)OR^{10}$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, $-SO_2NR^5R^6$, $-N(R^5)SO_2R^{10}$, $C_2-C_{10} alkenyl$, $C_2-C_{10} alkynyl$, $C_3-C_6xycloalkyl$, $C_3-C_6heteroxycloalkyl$, aryl, $C_1-C_6alkyl-aryl$, heteroaryl và $C_1-C_6 alkyl-heteroaryl$, trong đó R^5 và R^6 tương tự như đã được xác định ở trên và R^{10} được chọn từ hydro, $C_1-C_{10}alkyl$, $C_2-C_{10}alkenyl$, $C_2-C_{10}alkynyl$, $-C(O)C_1-C_4alkyl$, $-C(O)aryl$, $-C(O)heteroaryl$, $-C(O)C_3-C_6xycloalkyl$, $-C(O)C_3-C_6heteroxycloalkyl$, $-S(O)_2C_1-C_4alkyl$, $C_3-C_8xycloalkyl$, $C_3-C_8heteroxycloalkyl$, $C_6-C_{14}aryl$, aryl- $C_1-C_{10}alkyl$, heteroaryl và heteroaryl- $C_1-C_{10}alkyl$; và/hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng.

Được ưu tiên hơn là các hợp chất có công thức (I), trong đó:

X là O;

Y là O;

R^1 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_1-C_{10}alkyl$, $C_2-C_{10}alkenyl$, $C_2-C_{10}alkynyl$, $C_3-C_8xycloalkyl$, $C_3-C_8xycloalkyl-C_1-C_{10}alkyl$, $C_5-C_8xycloalkenyl$, $C_5-C_8xycloalkenyl-C_1-C_{10}alkyl$, $C_3-C_8heteroxycloalkyl$, $C_3-C_8heteroxycloalkyl-C_1-C_{10}alkyl$, aryl, aryl- $C_1-C_{10}alkyl$, heteroaryl và heteroaryl- $C_1-C_{10}alkyl$;

R^2 là $-OR^9$;

R^3 là H;

R^9 là H hoặc cation;

trong đó cacbon hoặc nguyên tử khác loại bất kỳ của R^1 , R^2 , R^3 , R^4 không được thế hoặc có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế, thích hợp nếu số phần tử thế nằm trong khoảng từ 1 đến 6, thích hợp nếu số phần tử thế nằm trong khoảng từ 1 đến 3, độc lập được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, halogen, $-OR^{10}$, $-NR^5R^6$, oxo, xyano, nitro, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-N(R^5)C(O)R^{10}$, $-N(R^5)C(O)OR^{10}$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, $-SO_2NR^5R^6$, $-N(R^5)SO_2R^{10}$, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_3 - C_6 heteroxyccloalkyl, aryl, C_1 - C_6 alkyl-aryl, heteroaryl và C_1 - C_6 alkyl-heteroaryl, trong đó R^5 và R^6 tương tự như đã được xác định ở trên và R^{10} được chọn từ hydro, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, $-C(O)C_1$ - C_4 alkyl, $-C(O)$ aryl, $-C(O)$ heteroaryl, $-C(O)C_3$ - C_6 xyccloalkyl, $-C(O)C_3$ - C_6 heteroxyccloalkyl, $-S(O)_2C_1$ - C_4 alkyl, C_3 - C_8 xyccloalkyl, C_3 - C_8 heteroxyccloalkyl, C_6 - C_{14} aryl, aryl- C_1 - C_{10} alkyl, heteroaryl và heteroaryl- C_1 - C_{10} alkyl; và/hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng.

Các hợp chất cụ thể được minh họa ở đây và là hữu ích theo sáng chế bao gồm:

N-{[1-(4-clophenyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[1-{[2,4-bis(metyloxy)phenyl]metyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[1-(4-clophenyl)-6-hydroxy-4-oxo-3-(phenylmetyl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-({6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-

pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-1-phenyl-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-[(1-(1,1-dimetyletyl)-3-{[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1-(2-pyridinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[6-hydroxy-1-(2-nitrophenyl)-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[1-[(3-xyanophenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-[(6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1-{[4-(triflometyl)phenyl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-{[1-[(3,4-diclophenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[6-hydroxy-1-{[3-(metyloxy)phenyl]metyl}-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[1-[(2,6-diclophenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[6-hydroxy-1-metyl-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[1-xyclohexyl-3-(2-xyclopropyletyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-[(1,3-dixyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-{[1-hexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[1-ethyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[1-butyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(2-phenylethyl)-3-(phenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[3-{[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}-6-hydroxy-1-(1-methylethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-[(1-cyclohexyl-3-{[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-{[6-hydroxy-1,3-bis(1-methylethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[3-[(2-bromophenyl)methyl]-1-(1,1-dimethylethyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-[(1-(2,6-dichlorophenyl)-3-{[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-[(1-(2,4-dichlorophenyl)-3-{[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-[(1-(2-bromophenyl)-3-{[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-[(1-(2-biphenyl)-3-{[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-

yl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl} glyxin;

N-{[3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl} glyxin;

N-{[3-{[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(2-thienyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl} glyxin;

N-({1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-[3-(4-morpholinyl)propyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[3-{[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(3-pyridinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl} glyxin;

N-({1-xyclohexyl-3-[(2-flophenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-({3-[(2-clophenyl)metyl]-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-({1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-[(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphtalenyl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-({1-xyclohexyl-3-[(2,4-dimetylphenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-({1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-[(2,4,6-triflophenyl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-[(1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-{[4-(1-metyletyl)phenyl]metyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-({1-xyclohexyl-3-[(2-etylphenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-({1-xyclohexyl-3-[(4-etylphenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-({1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-[(2,4,6-trimetylphenyl)metyl]-

1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[1-xyclohexyl-3-(2-xyclohexyletyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-[(3-{[3,5-bis(metyloxy)phenyl]metyl}-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-{[1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-(2-naphtalenylmetyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-({1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-[(4-metylphenyl)metyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[3-(4-biphenylmetyl)-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-[(3-{[4-(1,3-benzoxazol-2-yl)phenyl]metyl}-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-({3-[2-(4-biphenyl)-2-oxoetyl]-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-[(1,3-bis{[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-{[1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-(4-metylxcyclohexyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-({1-xyclohexyl-3-[4-(1,1-dimetyletyl)xyclohexyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-[(1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-({1-xyclohexyl-3-[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[1-xyclohexyl-3-(xyclohexylmetyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-[(3-xycloheptyl-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-[(3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-({1-[(1R,2R,4S)-bixyclo[2.2.1]hept-2-yl]-3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-(3-metylxcyclohexyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-[(3-xyclohexyl-1-xyclopropyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-[(1-xyclobutyl-3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-[(3-xyclohexyl-1-xyclopentyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-{[6-hydroxy-1,3-bis(3-metylbutyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-[(6-hydroxy-1,3-bis{[2-(metyloxy)phenyl]metyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-({1,3-bis[(2-clophenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-[(1,3-dihexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-{[1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-(2-metylxcyclohexyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-(2-naphtalenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-[(1-xyclohexyl-3-hexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-

pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-[(1,3-dixycloheptyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-[(1,3-dixyclopentyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-{[1-xyclohexyl-3-(2,3-dimethylxyclohexyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

axit 4-[5-{[(carboxymetyl)amino]carbonyl}-3-xyclohexyl-4-hydroxy-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]xyclohexancarboxylic;

N-{[1-xyclohexyl-3-(4-ethylxyclohexyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

axit *cis*-4-[3-xyclohexyl-5-({[2-(etyloxy)-2-oxoetyl]amino}carbonyl)-4-hydroxy-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]xyclohexancarboxylic;

N-{[1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-(1-methylxyclohexyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

axit 3-[5-{[(carboxymetyl)amino]carbonyl}-3-xyclohexyl-4-hydroxy-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]xyclohexancarboxylic;

N-{[1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(2-oxo-2-phenyletyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-[(1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-{2-[4-(metyloxy)phenyl]-2-oxoetyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-({1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-[2-(4-metylphenyl)-2-oxoetyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[1-xyclohexyl-3-(3,3-dimetyl-2-oxobutyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-({1-xyclohexyl-3-[2-(4-flophenyl)-2-oxoetyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-({3-[2-(4-xyanophenyl)-2-oxoethyl]-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-({3-[2-(1-benzofuran-2-yl)-2-oxoethyl]-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[3-xyclohexyl-6-hydroxy-1-(1-naphtalenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[3-xyclohexyl-1-(4,4-dimetylxcyclohexyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-({1-xyclohexyl-3-[(2,3-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

Etyl *N*-[(1,3-dixyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonothioyl]glyxinat;

N-[(1,3-dixyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonothioyl]glyxin;

axit 6-[5-{[(carboxymetyl)amino]carbonyl}-3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3,4-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]hexanoic;

axit 6-[5-{[(carboxymetyl)amino]carbonothioyl}-3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3,4-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]hexanoic;

N-({1-xyclohexyl-3-[(3,4-diclophenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-[(1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-({3-xyclohexyl-6-hydroxy-1-[*trans*-4-(metyloxy)xyclohexyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-({1-[1,1'-bi(xyclohexyl)-4-yl]-3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-1,3-bis(1-propylbutyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-

pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-({3-(2-xyclopropyletyl)-6-hydroxy-1-[3-(metyloxy)phenyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(4-phenylxyclohexyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-({1-xyclohexyl-3-[(3,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-({3-(2-xyclopropyletyl)-6-hydroxy-1-[4-(metyloxy)phenyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[3-(2-xyclopropyletyl)-6-hydroxy-1-(3-nitrophenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-({3-(2-xyclopropyletyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-[4-(2-thienyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[1,3-bis(1-etylpropyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-[(6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-[(1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-{[4-(triflometyl)phenyl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-[(1,3-dibutyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-{[1,3-bis(2-xyclopropyletyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[6-hydroxy-1,3-bis(2-metylpropyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-({3-(2-xyclopropyletyl)-6-hydroxy-1-[3-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-({3-(2-xyclopropyletyl)-6-hydroxy-1-[4-(2-metyl-1,3-thiazol-4-yl)phenyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(4-piperidinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-({3-(2-xyclopropyletyl)-1-[4-(2-furanyl)phenyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[1,3-bis(1,1-dimetylpropyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(3-piperidinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(1-{{[(phenylmetyl)oxy]carbonyl}-3-piperidinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[1-(1-axetyl-3-piperidinyl)-3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-[(1-xyclohexyl-3-{[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-({3-[(2-bromophenyl)metyl]-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-({1-xyclohexyl-3-[(2,6-diclophenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-[(3-{[2-bromo-5-(metyloxy)phenyl]metyl}-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-[(3-{[2,4-bis(triflometyl)phenyl]metyl}-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-({3-[(2-bromo-5-flophenyl)metyl]-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

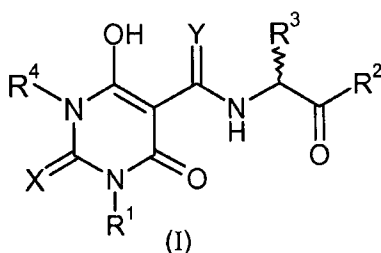
N-[(3-{[2-bromo-4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}-1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-({1-cyclohexyl-6-hydroxy-3-[(2-methylphenyl)methyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

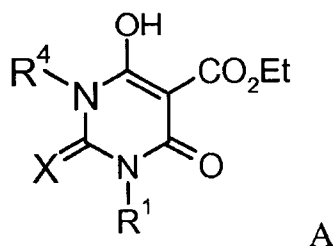
N-{[1-cyclohexyl-3-(1,1-dimethylpropyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin; và

N-{[1,3-bis(2,6-dichlorophenyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin.

Ngoài ra, quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) cũng nằm trong phạm vi của sáng chế này. Để minh họa, quy trình điều chế hợp chất có công thức (I),



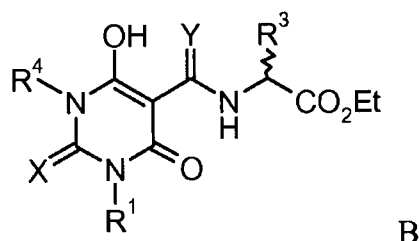
trong đó X, Y, R¹, R², R³ và R⁴ tương tự như được xác định đối với hợp chất có công thức (I) nêu trên, quy trình bao gồm bước phản ứng hợp chất có công thức A:



trong đó R¹ và R⁴ là tương tự với nhóm trong hợp chất có công thức (I), với glyxin và bazơ thích hợp, ví dụ, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, trong dung môi thích hợp như etanol, trong điều kiện nhiệt độ thông thường hoặc chiếu xạ vi sóng, để tạo ra hợp chất có công thức (I), trong đó Y là O, R² là -OH

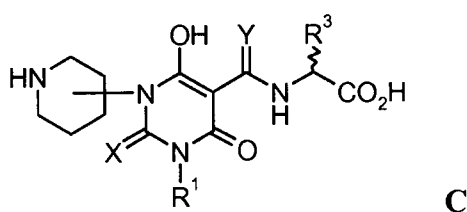
và R^3 là H;

hoặc quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), trong đó X, Y, R^1 , R^2 , R^3 và R^4 tương tự như đã xác định trong hợp chất có công thức (I), quy trình này bao gồm bước phản ứng hợp chất có công thức B:



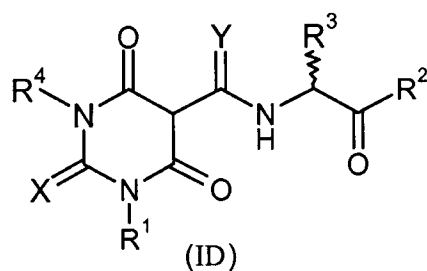
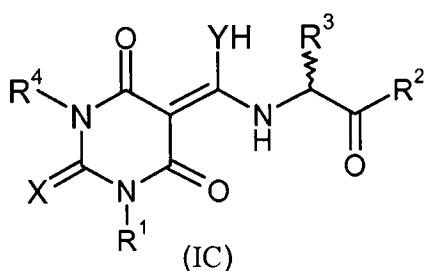
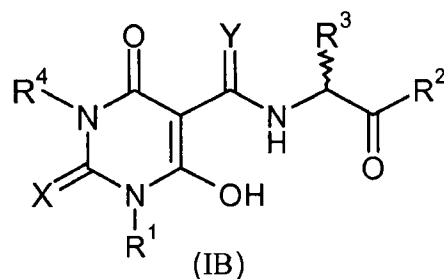
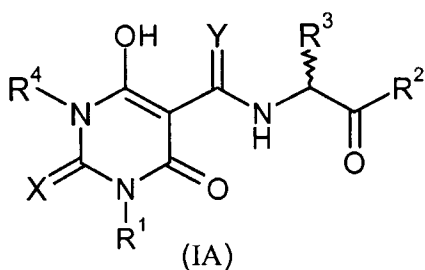
trong đó X, Y, R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là tương tự các nhóm trong hợp chất có công thức (I) với kiềm như natri hydroxit trong dung môi thích hợp như dung dịch nước chứa etanol ở nhiệt độ thích hợp như nhiệt độ phòng, để tạo ra hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là -OH;

hoặc quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), trong đó X, Y, R^1 , R^2 , R^3 là tương tự như được xác định trong hợp chất có công thức (I) và R^4 là piperidiny, quy trình này bao gồm bước phản ứng của hợp chất có công thức C:



trong đó X, Y, R^1 và R^3 là tương tự như các nhóm trong hợp chất có công thức (I) với tác nhân axylat hóa như axetic anhydrit trong dung môi thích hợp như axit axetic ở nhiệt độ thích hợp như 130°C, để tạo ra hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là -OH và R^4 là axylpiperidiny;

Các hợp chất có công thức (I) sẽ được đánh giá bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này là nó có thể tồn tại ở một hoặc nhiều dạng tautome như:



Tất cả các dạng hợp chất đã được mô tả ở đây bao gồm cả hỗn hợp của chúng được dự kiến bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Thông thường, các hợp chất được làm ví dụ ở đây đã được chỉ định tên gọi dựa trên cấu trúc của hợp chất có công thức (IA). Cần hiểu rằng bất kỳ sự tham khảo tới hợp chất đã được đặt tên theo sáng chế được dự kiến bao gồm tất cả dạng tautome của hợp chất đã được đặt tên và hỗn hợp bất kỳ của các các tautome đã được đặt tên này.

Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế ở dạng kết tinh hoặc dạng không kết tinh, và nếu ở dạng kết tinh tùy ý có thể là dạng solvat, ví dụ, ở dạng hydrat. Sáng chế bao gồm trong phạm vi của nó là dạng solvat tỷ lượng (ví dụ, hydrat) cũng như là các hợp chất chứa một lượng dung môi thay đổi (ví dụ, nước).

Một trong số hợp chất đã được mô tả ở đây có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử không đối xứng, hoặc về mặt khác nó có thể tồn tại hai chất đồng phân đối ảnh. Các hợp chất được yêu cầu bảo hộ dưới đây bao gồm hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh cũng như các chất đồng phân đối ảnh đã tinh chế hoặc hỗn hợp đã làm giàu chất đồng phân đối ảnh. Ngoài ra, phạm vi của sáng

chế còn bao gồm các chất đồng phân độc lập của hợp chất có công thức (I), hoặc yêu cầu bảo hộ dưới đây, cũng như là toàn bộ hoặc một phần hỗn hợp cân bằng của chúng. Ngoài ra, sáng chế cũng bao gồm các chất đồng phân độc lập của hợp chất được yêu cầu bảo hộ ở dạng hỗn hợp với các chất đồng phân của chúng trong đó một hoặc nhiều trung tâm không đối xứng được chuyển hóa.

Trong trường hợp có nhiều dạng chất đồng phân khác nhau thì chúng có thể được phân tách hoặc phân giải dạng này từ dạng chất đồng phân khác bằng các phương pháp thông thường, hoặc bất kỳ chất đồng phân thu được có thể thu được bằng phương pháp tổng hợp thông thường hoặc bằng sự tổng hợp lập thể đặc thù hoặc bất đối xứng.

Khi mà có thể được sử dụng để điều trị, hợp chất có công thức (I) cũng như muối, solvat và chất tương tự, có thể được sử dụng ở dạng chế phẩm nguyên chất, tức là không bổ sung chất mang, tốt hơn là có mặt thành phần hoạt tính cùng với chất mang hoặc chất pha loãng. Do đó, sáng chế đề cập đến dược phẩm, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất có công thức (I) và muối, solvat và chất tương tự, và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dùng. Hợp chất có công thức (I) và muối, solvat, v.v., như đã được mô tả ở trên. Chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược phải chấp nhận tương hợp với các thành phần khác của chế phẩm và không độc đối với người sử dụng. Ngoài ra, phù hợp với một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình bào chế dược phẩm chứa hỗn hợp của hợp chất có công thức (I) hoặc muối, solvat, v.v., với một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dùng.

Các dẫn xuất bảo vệ hợp chất có công thức (I) sẽ được đánh giá một cách đúng đắn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, trong đó việc bảo vệ này có thể được tiến hành trước giai đoạn loại bảo vệ cuối cùng, có thể không có tác dụng dược lý theo nghĩa hẹp, nhưng trong trường hợp cụ thể có thể được sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa và sau đó được chuyển hóa trong cơ thể người tạo thành hợp chất có tác dụng dược lý theo sáng chế. Vì vậy, các dẫn xuất này có thể được mô tả ở dạng “các tiền chất”. Ngoài

ra, các hợp chất cụ thể theo sáng chế có thể đóng vai trò là các tiền chất của các hợp chất khác theo sáng chế. Tất cả các dẫn xuất và tiền chất được bảo vệ theo sáng chế được bao gồm trong phạm vi của sáng chế này. Bên cạnh đó, các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ đánh giá một cách đúng đắn rằng các gốc cụ thể mà đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dưới dạng “tiền gốc” có thể được đặt dựa trên các tính năng thích hợp khi các tính năng này có trong hợp chất theo sáng chế. Tốt hơn, nếu tiền chất của hợp chất theo sáng chế bao gồm: este, cacbonat este, hemi-este, phosphat este, nitro este, sulfat este, sulfoxit, amit, carbamat, hợp chất azo, phosphamit, glycozit, ete, axetal và ketal.

Dược phẩm có thể có mặt trong các dạng liều đơn vị chứa hàm lượng thành phần hoạt tính được định trước trên liều đơn vị. Một đơn vị liều này có thể chứa, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,5mg đến 1g, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1mg đến 700mg, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 5mg đến 100mg của hợp chất có công thức (I), phụ thuộc vào tình trạng được điều trị, cách thức sử dụng và lứa tuổi, trọng lượng và tình trạng bệnh của bệnh nhân, hoặc dược phẩm có thể có mặt trong dạng liều đơn vị chứa lượng thành phần hoạt tính định trước trên liều đơn vị. Tốt hơn, nếu thành phần liều đơn vị là những liều chứa liều dùng theo ngày hoặc liều nhỏ, như đã được liệt kê ở trên, hoặc dạng phân nhỏ thích hợp của chúng, của thành phần hoạt tính. Ngoài ra, dược phẩm này có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ mà đã được biết đến trong lĩnh vực dược phẩm.

Dược phẩm này có thể được làm cho phù hợp với việc sử dụng bằng bất kỳ cách thức sử dụng nào, ví dụ, qua đường miệng (bao gồm khoang miệng hoặc dưới lưỡi), trực tràng, mũi, cục bộ (bao gồm khoang miệng, dưới lưỡi hoặc qua da), đường âm đạo hoặc ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch hoặc trong da). Dược phẩm này có thể được bào chế bằng phương pháp đã biết bất kỳ trong lĩnh vực dược phẩm này, ví dụ bằng cách kết hợp hợp chất có công thức (I) với chất mang hoặc tá dược.

Dược phẩm được làm cho phù hợp với việc sử dụng, có thể có mặt ở dạng các đơn vị riêng biệt như viên nang hoặc viên nén; dạng bột hoặc dạng hạt; dạng dung dịch hoặc dạng huyền phù trong chất lỏng chứa nước hoặc không chứa nước; dạng bột hoặc kem có thể ăn được; hoặc nhũ tương lỏng nước trong dầu hoặc nhũ tương lỏng dầu trong nước.

Như đã mô tả ở trên, viên nang được tạo ra bằng cách bào chế hỗn hợp bột và nạp vào lớp bao gelatin đã tạo ra. Silic oxit dạng keo và chất làm trơn như silic oxit dạng keo, bột talc, magie stearat, canxi stearat hoặc polyetylenglycol rắn có thể được bổ sung vào hỗn hợp bột trước khi thực hiện nạp. Chất gây rã hoặc hòa tan như aga-aga, canxi cacbonat hoặc dung dịch chứa cacbonat cũng có thể được bổ sung vào để cải thiện hoạt lực của dược phẩm khi viên nang này được đưa vào bụng.

Ngoài ra, khi yêu cầu hoặc cần thiết, chất kết dính, chất làm trơn, tác nhân gây rã và tác nhân tạo màu thích hợp cũng có thể được kết hợp vào trong hỗn hợp này. Chất kết dính thích hợp bao gồm tinh bột, gelatin, đường tự nhiên như glucoza hoặc beta-lactoza, chất tạo ngọt, gôm tự nhiên và gôm tổng hợp như acacia, nhựa tragacan hoặc natri alginat, carboxymetylxeluloza, polyetylenglycol, sáp và các chất tương tự. Chất làm trơn được sử dụng trong các dạng liều dùng này bao gồm natri oleat, natri stearat, magie stearat, natri benzoat, natri axetat, natri clorua và các chất tương tự. Các chất gây rã bao gồm, không bị giới hạn, tinh bột, methyl xenluloza, aga, bentonit, gôm xanthan và các chất tương tự. Viên nén được tạo ra, ví dụ, bằng cách điều chế hỗn hợp bột, tạo hạt hoặc đập, bổ sung chất làm trơn và chất gây rã và nén thành viên nén. Hỗn hợp bột được điều chế bằng cách trộn hợp chất này thích hợp với chất pha loãng hoặc bazơ như đã mô tả ở trên, và tùy ý với chất kết dính như carboxymetylxenluloza, aliginat, gelatin, hoặc polyvinyl pyrolidon, chất ức chế dung dịch như parafin, chất gia tăng sự tái hấp phụ như muối bậc bốn và/hoặc tác nhân hấp phụ như bentonit, cao lanh hoặc dicanxi phosphat. Hỗn hợp bột này có thể được tạo hạt bằng khuôn tạo viên theo cách bổ sung axit stearic, muối

stearat, bột talc hoặc dầu khoáng. Sau đó, hỗn hợp làm trơn được nén thành viên nén. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế cũng có thể kết hợp với dòng tự do chất mang trơn và được nén một cách trực tiếp thành viên nén mà không trải qua bước tạo hạt hoặc bước đập bột. Màng bao bảo vệ trong hoặc đục bao gồm lớp phủ kín senlac, lớp phủ đường hoặc vật liệu polyme và lớp phủ bóng có thể được đề cập. Phẩm nhuộm có thể được bổ sung vào màng bao này để phân biệt các liều đơn vị khác nhau. Dạng lỏng dùng qua đường miệng như dạng dung dịch, xiro và rượu thuốc thơm ngọt (còn ngọt) có thể được điều chế ở dạng đơn vị liều để lượng thu được chứa một lượng hợp chất có công thức (I) định trước. Xiro có thể được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất này trong dung dịch nước có hương vị thích hợp, trong khi còn ngọt được điều chế thông qua việc sử dụng tá dược rượu không độc. Huyền phù có thể được tạo ra bằng cách phân tán hợp chất này trong tá dược không độc. Chất hòa tan và chất tạo nhũ tương như rượu etoxylat isostearyl và polyoxy etylen sorbitol ete, chất bảo quản, phụ gia tạo hương như dầu bạc hà hoặc chất tạo ngọt tự nhiên hoặc sacharin hoặc chất tạo ngọt nhân tạo, và chất tương tự khác cũng có thể được bổ sung.

Khi thích hợp, các dược phẩm liều đơn vị sử dụng qua đường miệng có thể được bao vi nang. Ngoài ra, chế phẩm này cũng có thể được bào chế dạng để giải phóng kéo dài hoặc giải phóng chậm, ví dụ, bằng cách bao hoặc đưa nguyên liệu hạt ở dạng polyme, sáp hoặc chất tương tự.

Dược phẩm phù hợp để sử dụng theo đường trực tràng có thể được bào chế ở dạng thuốc đạn hoặc dạng thuốc thụt.

Dược phẩm phù hợp để sử dụng ở âm đạo có thể được bào chế ở dạng thuốc đặt âm đạo, băng vệ sinh, kem, dạng gel, thuốc nhão, chế phẩm dạng bột hoặc chế phẩm phun.

Dược phẩm phù hợp cho việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch thuốc tiêm vô trùng chứa nước và không chứa nước mà chứa chất chống oxi hóa, dung dịch đệm, chất kháng vi khuẩn và chất tan biểu hiện thành phần đẳng trương với máu của bệnh nhân; và huyền phù vô trùng chứa nước và

không chứa nước có thể bao gồm tác nhân tạo huyền phù và tác nhân làm đặc. Dược phẩm này có thể được đưa ra ở dạng bao bì một đơn vị hoặc nhiều đơn vị, ví dụ, dạng ống tiêm đầy kín và lọ nhỏ, và có thể được bảo quản trong điều kiện đá lạnh (làm đông khô) yêu cầu chỉ bổ sung chất mang dạng lỏng vô trùng, ví dụ, nước tiêm, ngay trước khi sử dụng. Dung dịch tiêm ngay tức thì và huyền phù có thể được bào chế từ bột vô trùng, hạt và viên nén.

Cần hiểu rằng ngoài các thành phần cụ thể đã được đề cập trên đây, dược phẩm có thể bao gồm các tác nhân thông thường khác trong lĩnh vực kỹ thuật có liên quan đến loại chế phẩm yêu cầu, ví dụ, việc sử dụng qua đường miệng thích hợp này có thể bao gồm tác nhân tạo hương.

Lượng điều trị hiệu quả hợp chất theo sáng chế phụ thuộc vào một số yếu tố bao gồm, ví dụ, tuổi tác và trọng lượng của đối tượng, điều kiện nghiêm ngặt quy định đối với sự điều trị và tính nghiêm ngặt của chúng, bản chất của chế phẩm và đường sử dụng, và sau cùng là sự cẩn thận về đơn thuốc đối với dược phẩm kèm theo. Tuy nhiên, thông thường lượng hiệu quả của hợp chất có công thức (I) để điều trị bệnh thiếu máu nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100mg/kg thể trọng bệnh nhân/ngày, thích hợp nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10mg/kg thể trọng/ngày. Đối với động vật có vú trưởng thành thể trọng đạt 70kg, thích hợp nếu lượng thông thường trên ngày nằm trong khoảng từ 7 đến 700mg và lượng này có thể ở dạng liều đơn/ngày hoặc ở một số liều nhỏ/ngày (ví dụ, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu) sao cho tổng liều lượng trong ngày là tương tự như trên. Lượng hiệu quả của muối hoặc solvat, v.v., có thể được xác định ở dạng cân đối về lượng hiệu quả của chính hợp chất có công thức (I). Dự tính đối với các liều tương tự giành cho việc điều trị các tình trạng bệnh khác đã được nêu ở trên.

Giải thích các từ viết tắt

CDI - carbonyl di-imidazol

DBU - 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

DIAD - diisopropyl azodicarboxylat

DMA - N,N-dimethylacetamid

DMF - N,N-dimethylformamid

DMSO - dimethylsulfoxid

HPLC - sắc ký lỏng cao áp (high pressure liquid chromatography)

LC/MS - sắc ký lỏng/phổ khối (liquid chromatography/mass spectrometry)

NMR - cộng hưởng từ hạt nhân (nuclear magnetic resonance)

rt - nhiệt độ phòng (room temperature)

TFA - axit trifluoroacetic

THF - tetrahydrofuran

Cơ sở hóa học

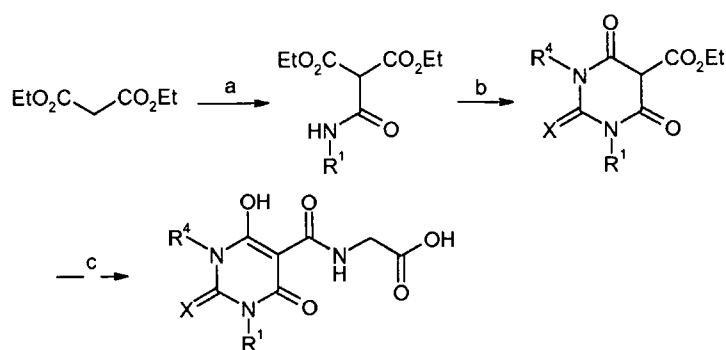
Hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra bằng sự đa dạng của các phương pháp bao gồm phương pháp hóa học chuẩn. Bất kỳ sự biến đổi đã được xác định trước vẫn có ý nghĩa như đã xác định trước đó trừ trường hợp được chỉ định khác. Phương pháp tổng hợp tổng quát minh họa được đưa ra dưới đây và tiếp đó các hợp chất cụ thể được điều chế theo sáng chế được đưa ra trong các ví dụ.

Hợp chất có công thức chung (I) có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật tổng hợp hữu cơ như đã được đưa ra một phần bởi các sơ đồ dưới đây. Trong tất cả các sơ đồ đã được mô tả dưới đây, được hiểu một cách đúng đắn rằng nhóm bảo vệ cho nhóm nhạy phản ứng hoặc nhóm phản ứng được áp dụng khi cần tuân theo các định luật hóa học chung. Nhóm bảo vệ được xử lý theo các phương pháp tiêu chuẩn về tổng hợp hữu cơ (T. W. Green and P. G. M. Wuts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons). Các nhóm bảo vệ được loại bỏ ở điều kiện thuận tiện của phương pháp dùng tổng hợp hợp chất này đã được biết rõ ràng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Việc lựa chọn quy trình cũng như điều kiện phản ứng và trình tự thực hiện của chúng thích hợp với việc điều chế hợp

chất có công thức (I). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật thừa nhận nếu tồn tại trung tâm lập thể của hợp chất có công thức (I). Do đó, sáng chế bao gồm cả đồng phân lập thể và bao gồm không chỉ hợp chất raxemic mà còn cả các chất đồng phân đối ảnh độc lập. Khi hợp chất mong đợi ở dạng chất đồng phân đối ảnh đơn, thì nó có thể thu được bằng sự tổng hợp lập thể đặc thù hoặc bằng sự tách sản phẩm cuối cùng hoặc chất trung gian thuận lợi bất kỳ. Sự tách sản phẩm cuối, trung gian, hoặc nguyên liệu ban đầu có thể được tác động bởi bất kỳ phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, xem: Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

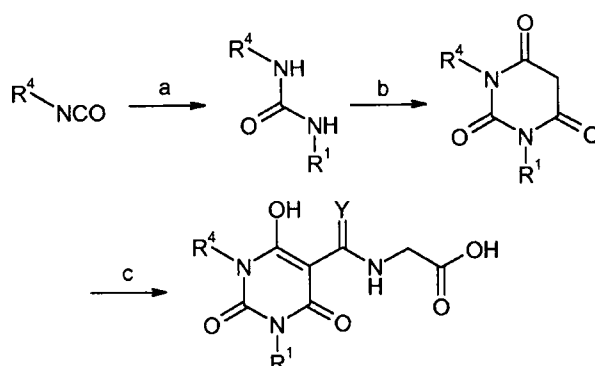
Phương pháp điều chế minh họa

Sơ đồ 1



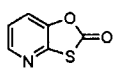
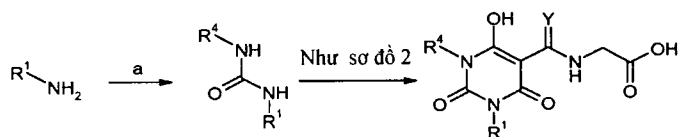
a) 1. NaH, THF, rt 2. R^1NCO , 60°C ; b) 1. NaH, THF hoặc dioxan, rt 2. R^4NCX , gia nhiệt; c) $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, DBU, EtOH, 160°C , vi sóng.

Sơ đồ 2



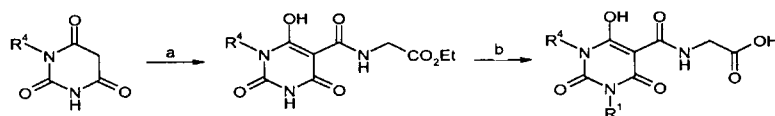
a) R^1NH_2 , CH_2Cl_2 hoặc $R^1NH_2.HCl$, bazơ, CH_2Cl_2 ; b) $CH_2(C(O)Cl)_2$, CH_2Cl_2 , hồi lưu hoặc $CH_2(CO_2Et)_2$, $NaOEt$, $MeO(CH_2)_2OH$, hồi lưu hoặc 1. EtO_2CCH_2COCl , $CHCl_3$, $70^\circ C$ 2. DBU , $CHCl_3$, $70^\circ C$; c) 1. $YCNCH_2CO_2Et$, $EtPr^i_2N$, $CHCl_3$ hoặc CH_2Cl_2 2. Dung dịch nước $NaOH$, $EtOH$, rt.

Sơ đồ 3



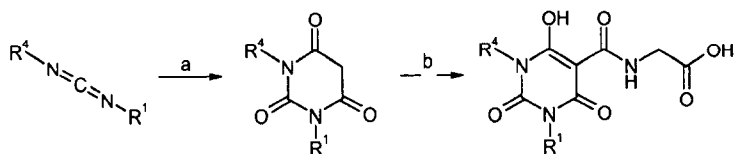
a) CDI , DMF , $70^\circ C$ hoặc , $EtOAc$, rt.

Sơ đồ 4



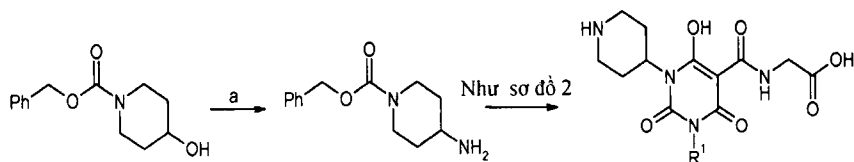
a) $OCNCH_2CO_2Et$, $EtPr^i_2N$, $CHCl_3$ hoặc CH_2Cl_2 ; b) 1. R^1Hal , Na/K_2CO_3 , DMF hoặc DMA , $100^\circ C$ hoặc R^1Hal , $pol-BEMP$, DMF , $120^\circ C$, vi sóng 2. Dung dịch nước $NaOH$, $MeOH$ hoặc $EtOH$, rt.

Sơ đồ 5



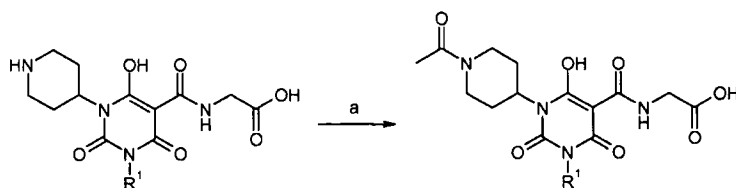
a) 1. $CH_2(CO_2H)_2$ THF , $0^\circ C$ - rt 2. $EtOH$, hồi lưu; b) 1. $OCNCH_2CO_2Et$, $EtPr^i_2N$, CH_2Cl_2 2. Dung dịch nước $NaOH$, $EtOH$, rt.

Sơ đồ 6



a) 1. Phtalimit, DIAD, PPh₃, THF 2. (NH₂)₂, EtOH, hồi lưu.

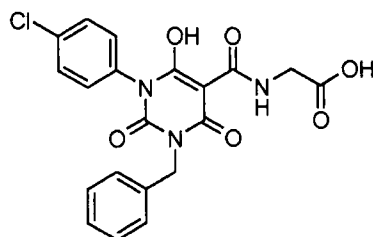
Sơ đồ 7



a) Ac₂O, AcOH, 130°C.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1



N-[[1-(4-clophenyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

1a). Dietyl{[(phenylmetyl)amino]carbonyl}propandioat

Dung dịch của dietyl malonat (1,52ml, 10,0mmol) trong tetrahydrofuran khan (20ml) được bổ sung vào huyền phù chứa natri hydrua (60% huyền phù trong dầu khoáng, 500mg, 12,5mmol) trong điều kiện khí argon ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy 15 phút, dung dịch chứa benzyl isoxyanat (1,33ml, 10,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 60°C trong 3giờ. Hỗn hợp này được làm mát, được axit hóa một cách cẩn thận bằng 1mol axit clohydric và tetrahydrofuran này được làm bay hơi. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và được chiết hai lần bằng clorofom. Dịch chiết kết hợp này được rửa hai lần bằng nước muối, được làm khô và làm bay hơi. Sự kết tinh từ ete-hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng, 1,2g, 40%. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1,20 (t, J=7,20Hz, 6 H) 4,11-4,20

(m, 4 H) 4,33 (d, $J=6,06\text{Hz}$, 2 H) 4,56 (s, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,25-7,36 (m, 5 H) 8,74 (t, $J=5,68\text{Hz}$, 1 H).

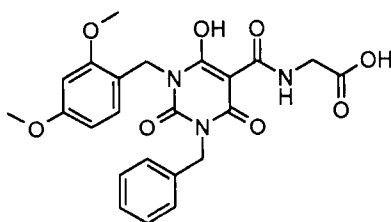
1b) Ethyl 1-(4-clophenyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidincarboxylat

Diethyl {[(phenylmetyl)amino]carbonyl}propandioat (293mg, 1,0mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa natri hydrua (60% huyền phù trong dầu khoáng, 100mg, 2,5mmol) trong tetrahydrofuran khan (50ml) và được khuấy 10 phút trong khí argon. 4-clophenyl isoxyanat được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt có hồi lưu trong 2 giờ, được làm mát, được axit hóa bằng 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat. Làm sắc ký nhanh (hexan-etyl axetat) thu được hợp chất nêu ở đề mục (225mg, 56%) ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,06 (t, $J=7,07\text{Hz}$, 3 H) 3,45 (q, $J=7,07\text{Hz}$, 2 H) 5,00 (s, 2 H) 7,25-7,28 (m, 1 H) 7,30-7,37 (m, 6 H) 7,53 (d, $J=8,59\text{Hz}$, 2 H).

1c) N-{[1-(4-clophenyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Hỗn hợp của ethyl 1-(4-clophenyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidincarboxylat (225mg, 0,56mmol), DBU (200mg, 1,31mmol) và glyxin (100mg, 1,33mmol) trong etanol (10ml) được đậy kín trong bình có cổ và được gia nhiệt trong lò phản ứng bằng vi sóng ở 160°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi, hòa tan trong clorofom và được rửa bằng 1mol axit clohydric. Làm bay hơi phần cặn và phân tách bằng sắc ký lỏng cao áp (HPLC) (10-80% axetonitril-nước-0,1% TFA) thu được hợp chất nêu ở đề mục (25mg, 10%) ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,13 (d, $J=5,81\text{Hz}$, 2 H) 5,03 (s, 2 H) 7,24-7,29 (m, 1 H) 7,31-7,38 (m, 4 H) 7,42 (d, $J=8,34\text{Hz}$, 2 H) 7,52-7,58 (m, 2 H) 10,07 (s, 1 H) 13,11 (s, 1 H).

Ví dụ 2



N-{[1-{[2,4-bis(metyloxy)phenyl]metyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

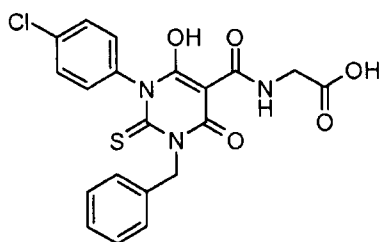
2a) Etyl 1-{[2,4-bis(metyloxy)phenyl]metyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidincarboxylat

Dietyl{[(phenylmetyl)amino]carbonyl}propandioat (820mg, 2,8mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa natri hydrua (60% huyền phù trong dầu khoáng, 280mg, 7,0mmol) trong tetrahydrofuran khan (50ml) và được khuấy 10 phút trong khí argon. 2,4-dimetoxybenzyl isoxyanat (1,0ml, 6,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt có hồi lưu trong 3 giờ, được làm mát, được axit hóa bằng 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat. Sắc ký nhanh (30% metanol trong diclometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (480mg, 39%). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,15 (t, $J=6,69\text{Hz}$, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 4,09 (q, $J=5,05\text{Hz}$, 1 H) 4,81 (s, 2 H) 4,92 (s, 2 H) 6,40-6,59 (m, 3 H) 6,62-7,26 (m, 5 H).

2b) N-{[1-{[2,4-bis(metyloxy)phenyl]metyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin.

Hỗn hợp của etyl 1-{[2,4-bis(metyloxy)phenyl]metyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidincarboxylat (110mg, 0,25mmol), DBU (76mg, 0,5mmol) và glyxin (38mg, 0,5mmol) trong etanol (5ml) được đậy kín trong bình có cổ và được gia nhiệt trong lò phản ứng bằng tia vi sóng ở 160°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat. Sự tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (HPLC) (10-80% axetonitril-nước-0,1% TFA) thu được hợp chất nêu ở đề mục (50mg, 42%) $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,71-3,81 (m, 6 H) 4,13 (d, $J=5,31\text{Hz}$, 2 H) 4,92 (s, 2 H) 5,03 (s, 2 H) 6,39-6,49 (m, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 6,81 (d, $J=8,08\text{Hz}$, 1 H) 7,24-7,36 (m, 5 H) 10,10 (s, 1 H) 13,10 (s, 1 H).

Ví dụ 3



N-{[1-(4-clophenyl)-6-hydroxy-4-oxo-3-(phenylmetyl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

3a) Etyl 1-(4-clophenyl)-6-hydroxy-4-oxo-3-(phenylmetyl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidincarboxylat

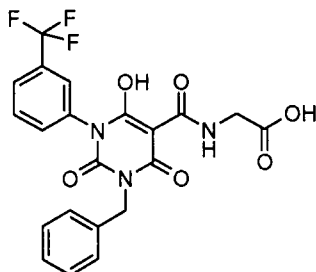
Dietyl {[1-(phenylmetyl)amino]carbonyl}propandioat (400mg, 1,36mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa natri hydrua (60% huyền phù trong dầu khoáng, 200mg, 5,0mmol) trong dioxan khan (15ml) và được khuấy 10 phút trong khí argon. 4-clophenyl isothioxyanat (340mg, 2,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được đậy kín trong bình có cổ chịu áp trong lò phản ứng bằng vi sóng ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cho vào trong diclometan, được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm khô. Sắc ký nhanh (hexan-etyl axetat) thu được hợp chất nêu ở đề mục (85mg, 20%) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1,18 (t, *J*=7,20Hz, 3 H) 4,01-4,06 (q, *J*=7,20Hz, 2 H) 4,89 (s, 2 H) 7,10 (d, *J*=8,59Hz, 2 H) 7,26-7,31 (m, 5H) 7,39 (d, *J*=8,59Hz, 2 H).

3b) *N*-{[1-(4-clophenyl)-6-hydroxy-4-oxo-3-(phenylmetyl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Hỗn hợp của etyl 1-(4-clophenyl)-6-hydroxy-4-oxo-3-(phenylmetyl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidincarboxylat (85mg, 0,21mmol), DBU (90mg, 0,6mmol) và glyxin (60mg, 0,8mmol) trong etanol (5ml) được đậy kín trong bình có cổ và được gia nhiệt trong lò phản ứng bằng vi sóng ở 160°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng 1mol axit clohydric và được chiết hai lần bằng etyl axetat. Dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (HPLC) (10-80% axetonitril-nước-0,1%TFA) thu được hợp chất nêu ở đề mục

(23mg, 24%) ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,14 (d, $J=5,81\text{Hz}$, 2 H) 5,67 (s, 2 H) 7,24 (t, $J=6,95\text{Hz}$, 1 H) 7,29-7,40 (m, 7 H) 7,54 (d, $J=8,59\text{Hz}$, 2 H) 10,10 (s, 1 H) 13,11 (s, 1 H).

Ví dụ 4



N-({6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glycine

4a) Ethyl 6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinylcarboxylat

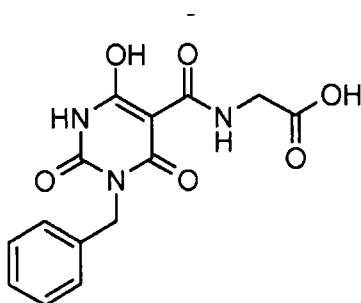
Diethyl {[(phenylmethyl)amino]carbonyl}propandioat (200mg, 0,68mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa natri hydrua (60% huyền phù trong dầu khoáng, 100mg, 2,5mmol) trong dioxan khan (5ml) và được khuấy 10 phút trong khí argon. 3-triflophenyl isoxyanat (140ul, 1,02mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được đậy kín trong bình có cổ chịu áp suất được gia nhiệt trong lò phản ứng bằng vi sóng ở 100°C trong 40 phút. Hỗn hợp này được cho vào trong diclometan, được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm khô. Hỗn hợp này được làm bay hơi và được tạo hỗn hợp đẳng phí với ethanol. Phần cặn được tạo bùn trong diethyl ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục (110mg, 37%) ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,10 (t, $J=6,95\text{Hz}$, 3 H) 3,39 (q, $J=6,99\text{Hz}$, 2 H) 4,89-4,94 (m, 2 H) 7,18-7,23 (m, 2 H) 7,24-7,31 (m, 3 H) 7,44-7,55 (m, 2 H) 7,59-7,69 (m, 2 H).

4b) *N*-({6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glycine

Hỗn hợp của etyl 6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1-[3-

(triflometyl)-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidincarboxylat (110mg, 0,25mmol), DBU (100mg, 0,6mmol) và glyxin (40mg, 0,5mmol) trong etanol (5ml) được đậy kín trong bình có cổ và được gia nhiệt trong lò phản ứng bằng tia vi sóng ở 160°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng 1mol axit clohydric và được chiết hai lần bằng diclometan. Tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (HPLC) (10-80% axetonitril-nước-0,1% TFA) thu được hợp chất nêu ở đề mục (15mg, 13%) ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,79 (d, $J=5,05\text{Hz}$, 2 H) 4,97 (s, 2 H) 7,19-7,30 (m, 5 H) 7,46-7,57 (m, 2 H) 7,60-7,71 (m, 2 H) 8,27 (s, 1 H) 9,60 (s, 1 H).

Ví dụ 5



N-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glycine

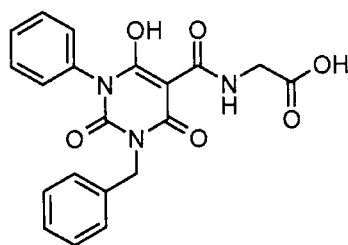
5a) Ethyl 6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidincarboxylat

Ethyl 1-[[2,4-bis(metyloxy)phenyl]metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidincarboxylat (260mg, 0,59mmol) được khuấy trong hỗn hợp của axit sulfuric (5,0ml) và nước (1,0ml) trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rót lên trên băng và phần chất rắn được thu gom. Dung dịch nước được điều chỉnh độ pH=3 và được chiết ba lần bằng etyl axetat. Phần chiết này được làm khô, làm bay hơi và kết hợp với chất rắn đã thu được. Tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (HPLC) (axetonitril-nước-0,1% TFA) đã thu được hợp chất nêu ở đề mục (106mg, 62%) ^1H NMR (400MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 1,28 (t, $J=7,07\text{Hz}$, 3 H) 4,14 (q, $J=7,16\text{Hz}$, 2 H) 5,09 (s, 1 H) 5,14 (s, 1 H) 7,25-7,37 (m, 3 H) 7,42-7,52 (m, 2 H) 10,22 (s, 1 H) 15,53 (s, 1 H).

5b) *N*-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Hỗn hợp của etyl 6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidincarboxylat (100mg, 0,34mmol), DBU (106mg, 0,7mmol) và glyxin (52mg, 0,7mmol) trong etanol (5ml) được đậy kín trong bình có cổ và được gia nhiệt trong lò phản ứng bằng vi sóng ở 160°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cho vào trong etyl axetat và được rửa bằng 1mol axit clohydric. Tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (HPLC) (10-80% axetonitril-nước-0,1% TFA) thu được hợp chất nêu ở đề mục (15mg, 14%) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δpm 4,11 (s, 2 H) 4,95 (s, 2 H) 7,23-7,35 (m, 5 H) 9,84 (s, 1 H) 12,09 (s, 1 H).

Ví dụ 6



N-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-1-phenyl-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

6a) Etyl 6-hydroxy-2,4-dioxo-1-phenyl-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidincarboxylat

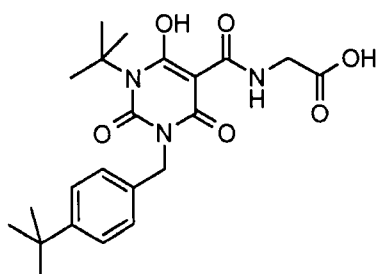
Dietyl{[(phenylmetyl)amino]carbonyl}propandioat (420mg, 1,43mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa natri hydrua (60% huyền phù trong dầu khoáng, 220mg, 5,5mmol) trong dioxan khan (10ml) và được khuấy 10 phút trong khí argon. Phenyl isoxyanat (240ul, 2,21mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được đậy kín trong bình có cổ chịu áp suất, được gia nhiệt trong lò phản ứng bằng vi sóng ở 110°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cho vào trong diclometan, được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi trên silicagel. Sắc ký nhanh (etyl axetat) thu được hợp chất nêu ở đề mục (300mg, 57%) ¹H NMR

(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,15 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 3,99-4,07 (q, $J=7,07$ Hz, 2 H) 4,94 (s, 1 H) 7,08-7,13 (m, 2 H) 7,21 (ddd, $J=8,46, 4,42, 4,29$ Hz, 1 H) 7,26-7,33 (m, 5 H) 7,37 (t, $J=7,45$ Hz, 2 H).

6b) *N*-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-1-phenyl-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Hỗn hợp của etyl 6-hydroxy-2,4-dioxo-1-phenyl-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidincarboxylat (300mg, 0,82mmol), DBU (150mg, 1,0mmol) và glyxin (120mg, 1,6mmol) trong etanol (15ml) được đậy kín trong bình có cổ và được gia nhiệt trong lò phản ứng bằng vi sóng ở 160°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và phần dịch lọc được phân loăng bằng diclometan và được rửa bằng 1mol axit clohydric. Dung dịch nước được chiết bằng diclometan và dịch chiết kết hợp này được làm khô và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (50mg, 15%) ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,81 (s, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 7,14 (d, $J=7,33$ Hz, 2 H) 7,19-7,23 (m, 1 H) 7,25-7,34 (m, 5 H) 7,39 (t, $J=7,45$ Hz, 2 H) 9,84 (s, 1 H).

Ví dụ 7



N-[(1-(1,1-dimethylethyl)-3-{[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

7a) 1-(1,1-dimethylethyl)-3-{[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion

Hỗn hợp của *t*-butyl isoxyanat (571ul, 5,0mmol) và 4-*t*-butylbenzylamin (880ul, 5,0mmol) trong diclometan khan được khuấy trong 1 giờ. Diclomalonat

(486ul, 5,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt có hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng axit clohydric 1N và được làm bay hơi trên silicagel. Sắc ký nhanh (10-35% etyl axetat-hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,3g, 79%) ^1H NMR (400MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 1,32 (s, 9 H) 1,63 (s, 9 H) 3,60 (s, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 7,37 (d, $J=2,78\text{Hz}$, 4 H).

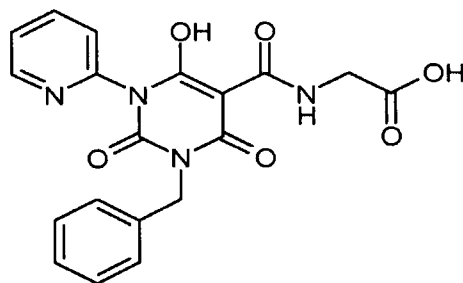
7b) Etyl *N*-[(1-(1,1-dimetyletyl)-3-{[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxinat

1-(1,1-dimetyletyl)-3-{[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion (1,3g, 3,93mmol) và diisopropyletylamin (1,36ml, 7,86mmol) được khuấy cùng với clorofom khan (25ml) và được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (335ul, 3,93mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ, được rửa hai lần bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,8g, quant.) ^1H NMR (400MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 1,32 (t, $J=7,07\text{Hz}$, 3 H) 1,71 (s, 9 H) 1,73 (s, 9 H) 4,28-4,34 (m, 2 H) 5,03-5,07 (m, 2 H) 7,33-7,39 (m, 4 H) 10,21 -10,30 (m, 1 H).

7c) *N*-[(1-(1,1-dimetyletyl)-3-{[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

Hỗn hợp của etyl *N*-[(1-(1,1-dimetyletyl)-3-{[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxinat (1,8g, 3,9mmol) và dung dịch chứa 1mol natri hydroxit (6,0ml) trong etanol (5,0ml) được khuấy qua đêm. Phản ứng này là không hoàn toàn; do đó 6mol natri hydroxit đã được bổ sung vào. Sau 2giờ, hỗn hợp này được chia thành etyl axetat và 1mol axit clohydric, dung dịch hữu cơ này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Hợp chất nêu ở đề mục thu được bằng cách kết tinh từ hexan lạnh (700mg, 41%) ^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,25 (s, 9 H) 1,65 (s, 9 H) 4,11 (d, $J=5,81\text{Hz}$, 2 H) 4,93 (s, 2 H) 7,20 (d, $J=8,59\text{Hz}$, 2 H) 7,34 (d, $J=8,34\text{Hz}$, 2 H) 10,06 (t, $J=5,56\text{Hz}$, 1 H) 13,06 (s, 1 H).

Ví dụ 8



N-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1-(2-pyridinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

8a) 2-isoxyanatopyridin

Axit 2-picolinic (1,0g, 8,0mmol) được khuấy trong toluen (25ml) và được phản ứng với diphenylphosphoryl azit (2,0ml, 9,3mmol) ở nhiệt độ phòng trong điều kiện khí argon.

Triethylamin (1,34ml, 9,6mmol) được bổ sung từng giọt, được khuấy trong 30 phút, sau đó gia nhiệt 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm mát, chất rắn này được lựa chọn, được rửa bằng một ít etyl axetat, hexan và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (750mg, 78%) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8,62 (dd, *J*=4,93, 1,14Hz, 1 H), 8,44 (d, *J*=6,32Hz, 1 H), 8,04 (td, *J*=7,71, 2,02Hz, 1 H), 7,91 (ddd, *J*=8,84, 6,95, 1,64Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,51-7,55 (m, 1 H), 7,17 (d, *J*=8,84Hz, 1 H), 7,00 (td, *J*=6,95, 1,26Hz, 1 H).

8b) Ethyl 6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1-(2-pyridinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidincarboxylat

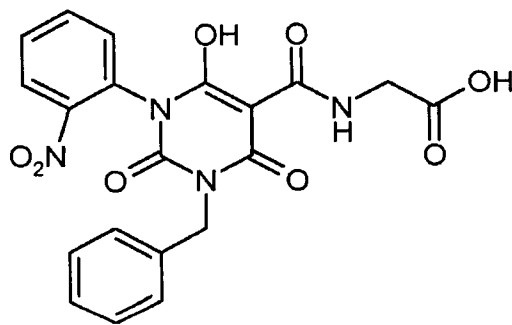
2-isoxyanatopyridin (265mg, 2,2mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa natri hydrua (200mg, 5mmol) và diethyl{[(phenylmethyl)amino]carbonyl}propandioat (ví dụ 1a, 425mg, 1,45mmol) trong dioxan khan (10ml). Hỗn hợp này được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 110°C trong 1 giờ, được làm mát, được hòa tan trong diclometan, được rửa bằng 1mol axit clohydric và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (etyl axetat-10% metanol trong etyl axetat) thu được

hợp chất nêu ở đề mục (90mg, 12%). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,93 (dd, $J=7,20$, 1,39Hz, 1 H), 8,11-8,26 (m, 1 H), 7,19-7,45 (m, 7 H), 4,78-5,01 (m, 2 H), 4,15 (q, $J=7,24$ Hz, 2 H), 1,24 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H).

8c) N-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1-(2-pyridinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Hỗn hợp của N-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1-(2-pyridinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin (90mg, 0,24mmol), glyxin (90mg, 1,2mg) và DBU (150mg, 1,0mmol) trong etanol (5ml) được gia nhiệt ở 170°C trong 1 giờ trong lò phản ứng vi sóng. Tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (HPLC) (axetonitril-0,1% TFA trong nước, 20-100%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (17mg, 18%). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,13 (s, 1 H), 10,07 (s, 1 H), 8,58 (dd, $J=4,93$, 1,14Hz, 1 H), 8,01 (td, $J=7,71$, 1,77Hz, 1 H), 7,49-7,58 (m, 2 H), 7,26-7,36 (m, 6 H), 5,02 (s, 2 H), 4,15 (d, $J=5,81$ Hz, 2 H).

Ví dụ 9



N-[[6-hydroxy-1-(2-nitrophenyl)-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl]glyxin

9a) Ethyl 6-hydroxy-1-(2-nitrophenyl)-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidincarboxylat

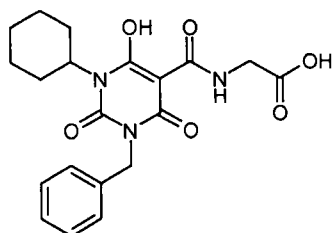
Diethyl{[(phenylmetyl)amino]carbonyl}propandioat (420mg, 1,43mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa natri hydrua (60% huyền phù trong dầu khoáng, 220mg, 5,5mmol) trong dioxan khan (10ml) và được khuấy 10 phút

trong khí argon. 2-nitrophenyl isoxyanat (360mg, 2,20mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được đậy kín trong bình có cổ chịu áp suất, được gia nhiệt trong lò phản ứng bằng tia vi sóng ở 110°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cho vào trong diclometan, được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi trên silicagel. Sắc ký nhanh (từ hexan đến 0,5% axit formic trong etyl axetat) thu được hợp chất nêu ở đề mục (59mg, 7%) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8,16 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,08-7,38 (m, 5 H), 4,77-5,16 (m, 2 H), 4,12 (q, *J*=5,31Hz, 2 H), 0,97-1,31 (m, 3 H).

9b) *N*-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-1-phenyl-3-(henylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro- 5-pvrimidinyl]carbonyl}glyxin

Hỗn hợp của etyl 6-hydroxy-1-(2-nitrophenyl)-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidincarboxylat (59mg, 0,14mmol), DBU (80mg, 0,52mmol) và glyxin (40mg, 0,53mmol) trong etanol (3ml) được đậy kín trong bình có cổ và được gia nhiệt trong lò phản ứng bằng vi sóng ở 170°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng diclometan (2 lần) và được rửa bằng 1mol axit clohydric. Hợp chất nêu ở đề mục thu được bằng cách tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (HPLC) (10-80% axetonitril-nước-0,1%TFA) (17mg, 28%) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13,14 (br. s., 1 H), 10,04 (br. s., 1 H), 8,25 (dd, *J*=8,21, 1,14Hz, 1 H), 7,93 (dt, *J*=7,71, 1,26Hz, 1 H), 7,71-7,81 (m, 2 H), 5,06 (s, 2 H), 4,14 (d, *J*=5,56Hz, 2 H).

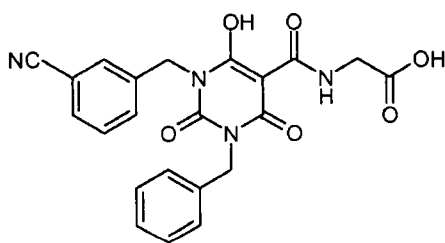
Ví dụ 10



N-{[1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Ống vi sóng chứa natri hydrua (60% huyền phù trong dầu, 46mg, 1,15mmol) trong dioxan (3ml) được phản ứng với diethyl{[(phenylmetyl)amino]carbonyl}-propandioat (ví dụ 1a, 100mg, 0,34mmol) và được khuấy trong điều kiện khí argon cho đến khi ngừng phản ứng. Xyclohexyl isoxyanat (90ul, 0,7mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút trong lò phản ứng bằng vi sóng. Glyxin (48mg, 0,65mmol) và DBU (4 giọt) được bổ sung vào, bình có cổ này lại được đậy kín lại và được gia nhiệt ở 160°C trong 1 giờ trong lò phản ứng vi sóng. Hỗn hợp này được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng diclometan (3 lần). Phần chiết kết hợp được rửa bằng 1mol axit clohydric và nước muối, được làm khô và làm bay hơi để thu được sản phẩm dạng thô. Tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (HPLC) (axetonitril-nước -0,1% TFA, 20-100%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (10mg, 7%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 10,12 (t, *J*=5,18Hz, 1H), 7,23-7,34 (m, 6 H), 4,99 (s, 2 H), 4,65 (t, *J*=11,62Hz, 1 H), 4,10 (d, *J*=5,81Hz, 2 H), 2,21-2,32 (m, 2 H), 1,78 (d, *J*=12,63Hz, 2 H), 1,62 (s, 3 H), 1,22-1,33 (m, 3 H), 1,06-1,17 (m, 1 H).

Ví dụ 11



N-{[1-[(3-xyanophenyl)metyl]-6-hydroxy-2A-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

11a) Etyl *N*-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxinat

Etyl isoxyanatoaxetat (2,24ml, 20mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 1-(phenylmetyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion (4,4g, 20mmol) và etyl diisopropylamin (6,9ml, 40mmol) trong diclometan (120ml) và được khuấy

qua đêm trong điều kiện khí argon. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, nước và nước muối, được làm khô và làm bay hơi. Chất rắn này được tạo bùn trong diethyl ete, tuyển chọn, được rửa bằng diethyl ete và hexan, được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,1g, 73%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,13 (br. s., 1 H), 9,84 (br. s., 1 H), 7,13-7,48 (m, 5 H), 4,95 (s, 2 H), 4,17 (d, 2 H), 4,15 (q, 2 H), 1,21 (t, $J=7,20\text{Hz}$, 3 H).

11b) Ethyl *N*-{[1-[(3-xyanophenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxinat

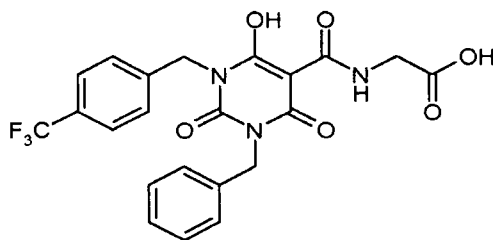
Hỗn hợp của ethyl *N*-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxinat (350mg, 1,0mmol), 3-xyanobenzyl bromua (250mg, 1,22mmol) và dung dịch chứa cacbonat (300mg, 2,9mmol) trong dimetylformamit (5,0ml) được khuấy trong điều kiện khí argon ở 100°C trong 2giờ. Hỗn hợp này được làm mát, được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Dịch chiết kết hợp này được rửa bằng nước và nước muối. Tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (HPLC) (axetonitril-nước-0,1%TFA, 20-100%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (300mg, 65%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,12 (t, $J=5,81\text{Hz}$, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,71-7,76 (m, 1 H), 7,66 (d, $J=8,34\text{Hz}$, 1 H), 7,54 (t, $J=7,83\text{Hz}$, 1 H), 7,32 (d, $J=4,29\text{Hz}$, 4 H), 7,23-7,29 (m, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 5,03 (s, 2 H), 4,22 (d, $J=6,06\text{Hz}$, 2 H), 4,15 (q, $J=7,07\text{Hz}$, 2 H), 1,21 (t, $J=7,20\text{Hz}$, 3 H).

11c) *N*-{[1-[(3-xyanophenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Ethyl *N*-{[1-[(3-xyanophenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxinat (280mg, 0,6mmol) được hòa tan trong metanol (5ml) và được phản ứng với 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (4ml) và được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp này được axit hóa và được chiết trong etyl axetat. Tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (HPLC) (axetonitril-nước-0,1% TFA, 20-100%) và kết tinh từ etanol-nước thu được hợp chất nêu ở đề mục (50mg, 20%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6)

δ ppm 13,11 (s, 1 H), 10,11 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,74 (d, $J=7,58\text{Hz}$, 1 H), 7,66 (d, $J=8,34\text{Hz}$, 1 H), 7,55 (t, $J=7,71\text{Hz}$, 1 H), 7,29-7,35 (m, 4 H), 7,23-7,29 (m, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 5,03 (s, 2 H), 4,14 (d, $J=5,81\text{Hz}$, 2 H).

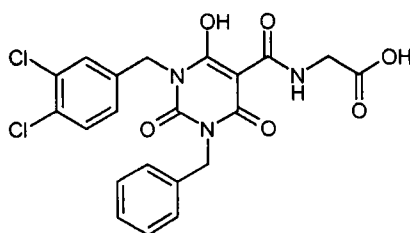
Ví dụ 12



N-[(6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glycine

Hỗn hợp của ethyl *N*-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glycinate (ví dụ 11a, 356mg, 1,03mmol), 4-trifluoromethylbenzyl bromua (175ul, 1,13mmol) và dung dịch chứa cacbonat (330mg, 3,1mmol) trong dimetylformamit (6,0ml) được khuấy trong điều kiện khí argon ở 100°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp này được làm mát, được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng ethyl axetat (2 lần). Este được thủy phân bằng cách khuấy trong hỗn hợp của ethanol (3ml) và 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (3ml) trong 3 giờ. Hỗn hợp này được axit hóa và được chiết bằng ethyl axetat. Tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (HPLC) (axetonitril-nước-0,1% TFA, 20-100%) và kết tinh từ ethanol-nước thu được hợp chất nêu ở đề mục (150mg, 30%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,12 (s, 1 H), 10,12 (t, $J=5,56\text{Hz}$, 1 H), 7,69 (d, $J=8,08\text{Hz}$, 2 H), 7,53 (d, $J=8,08\text{Hz}$, 2 H), 7,24-7,35 (m, 5 H), 5,11 (s, 2 H), 5,03 (s, 2 H), 4,14 (d, $J=5,81\text{Hz}$, 2 H).

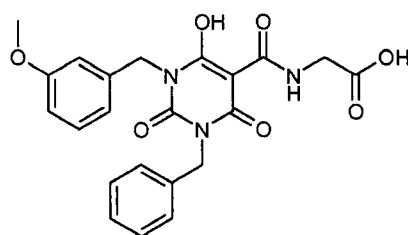
Ví dụ 13



N-{[1-[(3,4-diclophenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Hỗn hợp của etyl *N*-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxinat (ví dụ 11a, 357mg, 1,03mmol), 3,4-diclobenzyl bromua (193ul, 1,13mmol) và dung dịch chứa cacbonat (330mg, 3,1mmol) trong dimetylformamit (6,0ml) được khuấy trong điều kiện khí argon ở 100°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp này được làm mát, được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Este được thủy phân bằng cách khuấy trong hỗn hợp của etanol (3ml) và 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (3ml) trong 3 giờ. Hỗn hợp này được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat. Tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (HPLC) (axetonitril-nước-0,1% TFA, 20-100%) và kết tinh từ etanol-nước thu được hợp chất nêu ở đề mục (50mg, 10%).
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13,13 (s, 1 H), 10,11 (t, *J*=5,68Hz, 1 H), 7,59 (dd, *J*=5,18, 3,16Hz, 2 H), 7,24 -7,34 (m, 6 H), 5,01 (s, 2 H), 5,02 (s, 2 H), 4,14 (d, *J*=5,81Hz, 2H).

Ví dụ 14

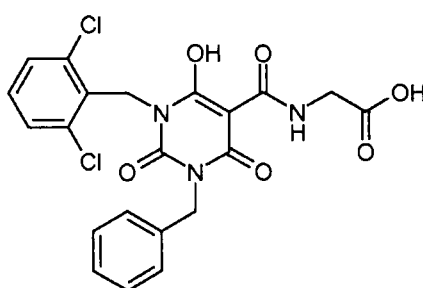


N-{[6-hydroxy-1-{[3-(methoxy)phenyl]metyl}-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Hỗn hợp của etyl *N*-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxinat (ví dụ 11a, 369mg, 1,06mmol), 3-metoxibenzyl bromua (163ul, 1,17mmol) và dung dịch chứa cacbonat (330mg, 3,1mmol) trong dimetylformamit (6,0ml) được khuấy trong điều kiện khí argon ở 100°C trong 2,5giờ. Hỗn hợp này được làm mát, được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Este này được thủy phân bằng

cách khuấy trong hỗn hợp của etanol (3ml) và dung dịch chứa 1mol natri hydroxit (3ml) trong 3giờ. Hỗn hợp này được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat. Tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (HPLC) (axetonitril-nước-0,1% TFA, 20-100%) và kết tinh từ etanol-nước thu được hợp chất nêu ở đề mục (50mg, 11%). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,10 (br. s., 1 H), 10,12 (t, 1 H), 7,14-7,47 (m, 6 H), 6,69-6,97 (m, 3 H), 5,00 (s, 2 H), 5,03 (s, 2 H), 4,13 (d, $J=5,56\text{Hz}$, 2 H), 3,71 (s, 3 H).

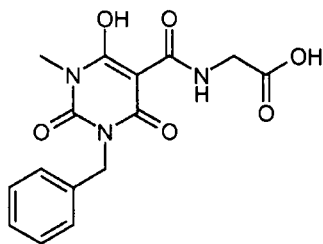
Ví dụ 15



N-{[1-[(2,6-diclophenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Hỗn hợp của etyl *N*-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxinat (ví dụ 11a, 388mg, 1,12mmol), 2,6-diclobenzyl bromua (295ul, 1,23mmol) và dung dịch chứa cacbonat (330mg, 3,1mmol) trong dimetylformamit (6,0ml) được khuấy trong điều kiện khí argon ở 100°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp này được làm mát, được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Este được thủy phân bằng cách khuấy trong hỗn hợp của etanol (3ml) và 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (3ml) trong 3giờ. Hỗn hợp này được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat. Tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (HPLC) (axetonitril-nước-0,1% TFA, 20-100%) và kết tinh từ etanol-nước thu được hợp chất nêu ở đề mục (60mg, 11%). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,12 (br. s., 1 H), 10,02 (br. s., 1 H), 7,42 (d, 2 H), 7,22-7,35 (m, 6 H), 5,30 (s, 2 H), 5,01 (s, 2 H), 4,12 (d, $J=5,81\text{Hz}$, 2 H).

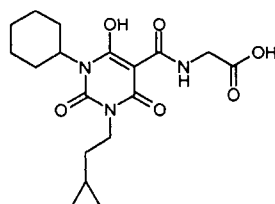
Ví dụ 16



N-{[6-hydroxy-1-metyl-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Hỗn hợp của etyl *N*-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxinat (295mg, 0,85mmol), metyl iodua (62ul, 1,0mmol) và dung dịch chứa cacbonat (320mg, 3,0mmol) trong dimetylformamit (5,0ml) được khuấy trong điều kiện khí argon ở 100°C trong 2,5giờ. Hỗn hợp này được làm mát, được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Este này được thủy phân bằng cách khuấy trong hỗn hợp của etanol (5ml) và dung dịch chứa 1mol natri hydroxit (4ml) trong 4giờ. Hỗn hợp này được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat. Tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (HPLC) (axetonitril-nước-0,1% TFA, 20-100%) và kết tinh từ ete-hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục (80mg, 28%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13,11 (br. s., 1 H), 10,09 (br. s., 1 H), 7,28-7,36 (m, 4 H), 7,19-7,29 (m, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 4,14 (d, *J*=5,81Hz, 2 H), 3,21 (s, 3 H).

Ví dụ 17



N-{[1-xyclohexyl-3-(2-xyclopropyletyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin.

17a) *N*-xyclohexyl-*N'*-(2-xyclopropyletyl)ure

Xyclohexyl isoxyanat (564ul, 4,7mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa xyclopropyletylamin hydroclorua (537mg, 4,4mmol) và trietylamin (615ul, 4,4mmol) trong clorofom (10ml) trong điều kiện khí argon ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ, được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Nghiền nhỏ bằng hexan thu được chất rắn (550mg, 59%). ¹H NMR (400MHz, CLOROFOM-*d*) δppm 4,55 (br. s., 1 H), 3,47-3,59 (m, 1 H), 3,27 (t, *J*=6,95Hz, 2 H), 1,95 (dd, *J*=12.,63, 3,54Hz, 2 H), 1,67-1,79 (m, 2 H), 1,58-1,67 (m, 1 H), 1,43 (q, *J*=6,99Hz, 2 H), 1,30-1,40 (m, 2 H), 1,07-1,24 (m, 3 H), 0,63-0,77 (m, 1 H), 0,44-0,51 (m, 2 H), 0,05-0,12 (m, 2 H).

17b) 1-xyclohexyl-3-(2-xyclopropyletyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion

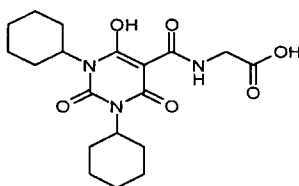
Malonyl diclorua (250ul, 2,57mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa *N*-xyclohexyl-*N'*-(2-xyclopropyletyl)ure (500mg, 2,38mmol) trong diclometan trong điều kiện khí argon. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, sau đó được gia nhiệt có hồi lưu trong 2giờ. Sắc ký nhanh (từ hexan đến 20% etyl axetat-hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (230mg, 35%). ¹H NMR (400MHz, CLOROFOM-*d*) δppm 4,57-4,71 (m, 1 H), 3,94 – 4,04 (m, 2 H), 3,60-3,68 (m, 2 H), 2,20-2,36 (m, 2 H), 1,86 (d, *J*=13,39Hz, 2 H), 1,60-1,73 (m, 3 H), 1,45-1,60 (m, 2 H), 1,29-1,44 (m, 2 H), 1,15-1,29 (m, 1 H), 0,62-0,77 (m, 1 H), 0,40-0,51 (m, 2 H), -0,00-0,12 (m, 2 H).

17c) *N*-{[1-xyclohexyl-3-(2-xyclopropyletyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Dung dịch chứa 1-xyclohexyl-3-(2-xyclopropyletyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion (225mg, 0,8mmol) và diisopropyletylamin (280ul, 1,6mmol) trong clorofom (10ml) được phản ứng với etyl 2-isoxyanatoaxetat (91ul, 0,81mmol) và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng axit clohydric (2 lần) và được làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (3ml) được phản ứng với dung dịch chứa 1mol natri hydroxit và được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp này được chia thành etyl axetat và 1mol axit clohydric, được tách và dung dịch hữu cơ này được rửa bằng nước muối, được làm khô và làm bay

hoi. Phần cặn rắn được kết tủa lại từ ete-hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (190mg, 63%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,07 (br. s, 1 H), 10,14 (t, $J=5,81\text{Hz}$, 1 H), 4,64 (s, 1 H), 4,12 (d, $J=5,81\text{Hz}$, 2 H), 3,87-3,92 (m, 2 H), 2,22-2,34 (m, 2 H), 1,79 (d, $J=13,14\text{Hz}$, 2 H), 1,61 (t, $J=12,13\text{Hz}$, 3 H), 1,45 (q, $J=7,16\text{Hz}$, 2 H), 1,23-1,33 (m, 2 H), 1,08-1,18 (m, 1 H), 0,62-0,70 (m, 1 H), 0,35-0,40 (m, 2 H), -0,04-0,00 (m, 2 H).

Ví dụ 18



N-[(1,3-dicyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glycine

Phương pháp 1

18.1a) 1,3-dicyclohexyl-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion

Dicyclohexylure (3,0g, 13,39mmol) được khuấy trong clorofom (80ml) và được phản ứng với dung dịch chứa malonyl diclorua (1,3ml, 13,39mmol) trong clorofom (20ml), được bổ sung từng giọt trong điều kiện khí argon. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 4giờ, được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi trên silicagel. Sắc ký nhanh (10-30% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,13g, 55%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,46 (tt, $J=12,13$, 3,54Hz, 2 H), 3,69 (s, 2 H), 2,15 (qd, $J=12,46$, 3,28Hz, 4 H), 1,77 (d, $J=13,14\text{Hz}$, 4 H), 1,59 (t, $J=12,76\text{Hz}$, 6 H), 1,26 (q, $J=12,97\text{Hz}$, 4 H), 1,04-1,16 (m, 2 H).

18.1b) *N*-[(1,3-dicyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glycine

Etyl isoxyanatoaxetat (802ul, 7,15mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của 1,3-dicyclohexyl-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion (2,1g, 7,15mmol) và

diisopropyletylamin (2,47ml, 14,3mmol) trong diclometan (100ml) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần) và được làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (10ml) và được phản ứng với 1,0mol natri hydroxit (5ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 72 giờ, được axit hóa và được chiết trong etyl axetat. Một số este còn lại, do đó dung dịch này được làm bay hơi và phần cặn được hòa tan trong dung dịch chứa 1mol natri hydroxit bằng cách làm ấm và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp này được axit hóa bằng HCl 1M và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi thu được chất rắn mà được tạo bùn trong hỗn hợp của dietyl ete và hexan, được lựa chọn, được rửa bằng hỗn hợp dung môi tương tự và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,86g, 66%). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,07 (br. s., 1 H), 10,19 (t, $J=5,31\text{Hz}$, 1 H), 4,63 (t, $J=10,99\text{Hz}$, 2 H), 4,12 (d, $J=5,56\text{Hz}$, 2 H), 2,27 (q, $J=11,71\text{Hz}$, 4 H), 1,79 (d, $J=12,88\text{Hz}$, 4 H), 1,50-1,69 (m, 6 H), 1,28 (q, $J=12,97\text{Hz}$, 4 H), 1,12 (q, $J=12,72\text{Hz}$, 2 H).

Phương pháp 2

18.2a) 1,3-dixyclohexyl-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion.

Dung dịch chứa *N,N*-dixyclohexylcarbodiimide (254g; 1,23mol) trong THF khan (700ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch lạnh (0°C) chứa axit malonic (64,1g; 0,616mol) trong THF khan (300ml) trong khoảng thời gian hơn 30 phút. Hỗn hợp này được khuấy và tiếp theo được làm ấm đến nhiệt độ phòng với thời gian hơn 2 giờ. (Sau 1 giờ, hỗn hợp này trở nên rất đặc với chất kết tủa nhờ THF khan (500ml) được bổ sung vào làm thuận tiện cho việc khuấy). Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được làm bay hơi để thu được chất rắn vàng được tạo huyền phù đặc ngay trong etanol (1l) và được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu. Sau đó, hỗn hợp này được làm mát xuống nhiệt độ phòng, tiếp đó được lọc và chất rắn được rửa bằng etanol lạnh (250ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (129,4g; 72%) ở dạng chất rắn không màu. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,03-1,18 (m, 2 H) 1,18-1,34 (m, 4 H) 1,59 (t, $J=13,14\text{Hz}$, 6 H) 1,76 (d,

$J=12,88\text{Hz}$, 4 H) 2,04-2,24 (m, 4 H) 3,69 (s, 2 H) 4,35-4,54 (m, 2 H).

18.2b) Ethyl *N*-[(1,3-dixyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxinat

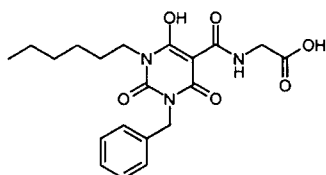
Dung dịch chứa 1,3-dixyclohexyl-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion (120,0g; 0,41mol) và diisopropyletylamin (105,8g; 0,82mol) trong diclometan (1l) được khuấy và được phản ứng từng giọt bằng dung dịch chứa ethyl isoxyanatoaxetat (53,0g; 0,41mol) trong diclometan (500ml) và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được phản ứng từng giọt bằng dung dịch axit clohydric 6M (500ml) và lớp hữu cơ được phân tách được làm khô và làm bay hơi. Chất rắn thu được được tạo huyền phù đặc trong hexan (500ml) và được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu. Sau đó, hỗn hợp này được làm mát và được lọc để thu được ethyl *N*-[(1,3-dixyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxinat (159,1g; 92%) ở dạng bột kem. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 1,24 (s, 2 H) 1,37 (s, 7 H) 1,52-1,76 (m, 6 H) 1,78-1,94 (m, 4 H) 2,25-2,48 (m, 4 H) 4,17 (d, $J=5,81\text{Hz}$, 2 H) 4,28 (q, $J=7,24\text{Hz}$, 2 H) 4,74 (s, 2 H) 10,37 (t, $J=4,67\text{Hz}$, 1 H).

18.2c) *N*-[(1,3-dixyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

Huyền phù được khuấy chứa ethyl *N*-[(1,3-dixyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxinat (159,0g; 0,377mol) trong etanol (1,5l) được phản ứng từng giọt với dung dịch nước chứa natri hydroxit 6M (250ml) và được khuấy ở nhiệt độ phòng 3 giờ. Sau đó, dung dịch này được axit hóa bằng cách bổ sung từng giọt dung dịch nước chứa axit clohydric 6M (300ml), được pha loãng bằng nước (1l) và sau đó được lọc. Chất rắn dạng thô được tạo huyền phù đặc trong nước (2l), sau đó được khuấy mạnh và được gia nhiệt ở 35°C trong 1 giờ và được lọc và được làm khô. Sau đó, chất rắn này (khoảng 138g) được kết tinh từ axit axetic băng (1,5l) (bằng việc lọc nóng để loại bỏ một lượng nhỏ chất không tan). Chất rắn đã kết tinh trong khi lạnh này được tuyển lựa và được rửa bằng axit axetic băng (rửa 3 lần với 100ml)

đề thu được N-[(1,3-dioxycyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl) carbonyl]glyxin (116,2g; 78%) ở dạng chất rắn không màu. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 (d, $J=12,88\text{Hz}$, 2H) 1,27 (q, $J=12,80\text{Hz}$, 4 H) 1,62 (s, 6 H) 1,70-1,90 (m, $J=12,88\text{Hz}$, 4 H) 2,11-2,44 (m, 4 H) 4,11 (d, $J=5,81\text{Hz}$, 2 H) 4,45-4,77 (m, 2 H) 10,19 (t, $J=5,81\text{Hz}$, 1 H) 13,08 (s, 1 H).

Ví dụ 19



N-{[1-hexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

19a) *N*-hexyl-*N'*-(phenylmethyl)ure.

n-hexyl isoxyanat (620ul, 4,24mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl amin hydroclorua (610mg, 4,24mmol) và diisopropyletylamin (735ul, 4,24mmol) trong clorofom (10ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ, được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (993mg, 91%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 7,18-7,45 (m, 5 H), 4,37 (s, 2 H), 3,15 (t, $J=7,20\text{Hz}$, 2 H), 1,42-1,53 (m, 2 H), 1,23-1,36 (m, 6 H), 0,84-0,94 (m, 3 H).

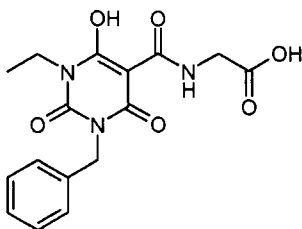
19b) 1-hexyl-3-(phenylmethyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion.

Malonyl diclorua (411ul, 4,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-hexyl-*N'*-(phenylmethyl)ure (900mg, 3,8mmol) trong diclometan (25ml) và hỗn hợp này được gia nhiệt có hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Sắc ký nhanh (10-15% etyl axetat trong hexan) đã thu được hợp chất nêu ở đề mục (480mg, 42%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 7,46 (dd, $J=7,83$, 1,52Hz, 2 H), 7,28-7,41 (m, 3 H), 5,07 (s, 2 H), 3,82-3,91 (m, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 1,52-1,66 (m, 2 H), 1,19-1,38 (m, 6 H), 0,79-0,97 (m, 3 H).

19c) *N*-{[1-hexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Hỗn hợp của 1-hexyl-3-(phenylmetyl)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrion (470mg, 1,55mmol), diisopropyletylamin (280ul, 1,6mmol) và etyl 2-isoxyanatoaxetat (132ul, 1,55mmol) được khuấy trong clorofom (10ml) trong 3giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng axit clohydric (2 lần) và được làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (15ml), được phản ứng với 1mol dung dịch chứa natri hydroxit được khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp này được chia thành etyl axetat và 1mol axit clohydric. Dung dịch nước được chiết bằng etyl axetat và dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric và nước muối, được làm khô và làm bay hơi. Chất rắn thu được từ dietyl ete-hexan và được kết tinh lại từ toluen-hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (280mg, 46%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13,11 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 7,24-7,34 (m, 5H), 5,01 (s, 2 H), 4,13 (d, *J*=5,81Hz, 2 H), 3,77-3,86 (m, 2 H), 1,54 (d, *J*=6,82Hz, 2 H), 1,26 (s, 6 H), 0,81-0,89 (m, 3 H).

Ví dụ 20



N-{[1-ethyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

20a) 1-ethyl-3-(phenylmetyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion

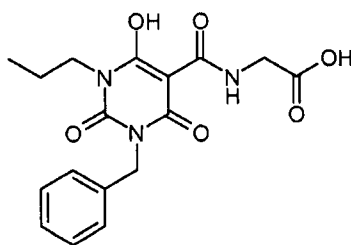
Malonyl diclorua (411ul, 4,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-ethyl-*N*'-(phenylmetyl)ure (685mg, 3,84mmol) trong diclometan (25ml) và hỗn hợp này được gia nhiệt có hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Sắc ký nhanh (10-30% etyl axetat trong hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (390mg, 42%). ¹H NMR (400MHz,

COLORFOM-*d*) δ ppm 7,41-7,49 (m, 2 H), 7,25-7,34 (m, 3 H), 5,03 (s, 2 H), 3,92 (q, $J=7,07\text{Hz}$, 2 H), 3,64 (s, 2 H), 1,20 (t, $J=7,07\text{Hz}$, 3 H).

20b) *N*-{[1-ethyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Dung dịch chứa 1-ethyl-3-(phenylmetyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (390mg, 1,58mmol) và diisopropyletylamin (546ul, 3,16mmol) trong clorofom (10ml) được phản ứng với ethyl isoxyanatoacetat (135ul, 1,58mmol) được khuấy trong 2giờ trong điều kiện khí argon. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (10ml), được phản ứng với 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (5ml) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được axit hóa và được chiết trong ethyl axetat và dung dịch hữu cơ này được làm khô và làm bay hơi. Kết tinh từ metanol-nước thu được hợp chất nêu ở đề mục (350mg, 64%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,12 (br. s, 1 H), 10,10 (s, 1H), 7,24-7,35 (m, 5H), 5,01 (s, 2 H), 4,14 (d, $J=5,56\text{Hz}$, 2 H), 3,87 (q, $J=6,99\text{Hz}$, 2 H), 1,14 (t, $J=6,95\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 21



N-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

21a) 1-(phenylmetyl)-3-propyl-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

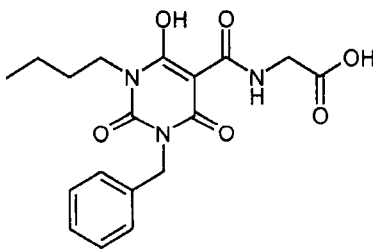
Malonyl diclorua (427ul, 4,4mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(phenylmetyl)-*N*-propylure (778mg, 4,04mmol) trong diclometan (25ml) và hỗn hợp này được gia nhiệt có hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Sắc ký nhanh (1020% ethyl axetat trong hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (730mg, 70%). ^1H NMR (400MHz,

CLOROFOM-*d*) δ ppm 7,46 (dd, $J=8,08$, 1,52Hz, 2 H), 7,29-7,38 (m, 3 H), 5,07 (s, 2H), 3,79-3,87 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 1,57-1,69 (m, 2H), 0,94 (t, $J=7,45$ Hz, 3H).

21b) *N*-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Dung dịch chứa 1-(phenylmetyl)-3-propyl-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion (730mg, 2,8mmol) và diisopropyletylamin (970ul, 5,6mmol) trong clorofom (12ml) được cho phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (239ul, 2,8mmol) được khuấy trong 2 giờ trong điều kiện khí argon. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (10ml), được phản ứng với 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (5ml) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được axit hóa và được chiết trong etyl axetat và dung dịch hữu cơ này được làm khô và làm bay hơi. Kết tinh từ etanol-nước thu được hợp chất nêu ở đề mục (800mg, 71%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,11 (s, 1 H), 10,11 (s, 1 H), 7,24-7,34 (m, 5 H), 5,01 (s, 2H), 4,13 (d, $J=5,81$ Hz, 2H), 3,75-3,84 (m, 2H), 1,52-1,63 (m, 2H), 0,86 (t, $J=7,45$ Hz, 3H).

Ví dụ 22



N-{[1-butyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

22a) 1-butyl-3-(phenylmetyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion

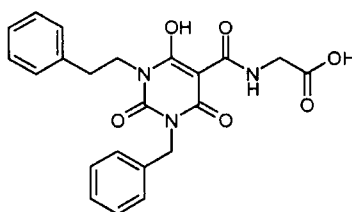
Malonyl diclorua (497ul, 5,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-butyl-*N'*-(phenylmetyl)ure (959mg, 4,65mmol) trong diclometan (25ml) và hỗn

hợp này được gia nhiệt có hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Sắc ký nhanh (0-15% etyl axetat trong hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (676mg, 53%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,29-7,35 (m, 4 H), 7,20-7,28 (m, 1 H), 4,92 (s, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 3,71 (t, 2 H), 1,48 (tt, 2 H), 1,28 (tq, $J=7,49$, 7,33Hz, 2 H), 0,88 (t, $J=7,33$ Hz, 3 H).

22b) *N*-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Dung dịch chứa 1-butyl-3-(phenylmetyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (676mg, 2,46mmol) và diisopropyletylamin (826ul, 4,93mmol) trong clorofom (12ml) được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (211ul, 2,46mmol) được khuấy trong 3 giờ trong điều kiện khí argon. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (10ml), được phản ứng với 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (7ml) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được axit hóa và được chiết trong etyl axetat và dung dịch hữu cơ này được làm khô và làm bay hơi. Kết tinh từ etanol-nước thu được hợp chất nêu ở đề mục (580mg, 63%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,10 (s, 1 H), 10,11 (s, 1 H), 7,24-7,35 (m, 5 H), 5,01 (s, 2 H), 4,13 (d, $J=5,81$ Hz, 2 H), 3,79-3,87 (m, 2 H), 1,54 (dq, $J=7,58$, 7,41Hz, 2 H), 1,29 (dq, $J=14,97$, 7,39Hz, 2 H), 0,89 (t, $J=7,45$ Hz, 3 H).

Ví dụ 23



N-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(2-phenyletyl)-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

23a) *N*-(2-phenyletyl)-*N'*-(phenylmetyl)ure

Phenetyl isoxyanat (612ul, 4,42mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy chứa benzyl amin hydroclorua (635mg, 4,42mmol) và diisopropylamin (766ul, 4,42mmol) trong clorofom trong điều kiện khí argon và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,0g, 89%). ¹H NMR (400MHz, CLOROFOM-*d*) δppm 7,20-7,41 (m, 8 H), 7,18 (d, *J*=6,82Hz, 2 H), 4,34 (s, 1 H), 3,47 (t, *J*=6,82Hz, 2 H), 2,82 (t, *J*=6,95Hz, 2 H).

23b) 1-(2-phenyletyl)-3-(phenylmetyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

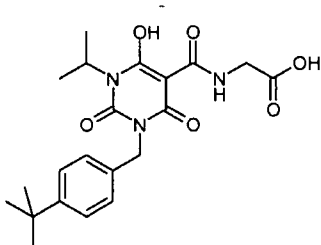
Malonyl diclorua (546ul, 5,6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(2-phenyletyl)-*N'*-(phenylmetyl)ure (1,0g, 3,93mmol) trong diclometan (25ml) và hỗn hợp này được gia nhiệt có hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Sắc ký nhanh (10-25% etyl axetat trong hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (930mg, 73%). ¹H NMR (400MHz, CLOROFOM-*d*) δppm 7,43 (dd, *J*=7,96, 1,64Hz, 2 H), 7,14-7,40 (m, 8 H), 5,06 (s, 2 H), 4,08-4,17 (m, 2 H), 3,64 (s, 2 H), 2,87-2,97 (m, 2 H).

23c) *N*-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(2-phenyletyl)-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Dung dịch chứa 1-(2-phenyletyl)-3-(phenylmetyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (930mg, 2,89mmol) và diisopropyletylamin (1,0ml, 5,78mmol) trong clorofom (15ml) được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (250ul, 2,89mmol) được khuấy trong 3 giờ trong điều kiện khí argon. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (10ml), được phản ứng với 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (10ml) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được axit hóa và được chiết trong etyl axetat và dung dịch hữu cơ này được làm khô và làm bay hơi đến khi thu được chất rắn. Chất rắn này được tạo huyền phù đặc trong dietyl ete, được tuyển chọn, được rửa bằng dietyl ete và hexan và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (580mg, 47%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δppm 13,11 (br. s., 1 H), 10,10 (br. s., 1 H), 7,08-7,44 (m, 10 H), 5,00 (s, 2 H),

4,14 (d, $J=5,81\text{Hz}$, 2 H), 3,98-4,10 (m, 2 H), 2,87 (t, 2 H).

Ví dụ 24



N-{[3-{[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}-6-hydroxy-1-(1-methylethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glycine

24a) 1-{[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}-3-(1-methylethyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

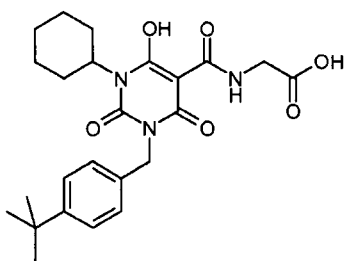
Hỗn hợp của 4-*t*-butylbenzylamin (704ul, 4,0mmol) và isopropyl isoxyanat (392ul, 4,0mmol) được khuấy trong clorofom (10ml) trong 1 giờ. Malonyl diclorua (388ul, 4,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 45°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-25% etyl axetat-hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (385mg, 30%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 7,34-7,43 (m, 4H), 5,03-5,09 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,45 (d, $J=7,07\text{Hz}$, 6H), 1,32 (s, 9 H).

24b) *N*-{[3-{[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}-6-hydroxy-1-(1-methylethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glycine

Dung dịch chứa 1-{[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}-3-(1-methylethyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (385mg, 1,21mmol) và diisopropyletylamin (418ul, 2,42mmol) trong clorofom (10ml) được cho phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (103ul, 1,21mmol) được khuấy trong 3 giờ trong điều kiện khí argon. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (5ml), được phản ứng với 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (8ml) được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp này được axit hóa và được chiết trong etyl axetat và dung dịch hữu cơ này được làm khô và được làm bay hơi. Chất rắn thu được bằng cách nghiền nhỏ trong hexan có bổ

sung lượng nhỏ diethyl ete, được thu gom, được rửa bằng hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (338mg, 67%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,09 (br.s, 1 H), 10,12 (br.s, 1 H), 7,34 (d, $J=8,34\text{Hz}$, 2 H), 7,22 (d, $J=8,59\text{Hz}$, 2 H), 5,06 (ddd, $J=13,52, 6,69, 6,57\text{Hz}$, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 4,13 (d, $J=5,81\text{Hz}$, 2 H), 1,41 (d, $J=7,07\text{Hz}$, 6 H), 1,25 (s, 9 H).

Ví dụ 25



N-[(1-xyclohexyl-3-{[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

25a) 1-xyclohexyl-3-{[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion.

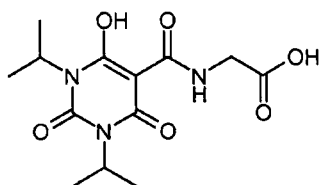
Hỗn hợp của 4-t-butylbenzylamin (880ul, 5,0mmol) và xyclohexyl isoxyanat (638ul, 5,0mmol) được khuấy trong diclometan (40ml) trong 1 giờ. Malonyl diclorua (388ul, 4,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu từ từ trong 1 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-25% etyl axetat-hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,23g, 69%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 7,33-7,43 (m, 4 H), 5,02 (s, 2 H), 4,56-4,70 (m, 1 H), 3,65 (s, 2 H), 2,20-2,35 (m, 2 H), 1,85 (d, $J=13,39\text{Hz}$, 2 H), 1,65 (t, $J=16,42\text{Hz}$, 3 H), 1,20-1,43 (m, 11 H).

25b) *N*-[(1-xyclohexyl-3-{[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

Dung dịch chứa 1-xyclohexyl-3-{[4-(1,1dimetyletyl)phenyl]metyl}-

2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (1,23g, 3,45mmol) và diisopropyletylamin (1,2ml, 6,9mmol) trong clorofom (20ml) được cho phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (295ul, 3,45mmol) và được khuấy qua đêm trong điều kiện khí argon. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (8ml), được phản ứng với 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (8ml) được khuấy trong 3giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Chất rắn thu được từ etanol-nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,3g, 82%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δppm 13,10 (br. s., 1 H), 10,14 (br. s., 1 H), 7,34 (d, *J*=8,34Hz, 2 H), 7,22 (d, *J*=8,34Hz, 2 H), 4,95 (s, 2 H), 4,65 (t, *J*=11,75Hz, 1 H), 4,13 (d, *J*=5,81Hz, 2 H), 2,14-2,37 (m, 2 H), 1,79 (d, *J*=12,63Hz, 2 H), 1,62 (d, *J*=11,62Hz, 3 H), 1,19-1,37 (m, 11 H), 1,04-1,19 (m, 1 H).

Ví dụ 26



N-{[6-hydroxy-1,3-bis(1-metyletyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

26a) 1,3-bis(1-metyletyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

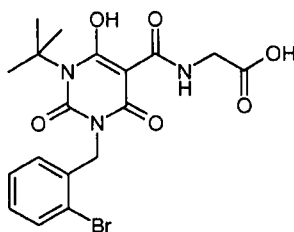
Dung dịch chứa isopropylamin (520ul, 6,11mmol) được khuấy trong diclometan (25ml) trong điều kiện khí nitơ, được phản ứng với isopropyl isoxyanat (600ul, 6,11mmol) trong diclometan (25ml) và được khuấy trong 1 giờ. Malonyl diclorua (593ul, 6,11mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện có hồi lưu từ từ trong 1 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-30% etyl axetat-hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (900mg, 69%). ¹H NMR

(400MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 5,04 (dt, $J=13,89, 6,95$ Hz, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 1,45 (d, $J=7,07$ Hz, 12 H).

26b) *N*-{[6-hydroxy-1,3-bis(1-metyletyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Dung dịch chứa 1,3-bis(1-metyletyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (900mg, 4,24mmol) và diisopropyletylamin (1,47ml, 8,48mmol) trong clorofom (15ml) được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (362ul, 4,24mmol) được khuấy trong 4 giờ trong điều kiện khí nitơ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (6ml), được phản ứng với dung dịch chứa 1mol natri hydroxit (8ml) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi thu chất, chất rắn này được kết tinh từ dietyl etehexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (925mg, 69%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,06 (s, 1 H), 10,14 (t, $J=5,81$ Hz, 1 H), 4,98-5,09 (m, 2 H), 4,12 (d, $J=5,81$ Hz, 2 H), 1,39 (d, $J=6,82$ Hz, 12 H).

Ví dụ 27



N-{[3-[(2-bromophenyl)methyl]-1-(1,1-dimetyletyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

27a) 1-[(2-bromophenyl)metyl]-3-(1,1-dimetyletyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

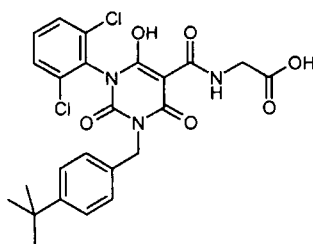
t-butyl isoxyanat (571ul, 5,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-bromobenzylamin hydroclorua (1,112g, 5,0mmol) và diisopropyletylamin (864ul, 5,0mmol) trong clorofom (50ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 1

giờ. Malonyl diclorua (486ul, 5,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Sắc ký nhanh (10-35% etyl axetat-hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (500mg, 28%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 7,59 (dd, $J=8,08$, 1,26Hz, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,12-7,19 (m, 1H), 6,99 (dd, $J=7,58$, 1,52Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 1,63 (s, 9 H).

27b) *N*-{[3-[(2-bromophenyl)metyl]-1-(1,1-dimetyletyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

1-[(2-bromophenyl)metyl]-3-(1,1-dimetyletyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (500mg, 1,41mmol) và diisopropyletylamin (490ul, 2,82mmol) được khuấy cùng nhau trong clorofom khan (15ml) và được cho phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (121ul, 1,41mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 3giờ, được rửa hai lần bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (5,0ml) và được phản ứng với 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (6,0ml)) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được chia thành etyl axetat và 1mol axit clohydric, dung dịch hữu cơ này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Hợp chất nêu ở đề mục thu được bằng cách kết tinh từ etanol-nước (390mg, 61%). ^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,08 (s, 1 H), 10,05 (s, 1 H), 7,65 (dd, $J=8,08$, 1,01Hz, 1 H), 7,34 (t, $J=6,95\text{Hz}$, 1 H), 7,22 (td, $J=7,71$, 1,52Hz, 1 H), 7,03 (d, $J=6,57\text{Hz}$, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 4,12 (d, $J=5,81\text{Hz}$, 2 H), 1,66 (s, 9 H).

Ví dụ 28



N-[(1-(2,6-diclophenyl)-3-{[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

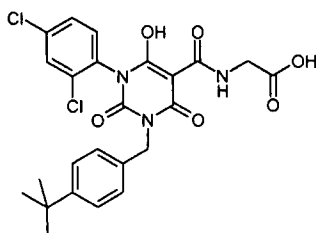
28a) 1-(2,6-diclophenyl)-3-{[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}-
2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

Hỗn hợp của 2,6-diclophenylisoxyanat (1,47g, 7,82mmol) và 4-*t*-butylbenzylamin (1,38g, 7,82mmol) trong diclometan (100ml) được khuấy trong điều kiện khí argon trong 1 giờ. Malonyl diclorua (760ul, 7,82mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 40°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Sắc ký nhanh (10-25% etyl axetat-hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,2g, 67%). ¹H NMR (400MHz, CLOROFOM-*d*) δppm 7,50 (d, *J*=1,26Hz, 1 H), 7,48 (d, *J*=0,51Hz, 2 H), 7,35-7,41 (m, 5 H), 5,11 (s, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 1,33 (s, 9 H).

28b) *N*-[(1-(2,6-diclophenyl)-3-{[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

1-(2,6-diclophenyl)-3-{[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}-
2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (2,3g, 5,48mmol) và diisopropyletylamin (1,9ml, 10,97mmol) được khuấy cùng nhau trong clorofom khan (50ml) và được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (469ul, 5,48mmol). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được rửa hai lần bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Sắc ký nhanh (diclometan) thu được este tinh khiết mà được hòa tan trong etanol (10ml) và được phản ứng với 6mol dung dịch chứa natri hydroxit (5,0ml) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được chia thành etyl axetat và 1mol axit clohydric, dung dịch hữu cơ này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Hợp chất nêu ở đề mục thu được bằng cách kết tinh từ etanol-nước (1,8g, 63%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δppm 13,20 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 7,67-7,74 (m, 2H), 7,54-7,61 (m, 1 H), 7,37 (d, *J*=8,34Hz, 2H), 7,22 (d, *J*=8,59Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,15 (d, *J*=5,56Hz, 2H), 1,26 (s, 9H).

Ví dụ 29



N-[(1-(2,4-diclophenyl)-3-{[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

29a) 1-(2,4-diclophenyl)-3-{[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion

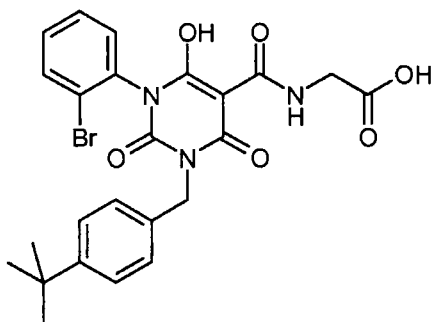
Hỗn hợp của 2,4-diclophenlisoxyanat (1,43g, 7,6mmol) và 4-*t*-butylbenzylamin (1,34ml, 7,6mmol) trong diclometan (100ml) được khuấy trong điều kiện khí argon trong 1 giờ. Malonyl diclorua (739ul, 7,6mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 40°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Sắc ký nhanh (10-25% etyl axetat-hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,6g, 82%). ¹H NMR (400MHz, CLOROFOM-*d*) δppm 7,58 (d, *J*=2,27Hz, 1 H), 7,35-7,43 (m, 5 H), 7,21 (d, *J*=8,59Hz, 1 H), 5,10-5,17 (m, 1 H), 5,01-5,07 (m, 1 H), 3,89 (d, *J*=5,81Hz, 2 H), 1,33 (s, 9 H).

29b) N-[(1-(2,4-diclophenyl)-3-{[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

1-(2,4-diclophenyl)-3-{[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion (2,57g, 6,13mmol) và diisopropyletylamin (2,12ml, 12,26mmol) được khuấy cùng nhau trong clorofom khan (50ml) và được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (524ul, 6,13mmol). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được rửa hai lần bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Sắc ký nhanh (diclometan) thu được este tinh khiết mà được hòa tan trong etanol (10ml) và được phản ứng với 6mol dung dịch chứa natri hydroxit (5,0ml) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được chia thành etyl axetat và 1mol axit clohydric, dung dịch hữu cơ này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng chất rắn bằng cách nghiền bằng hexan (680mg, 51%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δppm 7,87 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H), 7,56-7,68 (m, 2 H), 7,62 (none, 2 H), 7,36 (d, 2 H), 7,26 (d, *J*=8,59Hz, 2 H), 5,02 (d, *J*=2,27Hz, 2 H), 4,15 (d, *J*=5,81Hz, 2 H),

1,26 (s, 9 H).

Ví dụ 30



N-[(1-(2-bromophenyl)-3-([4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glycine

30a) 1-(2-bromophenyl)-3-([4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

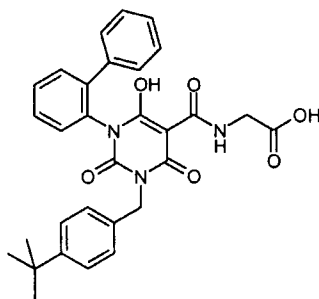
Hỗn hợp của 2-bromophenylisoxyanat (1,11g, 5,6mmol) và 4-*t*-butylbenzylamin (1,0ml, 5,6mmol) trong diclometan (100ml) được khuấy trong điều kiện khí argon trong 2 giờ. Malonyl diclorua (739ul, 7,6mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 40°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Sắc ký nhanh (10-35% etyl axetat-hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,75g, 72%). ¹H NMR (400MHz, CLOROFOM-*d*) δppm 7,74 (dd, *J*=7,96, 1,39Hz, 1H), 7,47 (td, *J*=7,71, 1,52Hz, 1 H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 3 H), 7,28 (dd, *J*=7,83, 1,77Hz, 1 H), 5,11-5,18 (m, 1 H), 5,02-5,09 (m, 1 H), 3,90 (d, *J*=6,57Hz, 2 H), 1,33 (s, 9 H).

30b) *N*-[(1-(2-bromophenyl)-3-([4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glycine

1-(2-bromophenyl)-3-([4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (1,7g, 3,96mmol) và diisopropyletylamin (1,37ml, 7,92mmol) được khuấy cùng nhau trong diclometan khan (20ml) và được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (338ul, 3,96mmol). Hỗn hợp này được

khuấy trong 4 giờ, được rửa hai lần bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (10ml) và được phản ứng với 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (6,0ml) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được chia thành etyl axetat và 1mol axit clohydric, dung dịch hữu cơ này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi tới khi có bột. Hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng chất rắn bằng cách nghiền bằng hexan và được để yên qua đêm (1,3mg, 62%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13,14 (s, 1 H), 10,09 (s, 1 H), 7,80 (dd, *J*=8,08, 1,26Hz, 1 H), 7,55-7,61 (m, 1 H), 7,53 (td, *J*=7,58, 1,26Hz, 1 H), 7,43 (td, *J*=7,58, 1,77Hz, 1 H), 7,33-7,40 (m, 2 H), 7,24-7,31 (m, 2 H), 4,98-5,08 (m, 2 H), 4,15 (d, *J*=5,81Hz, 2 H), 1,26 (s, 9 H).

Ví dụ 31



N-[(1-(2-biphenyl)-3-{[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glycine

31a) 1-(2-biphenyl)-3-{[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

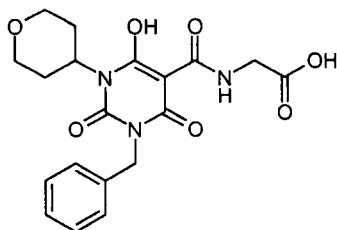
Hỗn hợp của 2-biphenylisoxyanat (858ul, 5,0mmol) và 4-*t*-butylbenzylamin (881ul, 5,0mmol) trong diclometan (50ml) được khuấy trong điều kiện khí argon qua đêm. Malonyl diclorua (486ul, 5,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 40°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Sắc ký nhanh (10-35% etyl axetat-hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng gồm (1,86g, 87%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7,48-7,57 (m, 2 H), 7,44 (dd, *J*=7,07, 2,02Hz, 1 H),

7,30-7,41 (m, 4 H), 7,26 (d, $J=8,34\text{Hz}$, 2 H), 7,13 (d, $J=6,82\text{Hz}$, 2 H), 6,89 (d, $J=8,08\text{Hz}$, 2 H), 4,74-4,85 (m, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 1,28 (s, 9 H).

31b) *N*-[(1-(2-biphenyl)-3-{[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin.

1-(2-biphenyl)-3-{[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (1,8g, 4,22mmol) và diisopropyletylamin (730ul, 4,22mmol) được khuấy cùng nhau trong diclometan khan (50ml) và được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (474ul, 4,22mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện khí argon qua đêm, được rửa hai lần bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (10ml) và được phản ứng với 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (1,0ml) và 6mol dung dịch chứa natri hydroxit (2,0ml) được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp này được chia thành hai phần etyl axetat và 1mol axit clohydric, dung dịch hữu cơ này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng chất rắn bằng cách nghiền với lượng nhỏ diclometan trong hexan (1,3mg, 58%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,09 (br. s, 1 H), 10,01 (t, $J=5,68\text{Hz}$, 1 H), 7,49-7,58 (m, 2 H), 7,41-7,47 (m, 1 H), 7,26-7,37 (m, 5 H), 7,15 (d, $J=6,57\text{Hz}$, 2 H), 6,89 (d, $J=8,08\text{Hz}$, 2 H), 4,89 (s, 2 H), 4,11 (d, $J=5,81\text{Hz}$, 2 H), 1,28 (s, 9 H).

Ví dụ 32



N-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

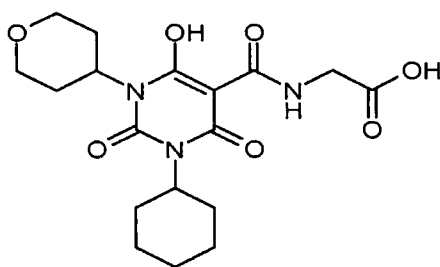
32a) 1-(phenylmethyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)pyrimidintrion.

Hỗn hợp của tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamin (400mg, 3,96mmol) và benzyl isoxyanat (490ul, 3,96mmol) trong clorofom (40ml) được khuấy trong điều kiện khí trơ trong 4 giờ. Malonyl diclorua (388ul, 4,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Sắc ký nhanh (10-40% etyl axetat-hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (980mg, 82%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7,23-7,35 (m, 5H), 4,91 (s, 2H), 4,69-4,79 (m, *J*=12,06, 12,06, 3,92, 3,79Hz, 1H), 3,91 (dd, *J*=11,12, 4,29Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,33 (t, *J*=11,12Hz, 2H), 2,41 (qd, *J*=12,38, 4,55Hz, 2H), 1,49 (dd, *J*=12,00, 2,15Hz, 2H).

32b) *N*-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin.

1-(phenylmetyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (970mg, 3,21mmol) và diisopropyletylamin (1,11ml, 6,42mmol) được khuấy cùng nhau trong diclometan khan (50ml) và được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (360ul, 3,21mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện khí argon qua đêm, được rửa hai lần bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (15ml) và được phản ứng với 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (2,0ml) và 6mol dung dịch chứa natri hydroxit (2,0ml) được khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp này được chia thành hai phần etyl axetat và 1mol axit clohydric, dung dịch hữu cơ này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi thu được chất rắn. Chất rắn này được nghiền bằng dietyl ete, được tuyển chọn, được rửa bằng một lượng nhỏ dietyl ete và hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,05g, 81%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13,11 (br. s, 1 H), 10,15 (t, *J*=4,93Hz, 1 H), 7,24-7,35 (m, 5 H), 5,00 (s, 2 H), 4,86-4,96 (m, *J*=11,91, 11,91,3,85, 3,66Hz, 1 H), 4,14 (d, *J*=5,81Hz, 2 H), 3,93 (dd, *J*=11,12, 4,04Hz, 2 H), 3,37 (d, *J*=11,37Hz, 2 H), 3,32 (s, 1 H), 2,53-2,59 (m, 1 H), 1,55 (d, *J*=10,36Hz, 2 H).

Ví dụ 33



N-{[3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

33a) 1-xyclohexyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion.

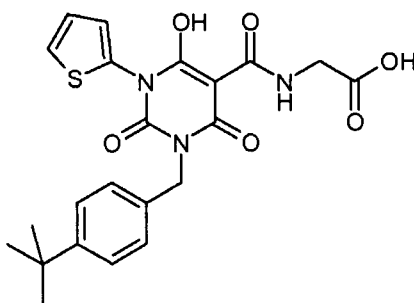
Hỗn hợp của tetrahydro-2H-pyran-4-ylamin (400mg, 3,96mmol) và xyclohexyl isoxyanat (505ul, 3,96mmol) trong clorofom (40ml) được khuấy trong điều kiện khí trơ trong 4 giờ. Malonyl diclorua (388ul, 4,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 3giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Sắc ký nhanh (10-35% etyl axetat-hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (900mg, 77%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 4,72 (tt, *J*=12,09, 3,95Hz, 1 H), 4,42-4,51 (m, *J*=12,16, 12,16, 3,60, 3,41Hz, 1 H), 3,91 (dd, *J*=11,12, 4,29Hz, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 3,33 (t, *J*=10,99Hz, 3 H), 2,42 (qd, *J*=12,38, 4,80Hz, 2 H), 2,15 (qd, *J*=12,51, 3,41Hz, 2 H), 1,77 (d, *J*=13,14Hz, 2 H), 1,55-1,65 (m, 3 H), 1,48 (dd, *J*=11,87, 2,27Hz, 2 H), 1,21-1,32 (m, 2 H), 1,12 (tt, *J*=12,85, 3,06Hz, 1 H).

33b) *N*-{[3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

1-xyclohexyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (900mg, 3,06mmol) và diisopropyletylamin (1,06ml, 6,12mmol) được khuấy cùng nhau trong diclometan khan (50ml) và được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (360ul, 3,21mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện khí argon qua đêm, được rửa hai lần bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (15ml) và được phản ứng với

1mol dung dịch chứa natri hydroxit (2,0ml) và 6mol dung dịch chứa natri hydroxit (2,0ml) được khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp này được chia thành ethyl axetat và 1mol axit clohydric, dung dịch hữu cơ này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi thu được chất rắn. Chất rắn này được nghiền bằng diethyl ete, được tuyển chọn, được rửa bằng một lượng nhỏ diethyl ete và hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (570mg, 47%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,10 (br. s, 1 H), 10,19 (t, $J=5,56\text{Hz}$, 1 H), 4,83-4,94 (m, 1 H), 4,63 (t, $J=11,49\text{Hz}$, 1 H), 4,13 (d, $J=5,81\text{Hz}$, 2 H), 3,93 (dd, $J=11,12, 4,04\text{Hz}$, 2 H), 3,30-3,37 (m, 2 H), 2,56 (m, 2 H), 2,21-2,33 (m, 2 H), 1,79 (d, $J=12,88\text{Hz}$, 2 H), 1,61 (s, 3 H), 1,52 (d, $J=10,61\text{Hz}$, 2 H), 1,28 (q, $J=12,97\text{Hz}$, 2 H), 1,11-1,18 (m, 1 H).

Ví dụ 34



N-{[3-{[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(2-thienyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glycine

34a) 1-{[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}-3-(2-thienyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

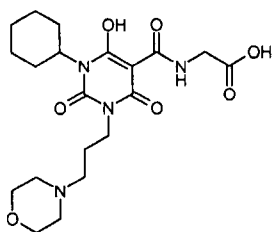
Hỗn hợp của 2-thienyl isoxyanat (970mg, 7,76mmol) và 4-*t*-butylbenzylamin (1,38ml, 7,76mmol) trong diclometan (100ml) được khuấy trong điều kiện khí trơ trong 2 giờ. Malonyl diclorua (754ul, 7,76mmol) được bổ sung (trở nên tối màu do sự bổ sung) và hỗn hợp này được gia nhiệt có hồi lưu trong 1,5 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Sắc ký nhanh (10-35% ethyl axetat-hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục

(274mg, 10%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,57 (dd, $J=5,56$, 1,52Hz, 1H), 7,27-7,36 (m, 4H), 7,04 (dd, $J=5,43$, 3,66Hz, 1H), 6,96 (dd, $J=3,66$, 1,39Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 1,26 (s, 9H).

34b) *N*-{[3-{[4-(1,1-dimethyletyl)phenyl]methyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(2-thienyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

1-{[4-(1,1-dimethyletyl)phenyl]methyl}-3-(2-thienyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (270mg, 0,66mmol) và diisopropyletylamin (228ul, 1,32mmol) được khuấy cùng nhau trong clorofom khan (5ml) và được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (56,4ul, 0,66mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện khí argon qua đêm, được rửa hai lần bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (5ml) và được phản ứng với 6mol dung dịch chứa natri hydroxit (1,5ml) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được chia thành etyl axetat và 1mol axit clohydric, dung dịch hữu cơ này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi, được cho vào dietyl ete và được làm ẩm bằng băng than khử màu. Hỗn hợp này được lọc và được làm bay hơi tới khi có bột. Chất rắn được nghiền với hexan và được thu gom. HPLC điều chế (10-100% axetonitril-nước-0,1% TFA) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (120mg, 40%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,15 (br. s, 1H), 10,09 (br. s, 1H), 7,60 (dd, $J=5,05$, 1,77Hz, 1H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,04-7,10 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,12-4,19 (m, 2H), 1,26 (s, 9H).

Ví dụ 35



N-({1-cyclohexyl-6-hydroxy-3-[3-(4-morpholinyl)propyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin

35a) 1-cyclohexyl-3-[3-(4-morpholinyl)propyl]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-

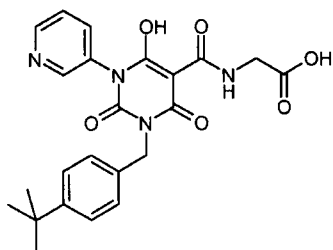
pyrimidintrion

Hỗn hợp của cyclohexyl isoxyanat (638mg, 5,0mmol) và 3-morpholinopropylamin (730ml, 5,0mmol) trong diclometan (50ml) được khuấy trong điều kiện khí trơ trong 3 giờ. Malonyl diclorua (486ul, 5,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt có hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng nước, dung dịch chứa natri bicacbonat và được làm bay hơi. Sắc ký nhanh (0-5% metanol-diclometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (785mg, 47%).

35b) *N*-($\{1$ -cyclohexyl-6-hydroxy-3-[3-(4-morpholinyl)propyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin

1-cyclohexyl-3-[3-(4-morpholinyl)propyl]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (785mg, 2,32mmol) và diisopropyletylamin (805ul, 4,65mmol) được khuấy cùng nhau trong diclometan khan (50ml) và được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (260ul, 2,32mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện khí argon qua đêm, được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (10ml) và được phản ứng với 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (2,0ml) và 6mol dung dịch chứa natri hydroxit (1,0ml) được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat (3 lần), dung dịch hữu cơ này được rửa bằng nước muối và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (10-70% axetonitril-nước-0,1% TFA) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (90mg, 9%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δppm 13,16 (br. s., 1H), 10,15 (br. s., 1H), 4,64 (t, *J*=11,62Hz, 1H), 4,15 (d, *J*=3,28Hz, 2H), 3,88 (t, *J*=6,44Hz, 6H), 2,86-3,31 (br. m, 6 H), 2,18-2,39 (m, 2H), 1,90-2,05 (m, 2H), 1,88-2,05 (m, 2H), 1,80 (d, *J*=12,88Hz, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,21-1,38 (m, 2H), 1,03-1,20 (m, 1H).

Ví dụ 36



N-{[3-{[4-(1,1-dimethyletyl)phenyl]methyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(3-pyridinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

36a) 1-{[4-(1,1-dimethyletyl)phenyl]methyl}-3-(3-pyridinyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

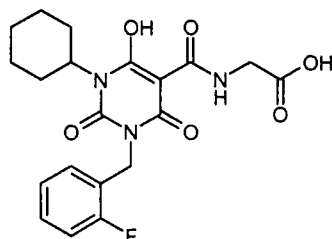
Hỗn hợp của pyridin 3-isoxyanat (622mg, 5,18mmol) và 4-*t*-butylbenzylamin (912ul, 5,18mmol) trong diclometan (50ml) được khuấy qua đêm. Ure được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (etyl axetat), được cho vào trong metoxyetanol (10ml), được phản ứng với dietyl malonat (1,0ml, 6,58mmol) và natri etoxit (1,0ml của dung dịch chứa 21mol etanol) và được gia nhiệt có hồi lưu trong 24giờ trong điều kiện khí trơ. Hỗn hợp này được làm mát, được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng nước muối. Dung dịch hữu cơ này được làm bay hơi và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-100% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (340mg, 19%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δppm 8,62 (dd, *J*=4,80, 1,52Hz, 1 H), 8,48 (d, *J*=2,02Hz, 1 H), 7,75 (d, *J*=8,08Hz, 1 H), 7,57 (dd, *J*=8,21, 4,93Hz, 1 H), 7,29-7,36 (m, 4 H), 3,55 (s, 2 H), 1,26 (s, 9 H).

36b) *N*-{[3-{[4-(1,1-dimethyletyl)phenyl]methyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(3-pyridinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

1-{[4-(1,1-dimethyletyl)phenyl]methyl}-3-(3-pyridinyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (340mg, 0,96mmol) và diisopropyletylamin (334ul, 1,93mmol) được khuấy cùng nhau trong clorofom khan (25ml) và được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (108ul, 0,96mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện khí argon qua đêm, được rửa bằng 1mol axit clohydric và nước muối, được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (5ml) và được phản ứng với 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (2,0ml) và 6mol dung dịch chứa natri hydroxit (2,0ml) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), dung dịch hữu cơ này được rửa bằng nước muối và được làm bay hơi. Phần cặn rắn được tạo huyền phù đặc trong etanol nóng, được tuyển chọn và được kết tinh lại từ etanol-nước

đề thu được hợp chất nêu ở đề mục (100mg, 23%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,11 (s, 1 H), 10,09 (s, 1 H), 8,62 (dd, $J=4,67$, 1,39Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 7,86 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H), 7,55 (dd, $J=8,08$, 4,80Hz, 1 H), 7,28-7,37 (m, 4 H), 5,00 (s, 2 H), 4,11-4,19 (m, 2 H), 1,26 (s, 9 H).

Ví dụ 37



N-((1-cyclohexyl-3-((2-fluorophenyl)methyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl)glycine

37a) Ethyl *N*-[(1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glycinate

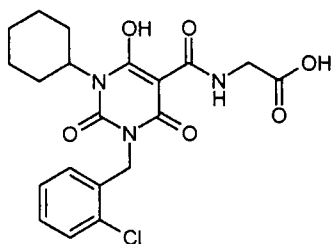
Ethyl isoxyanatoacetat (9,7ml, 86,32mmol) trong diclometan (80ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch đã được khuấy chứa 1-cyclohexylpyrimidintrion (16,5g, 78,5mmol) và diisopropyletylamin (27,2ml, 157mmol) trong diclometan (120ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ, 1mol axit clohydric được bổ sung làm cho hợp chất nêu ở đề mục kết tủa. Chất rắn này được tuyển chọn và được rửa bằng 1mol axit clohydric. Chất rắn này được tạo huyền phù đặc trong dietyl ete, được tuyển chọn, được rửa bằng dietyl ete và hexan sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (23g, 86%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,92 (br. s., 1 H), 9,91 (br. s., 1H), 4,57 (s, 1H), 4,15 (q, $J=6,99$ Hz, 4H), 2,26 (d, $J=11,62$ Hz, 2H), 1,78 (d, $J=12,63$ Hz, 2H), 1,50-1,68 (m, 3H), 1,17-1,36 (m, 5H), 1,11 (q, $J=13,05$ Hz, 1H).

37b) *N*-((1-cyclohexyl-3-((2-fluorophenyl)methyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl)glycine

Hỗn hợp của ethyl *N*-[(1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glycinate (340mg, 1,0mmol), *pulv.* kali

cacbonat (740mg, 5,35mmol) và 2-flobenzyl bromua (380mg, 2,0mmol) trong dimetylformamit (5ml) được khuấy mạnh ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch hữu cơ này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-50% etyl axetat trong hexan), các phần yêu cầu được làm bay hơi, được hòa tan trong etanol (5ml) và 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (1,0ml) và 6mol dung dịch chứa natri hydroxit (1,0ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (163mg, 39%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13,09 (br. s, 1H), 10,13 (br. s, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,12-7,22 (m, 3H), 5,05 (s, 2H), 4,64 (t, *J*=12,13Hz, 1H), 4,10-4,16 (m, 2H), 2,26 (qd, *J*=12,38, 2,78Hz, 2H), 1,78 (d, *J*=12,88Hz, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,28 (q, *J*=12,88Hz, 2H), 1,06-1,17 (m, 1 H).

Ví dụ 38

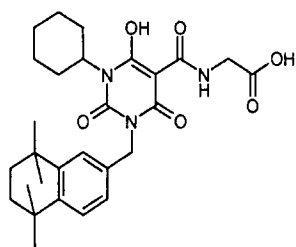


N-((3-[(2-clophenyl)metyl]-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin

Hỗn hợp của etyl *N*-[(1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxinat (340mg, 1,0mmol), *pulv.* kali cacbonat (740mg, 5,35mmol) và 2-clobenzyl bromua (300mg, 1,5mmol) trong dimetylformamit (5ml) được khuấy mạnh ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch hữu cơ này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-50% etyl axetat trong hexan), các phần yêu cầu được làm bay hơi, được hòa tan trong etanol (5ml) và 1mol dung dịch

chứa natri hydroxit (1,0ml) và 6mol dung dịch chứa natri hydroxit (1,0ml) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (193mg, 44%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,11 (br. s, 1H), 10,13 (br. s, 1H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,05-7,09 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,65 (t, $J=11,87\text{Hz}$, 1H), 4,13 (d, $J=5,56\text{Hz}$, 2H), 2,20-2,30 (m, 2H), 1,79 (d, $J=13,14\text{Hz}$, 2H), 1,59-1,69 (m, 3H), 1,28 (q, $J=12,97\text{Hz}$, 2H), 1,06-1,16 (m, 1H).

Ví dụ 39

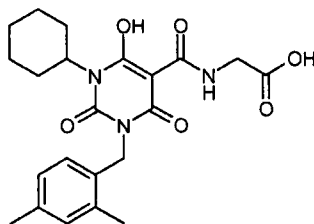


N-((1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-[(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthalenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl)glycine

Hỗn hợp của etyl *N*-[(1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glycinate (340mg, 1,0mmol), *pulv.* kali cacbonat (740mg, 5,35mmol) và 6-(brommetyl)-1,1,4,4-tetrametyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen (250mg, 0,89mmol) trong dimetylformamit (5ml) được khuấy mạnh ở 100°C trong 3giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch hữu cơ này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-50% etyl axetat trong hexan), các phần cất mong muốn được làm bay hơi, được hòa tan trong etanol (5ml) và 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (1,0ml) và 6mol dung dịch chứa natri hydroxit (1,0ml) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (156mg, 35%). ^1H NMR (400MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 13,07 (br. s., 1H), 7,24 (dd, $J=4,80, 3,28$ Hz, 2H), 6,98 (dd, $J=8,21, 1,39$ Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,66 (t, $J=11,87$ Hz, 1H), 4,13 (d, $J=5,56$ Hz, 2H), 2,19-2,36 (m, 2H), 1,79 (d, $J=12,63$ Hz, 2H), 1,62 (s, 7H), 1,01-1,37 (m, 15 H).

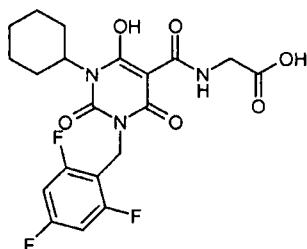
Ví dụ 40



N-((1-cyclohexyl-3-((2,4-dimethylphenyl)methyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl)glycine

Hỗn hợp của etyl *N*-[(1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glycinate (340mg, 1,0mmol), *pulv.* kali cacbonat (740mg, 5,35mmol) và 2,4-dimethylbenzyl bromua (400mg, 2,0mmol) trong dimetylformamit (5ml) được khuấy mạnh ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch hữu cơ này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-50% etyl axetat trong hexan), các phần cắt mong muốn được làm bay hơi, được hòa tan trong etanol (5ml) và 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (1,0ml) và 6mol dung dịch chứa natri hydroxit (1,0ml) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (173mg, 40%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,10 (br. s., 1H), 10,15 (br. s., 1H), 2,31 (s, 3H), 2,18-2,29 (m, 5H), 1,78 (d, $J=13,14$ Hz, 2H), 1,62 (d, $J=10,36$ Hz, 3H), 1,28 (q, $J=12,72$ Hz, 2H), 1,12 (t, $J=12,88$ Hz, 1 H).

Ví dụ 41

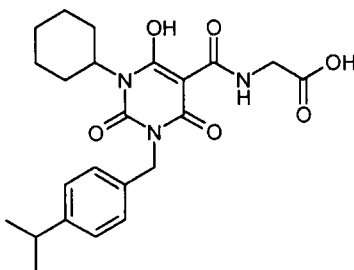


N-((1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-[(2,4,6-trifluorophenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl)glycine

Hỗn hợp của etyl *N*-[(1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glycinate (340mg, 1,0mmol), *pulv.* kali cacbonat (740mg, 5,35mmol) và 2,4,6-triflobenzyl bromua (337mg, 1,5mmol) trong dimetylformamit (5ml) được khuấy mạnh ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch hữu cơ này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-50% etyl axetat trong hexan), các phần cắt mong muốn được làm bay hơi, được hòa tan trong etanol (5ml) và 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (1,0ml) và 6mol dung dịch chứa natri hydroxit (1,0ml) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (240mg, 53%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13,06 (br. s, 1H), 10,08 (br. s, 1H), 7,11-7,19 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,61 (t, *J*=12,00Hz, 1H), 4,12 (d, *J*=5,81Hz, 2H), 2,19-2,30 (m, *J*=12,25, 12,25, 12,13, 2,53Hz, 2H), 1,78 (d, *J*=12,88Hz, 2H), 1,59 (t, *J*=13,01Hz, 3H), 1,28 (q, *J*=12,88Hz, 2H), 1,06-1,17 (m, 1 H).

Ví dụ 42

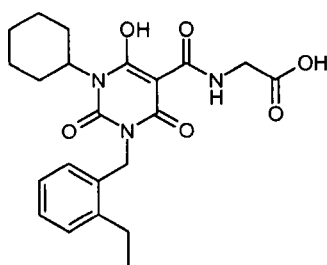


N-[(1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-{[4-(1-metyletyl)phenyl]metyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

Hỗn hợp của etyl *N*-[(1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxinat (340mg, 1,0mmol), *pulv.* kali cacbonat (1,0g, 7,24mmol) và 4-isopropylbenzyl clorua (250mg, 1,5mmol) trong dimetylaxetamit (5ml) được khuấy mạnh ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch hữu cơ này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-50% etyl axetat trong hexan), các phần cất mong muốn được làm bay hơi, được hòa tan trong etanol (5ml) và 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (1,0ml) và 6mol dung dịch chứa natri hydroxit (1,0ml) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (161mg, 36%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13,10 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 7,16-7,24 (m, 4H), 4,95 (s, 2H), 4,64 (t, *J*=11,37Hz, 1H), 4,13 (d, *J*=5,56Hz, 2H), 2,79-2,90 (m, *J*=6,86, 6,86, 6,86, 6,86, 6,86, 6,86Hz, 1H), 2,20-2,32 (m, 2H), 1,78 (d, *J*=12,88Hz, 2H), 1,62 (d, *J*=11,12Hz, 3H), 1,22-1,34 (m, 2H), 1,09-1,20 (m, 7 H).

Ví dụ 43

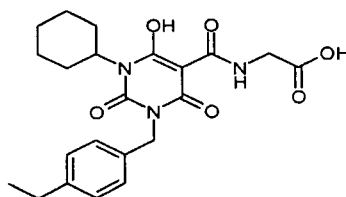


N-({1-xyclohexyl-3-[(2-etylphenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin

Hỗn hợp của etyl *N*-[(1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-

tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxinat (680mg, 2,0mmol), *pulv.* kali cacbonat (2,0g, 14,46mmol) và hỗn hợp của hai hợp chất 2-ethylbenzyl clorua và 4-ethylbenzyl clorua (464mg, 3,0mmol) trong dimetylaxetamit (8,0ml) được khuấy mạnh ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch hữu cơ này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Phần cặn được phân tách bằng HPLC điều chế (80% axetonitril-nước-0,1% TFA), để thu được a) etyl *N*-({1-xyclohexyl-3-[(2-ethylphenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxinat (100mg, 11%) và b) etyl *N*-({1-xyclohexyl-3-[(4-ethylphenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxinat (300mg, 33%). Sản phẩm mục a) được hòa tan trong etanol (5ml) và 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (1,0ml) và 6mol dung dịch chứa natri hydroxit (1,0ml) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (58mg, 62%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13,00 (br. s., 1H), 10,15 (br. s., 1H), 7,14-7,23 (m, 2H), 7,07-7,15 (m, 1H), 6,88 (d, *J*=7,58Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,65 (t, *J*=11,75Hz, 1H), 4,13 (d, *J*=5,56Hz, 2H), 2,72 (q, *J*=7,49Hz, 2H), 2,17-2,35 (m, 2H), 1,78 (d, *J*=12,63Hz, 2H), 1,56-1,69 (m, 3H), 1,23-1,35 (m, 2H), 1,20 (t, *J*=7,58Hz, 3H), 1,04-1,17 (m, 1 H).

Ví dụ 44

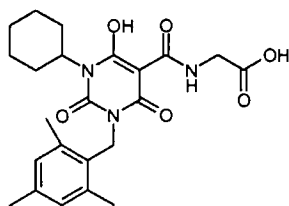


N-({1-xyclohexyl-3-[(4-ethylphenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin

Etyl *N*-({1-xyclohexyl-3-[(4-ethylphenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxinat (sản phẩm ở mục b thu được

từ Ví dụ 43) được hòa tan trong etanol (5ml) và 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (1,0ml) và 6mol dung dịch chứa natri hydroxit (1,0ml) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (195mg, 69%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,13 (br. s., 1H), 10,15 (s, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,13-7,18 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,64 (t, $J=11,62\text{Hz}$, 1H), 4,13 (d, $J=5,81\text{Hz}$, 2H), 2,56 (q, $J=7,58\text{Hz}$, 2H), 2,20-2,31 (m, 2H), 1,78 (d, $J=12,13\text{Hz}$, 2H), 1,61 (d, $J=10,36\text{Hz}$, 3H), 1,28 (q, $J=12,72\text{Hz}$, 2H), 1,06-1,17 (m, 4 H).

Ví dụ 45

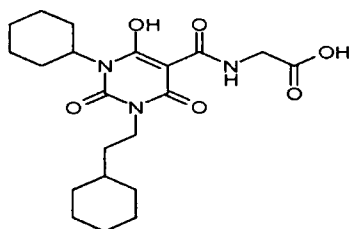


N-((1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-[(2,4,6-trimethylphenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl)glycine

Hỗn hợp của etyl N-[(1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glycinate (340mg, 1,0mmol), *pulv.* kali cacbonat (1,0g, 7,24mmol) và 2,4,6-trimethylbenzyl clorua (339mg, 1,5mmol) trong dimethylacetamid (5ml) được khuấy mạnh ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch hữu cơ này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-50% etyl axetat trong hexan), các phần cất được yêu cầu được làm bay hơi, được hòa tan trong etanol (5ml) và 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (1,0ml) và 6mol dung dịch chứa natri hydroxit (1,0ml) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), Dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (61mg, 13%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,07 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,59 (t, $J=12,00\text{Hz}$, 1H), 4,08-4,14 (m, 2H),

2,21-2,29 (m, 8H), 2,14-2,20 (m, 4H), 1,77 (d, $J=12,63\text{Hz}$, 2H), 1,52-1,64 (m, 3H), 1,27 (q, $J=12,88\text{Hz}$, 2H), 1,05-1,17 (m, 1 H).

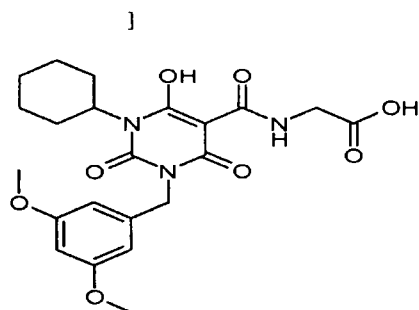
Ví dụ 46



N-{[1-xyclohexyl-3-(2-xyclohexylethyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Hỗn hợp của etyl *N*-[(1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxinat (340mg, 1,0mmol), *pulv.* kali cacbonat (1,0g, 7,24mmol) và 2-xyclohexylethyl bromua (287mg, 1,5mmol) trong dimetylaxetamit (8ml) được khuấy mạnh ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch hữu cơ này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-50% etyl axetat trong hexan), các phần cất mong muốn được làm bay hơi, được hòa tan trong etanol (5ml) và 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (1,0ml) và 6mol dung dịch chứa natri hydroxit (1,0ml) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Kết tinh lại từ toluen thu được hợp chất nêu ở đề mục (180mg, 42%). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,15 (br. s., $J=5,43$, 5,43Hz, 1H), 4,63 (t, $J=11,62\text{Hz}$, 1H), 4,07-4,19 (m, 2H), 3,72-3,88 (m, 2H), 2,18-2,36 (m, 2H), 1,50-1,87 (m, 10H), 1,35-1,47 (m, 2H), 1,04-1,35 (m, 7H), 0,91 (q, $J=11,62\text{Hz}$, 2 H).

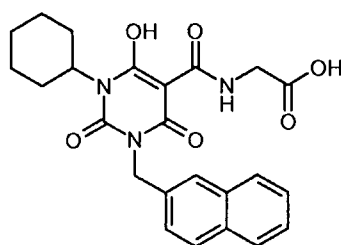
Ví dụ 47



N-[(3-{[3,5-bis(methoxy)phenyl]methyl}-1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glycine

Hỗn hợp của etyl *N*-[(1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glycinate (340mg, 1,0mmol), *pulv.* kali cacbonat (1,5g, 11mmol) và 3,5-dimethoxybenzyl bromua (300mg, 1,3mmol) trong dimethylacetat (5ml) được khuấy mạnh ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch hữu cơ này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-50% etyl axetat trong hexan), các phần cắt mong muốn được làm bay hơi, được hòa tan trong etanol (5ml) và 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (1,0ml) và 6mol dung dịch chứa natri hydroxit (1,0ml) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Kết tinh lại từ toluen để thu hợp chất nêu ở đề mục (190mg, 41%). ¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δppm 13,11 (s, 1H), 10,15(s, 1H), 6,40 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 4,64 (t, *J*=11,87Hz, 1H), 4,09-4,17 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,26 (s, 2H), 1,78 (d, *J*=12,63Hz, 2H), 1,62 (d, *J*=11,62Hz, 3H), 1,28 (q, *J*=13,05Hz, 2H), 1,06-1,17 (m, 1 H).

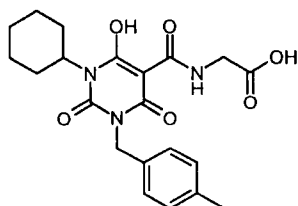
Ví dụ 48



N-{[1-cyclohexyl-6-hydroxy-3-(2-naphtalenylmetyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Hỗn hợp của etyl *N*-[(3-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxinat (100mg, 0,29mmol), 2-bromometylnaphtalen (195mg, 0,88mmol) và 2-tert-butylimino-2-diethylamin-1,3-dimetyl-perhydro-1,3,2-diazaphosphorin đã tạo liên kết polime (pol-BEMP, 0,88mmol) trong DMF (3ml) được gia nhiệt trong thiết bị tổng hợp dùng vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Sau khi làm mát, hỗn hợp này được lọc, và chất rắn được rửa bằng diclometan (3 lần, mỗi lần 3ml). Dịch lọc kết hợp được làm bay hơi và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (etyl axetat-hexan) để thu được este trung gian mong muốn. Este thô được hòa tan trong etanol (4ml) và dung dịch nước chứa NaOH 1M (1ml) và dung dịch này được khuấy trong 2 giờ, sau đó được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch HCl 1M. Chất rắn được thu gom, rửa bằng nước (3 lần, mỗi lần 4ml) và được làm khô trong chân không qua đêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (77mg, 29%). ¹H NMR (400MHz, CDC13) δppm 1,13-1,42 (m, 4 H) 1,56-1,72 (m, 3 H) 1,77-1,90 (m, 2 H) 2,26-2,44 (m, 2 H) 4,24 (dd, *J*=2,2, 5,7Hz, 2 H) 4,64-4,84 (m, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 7,40-7,50 (m, 2 H) 7,55 (dt, *J*=2,1, 8,3Hz, 1 H) 7,75-7,90 (m, 4 H) 10,21-10,34 (m, 1 H).

Ví dụ 49

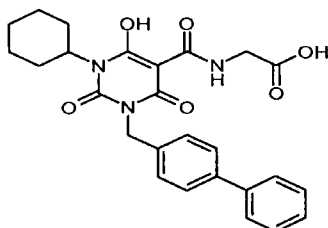


N-({1-cyclohexyl-6-hydroxy-3-[(4-metylphenyl)metyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin

Sử dụng 4-metylbenzyl bromua thay cho 2-bromometylnaphtylen, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 27% (67mg) theo cách được mô

tả trong Ví dụ 48. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1,10-1,43 (m, 4 H) 1,52-1,72 (m, 3 H) 1,76-1,93 (m, 2 H) 2,20-2,43 (m, 5 H) 4,22 (dd, $J=3,4, 5,7\text{Hz}$, 2 H) 4,64-4,82 (m, 1 H) 5,04 (s, 2 H) 7,06-7,16 (m, 2 H) 7,29-7,36 (m, 2 H) 10,15-10,36 (m, 1 H).

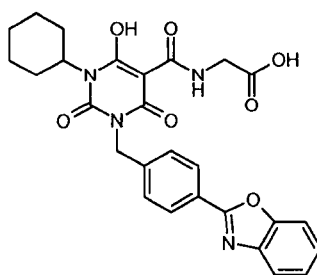
Ví dụ 50



N-{[3-(4-biphenylmethyl)-1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glycine

Sử dụng 4-bromometylbiphenyl thay cho 2-bromometylnaphtylen, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 17% (48mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 48. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1,13-1,45 (m, 3 H) 1,55-1,75 (m, 3 H) 1,76-1,91 (m, 2 H) 2,24-2,46 (m, 2 H) 4,23 (dd, $J=3,4, 5,7\text{Hz}$, 2 H) 4,62-4,92 (m, 1 H) 5,12 (s, 2 H) 5,42-5,97 (m, 2 H) 7,29-7,38 (m, 1 H) 7,38-7,46 (m, 2 H) 7,46-7,61 (m, 6 H) 10,14-10,42 (m, 1 H)

Ví dụ 51

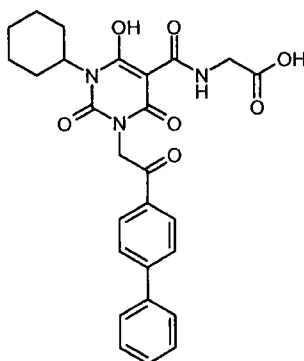


N-[3-{[4-(1,3-benzoxazol-2-yl)phenyl]methyl}-1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl]glycine

Sử dụng 2-[4-(bromometyl)phenyl]-1,3-benzoxazol thay cho 2-

bromometylnaphtylen, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 10% (30mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 48. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1,11-1,42 (m, 3 H) 1,57-1,72 (m, 3 H) 1,74-1,91 (m, 2 H) 2,27-2,43 (m, 2 H) 4,16 (dd, $J=3,4, 5,7\text{Hz}$, 2 H) 4,67-4,95 (m, 3 H) 5,09-5,23 (m, 2 H) 7,32-7,42 (m, 3 H) 7,53-7,62 (m, 3 H) 7,74-7,79 (m, 1 H) 8,18-8,27 (m, 1 H) 10,22-10,42 (m, 1 H).

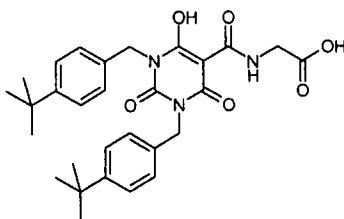
Ví dụ 52



N-((3-[2-(4-biphenyl)-2-oxoethyl]-1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin

Sử dụng 2-bromo-4'-phenylaxetophenon thay cho 2-bromometylnaphtylen, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 8% (24mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 48. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1,11-1,27 (m, 1 H) 1,27-1,43 (m, 2 H) 1,59-1,78 (m, 3 H) 1,78-1,20 (m, 2 H) 2,25-2,43 (m, 2 H) 4,15-4,31 (m, 2 H) 4,62-4,87 (m, 1 H) 5,36-5,42 (m, 2 H) 7,39-7,45 (m, 1 H) 7,45-7,53 (m, 2 H) 7,61-7,67 (m, 2 H) 7,69 -7,76 (m, 2 H) 8,08 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 2 H) 10,07-10,42 (m, 1 H).

Ví dụ 53



N-[(1,3-bis{[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-

tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

53a) *N,N'*-bis{[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}ure

Diphosgen (725ul, 6,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-*t*-butylbenzylamin (880ul, 5,0mmol) trong ethyl axetat (20ml) trong điều kiện khí nitơ ở nhiệt độ phòng. Chất rắn được kết tủa và sau đó hỗn hợp này được gia nhiệt tới 70°C cho đến khi chất rắn hòa tan. Sau khi khuấy trong 1 giờ, 4-*t*-butylbenzylamin (880ul, 5,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Diisopropyletylamin (1,0ml, 5,75ul) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ, được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi tới khi thu được chất dầu mà được hóa rắn bằng cách để yên qua đêm để thu hợp chất nêu ở đề mục (710mg, 40%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δppm 7,30-7,38 (m, 4H), 7,17 (d, *J*=8,34Hz, 4H), 6,34 (t, *J*=5,94Hz, 2H), 4,18 (d, *J*=5,81Hz, 4H), 1,27 (s, 18 H).

53b) 1,3-bis{[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

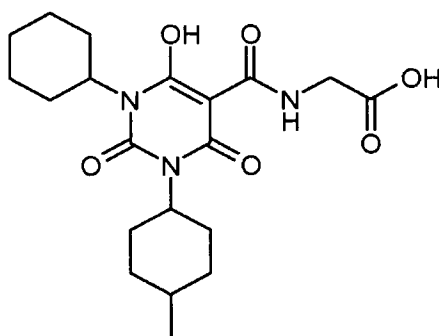
Malonyl diclorua (195ul, 2,0mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy chứa *N,N'*-bis{[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}ure trong diclometan (80ml) và hỗn hợp này được gia nhiệt có hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-30% ethyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (700mg, 84%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δppm 7,29-7,35 (m, 4H), 7,21-7,29 (m, 4H), 4,87 (s, 4H), 3,86-3,93 (s, 2H), 1,25 (s, 18 H).

53c) *N*-[(1,3-bis{[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

Hỗn hợp của 1,3-bis{[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (700mg, 1,66mmol) và diisopropyletylamin (574ul, 3.32mmol) được khuấy trong diclometan (50ml) và được phản ứng với ethyl isoxyanatoaxetat (202ul, 1,8mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 5 giờ,

sau đó được làm ấm để kết thúc phản ứng phản ứng. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm bay hơi, được cho vào trong etanol- 6mol dung dịch chứa natri hydroxit, được khuấy và được làm ấm nhẹ để kết thúc sự thủy phân. Hỗn hợp này được axit hóa và được chiết trong etyl axetat. Phần chiết này được làm bay hơi và chất rắn thu được từ dung dịch nước chứa etanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục (700mg, 81%). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,67 (s, 1H), 7,24-7,30 (m, 4H), 7,16 (d, $J=8,59\text{Hz}$, 4H), 4,94 (s, 4H), 3,42 (d, $J=4,04\text{Hz}$, 2H), 1,25 (s, 18 H).

Ví dụ 54

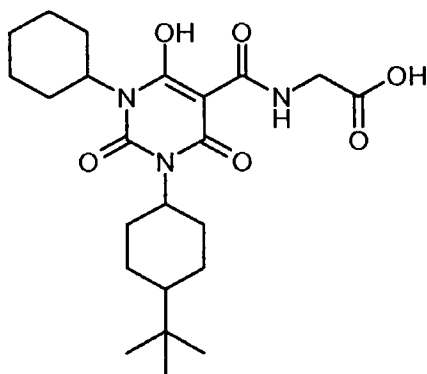


N-{[1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-(4-metylxyclohexyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Dung dịch chứa xyclohexylisoxyanat (1252mg, 10mmol) trong diclometan (20ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 4-metylxyclohexylamin (1132mg, 10mmol) trong diclometan (100ml). Dung dịch này được phép khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó dung môi này đã được làm bay hơi và phần cặn được hòa tan trong diclometan (10ml) cùng với malonyl clorua (10mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt trong thiết bị phản ứng bằng vi sóng (80°C/20 phút). Tất cả các chất dễ bay hơi được làm bay hơi và phần cặn được hòa tan trong clorofom (10ml) cùng với etyl isoxyanatoaxetat (10mmol), sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (etyl axetat-hexan) để thu được este trung gian. Este này được hòa tan trong hỗn hợp của etanol (4ml) và dung dịch nước NaOH 1M (1ml). Dung dịch này được khuấy

trong 2 giờ và được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch nước HCl 1M. Chất rắn được thu gom, rửa bằng nước (3 lần, mỗi lần 4ml) và được làm khô trong điều kiện chân không qua đêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (443mg, 11%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 0,85-0,96 (m, 2 H) 1,10-1,13 (m, 3 H) 1,16-1,50 (m, 6H), 1,53-1,72 (m, 6 H) 1,73-1,89 (m, 3 H) 2,25-2,47 (m, 3 H) 2,50-2,66 (m, 1 H) 4,01-4,08 (m, 1 H) 4,23 (d, $J=5,8\text{Hz}$, 1 H) 4,60-4,82 (m, 2 H) 10,25-10,36 (m, 1 H).

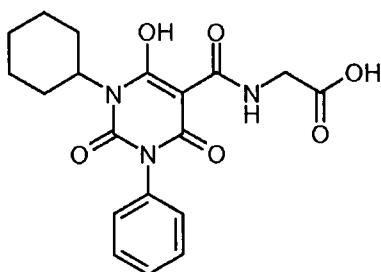
Ví dụ 55



N-({1-cyclohexyl-3-[4-(1,1-dimethylethyl)cyclohexyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glycine

Sử dụng 4-tert-butylcyclohexylamin thay cho 4-methylcyclohexylamin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 21% (931mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 54. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 0,77-0,94 (m, 13 H) 1,03-1,45 (m, 6 H) 1,45-1,77 (m, 5 H) 1,77-1,97 (m, 3 H) 2,18-2,48 (m, 3 H) 4,01-4,10 (m, 1 H) 4,24 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 1 H) 4,58-4,82 (m, 2 H) 10,26-10,36 (m, 1 H).

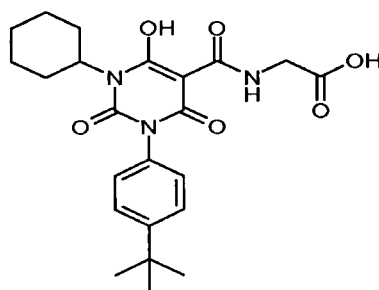
Ví dụ 56



N-[(1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

Sử dụng anilin thay cho 4-metylxcyclohexylamin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 5% (198mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 54. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 1,02-1,46 (m, 5 H) 1,54-1,78 (m, 3 H) 1,78-1,98 (m, 2 H) 2,26-2,47 (m, 2 H) 4,21 (dd, *J*=5,8, 19Hz, 2 H) 4,69-4,87 (m, 1 H) 7,16-7,31 (m, 2 H) 7,40-7,46 (m, 3 H) 10,06-10,42 (m, 1 H).

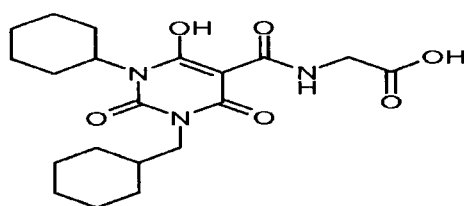
Ví dụ 57



N-({1-cyclohexyl-3-[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

Sử dụng 4-tert-butylanilin thay cho 4-metylxcyclohexylamin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 7% (321mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 54. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 1,09-1,24 (m, 1 H) 1,26-1,43 (m, 13 H) 1,58-1,77 (m, 3 H) 1,78-1,91 (m, 2 H) 2,27-2,49 (m, 2 H) 4,22 (dd, *J*=14,7, 20,2Hz, 2 H) 4,68-4,88 (m, 1 H) 7,16 (dd, *J*=8,6, 14,4Hz, 2 H) 7,51 (dd, *J*=14,4Hz, 2 H) 10,10-10,42(m, 1 H).

Ví dụ 58

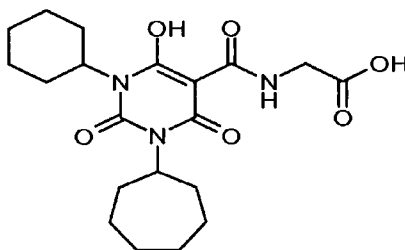


N-{[1-cyclohexyl-3-(cyclohexylmetyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-

5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Sử dụng xyclohexylmetylamin thay cho 4-metylxcyclohexylamin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 22% (442mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 54. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 0,85-1,11 (m, 2 H) 1,11-1,28 (m, 5 H) 1,28-1,48 (m, 2 H) 1,55-1,79 (m, 10 H) 1,79-1,91 (m, 2 H) 2,35 (dq, $J=3,0, 12,4\text{Hz}$, 2 H) 3,76 (d, $J=1,4, 7,2\text{Hz}$, 2 H) 4,24 (dd, $J=3,0, 7,2\text{Hz}$, 2 H) 4,65-4,83 (m, 1 H) 10,17-10,33(m, 1 H).

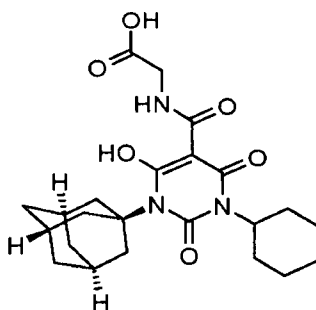
Ví dụ 59



N-[(3-xycloheptyl-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

Sử dụng xycloheptylamin thay cho 4-metylxcyclohexylamin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 29% (583mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 54. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,03-1,19 (m, 2 H) 1,19-1,34 (m, 3 H) 1,34-1,84 (m, 14 H) 2,14-2,36 (m, 4 H) 3,17 (s, 1 H) 4,06 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 2 H) 4,56-4,71(m, 1 H) 4,73-4,89 (m, 1 H) 10,11-10,23 (m, 1 H).

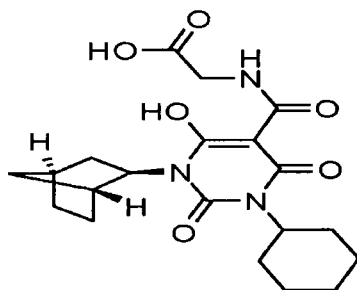
Ví dụ 60



N-[(3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

Sử dụng 1-admantanamin hydroclorua thay cho 4-metylxyclohexylamin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 3% (66mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 54. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 1,12-1,43 (m, 4 H) 1,54-1,88 (m, 12 H) 2,03-2,20 (m, 3 H) 2,23-2,28 (m, 2 H) 2,45-2,57 (m, 6 H) 4,21 (d, *J*=5,8Hz, 2 H) 4,50-4,70 (m, 1 H) 10,16-10,31 (m, 1 H).

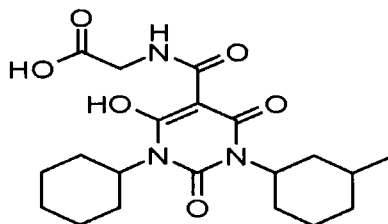
Ví dụ 61



N-({1-[(1*R*,2*R*,4*S*)-bixyclo[2.2.1]hept-2-yl]-3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin

Sử dụng *exo*-2-aminonobonan thay cho 4-metylxyclohexylamin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 30% (604mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 54. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δppm 0,96-1,34 (m, 9 H) 1,35-1,67 (m, 6 H) 1,67-1,84 (m, 3 H) 2,20 2,36 (m, 4 H) 4,01 (d, *J*=5,6Hz, 2 H) 4,55-4,72 (m, 2 H) 10,11-10,20 (m, 1 H).

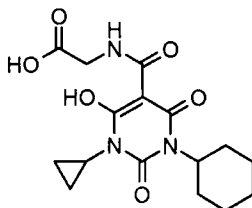
Ví dụ 62



N-{[1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-(3-metylxyclohexyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Sử dụng 3-methylxyclohexylamin thay cho 4-methylxyclohexylamin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 41% (836mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 54. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,89 (d, $J=6,6\text{Hz}$, 3 H) 0,97-1,48 (m, 8 H) 1,49-1,67 (m, 6 H) 1,69-1,86 (m, 3 H) 2,08-2,37 (m, 4 H) 4,06 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 2 H) 4,55-4,76 (m, 2 H) 10,12-10,26 (m, 1 H).

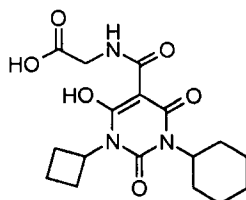
Ví dụ 63



N-[(3-xyclohexyl-1-xyclopropyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

Sử dụng xyclopropylamin thay cho 4-methylxyclohexylamin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 20% (351mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 54. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 0,95-1,08 (m, 1H), 1,12-1,28 (m, 4H), 1,29-1,42 (m, 1H), 1,57-1,80 (m, 6H), 1,80-1,89(m, 1H), 2,28-2,42 (m, 2H), 3,76 (d, $J=7,1\text{Hz}$, 2H), 4,24 (dd, $J=5,6$, 3,5Hz, 2H), 4,66-4,82 (m, 1H), 10,21-10,31 (m, 1 H).

Ví dụ 64

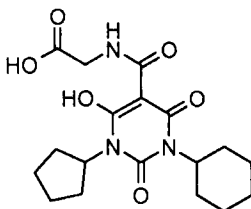


N-[(1-xyclobutyl-3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

Sử dụng xyclobutylamin thay cho 4-methylxyclohexylamin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 23% (424mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 54. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1,14-1,46 (m, 4 H) 1,56-1,98 (m, 7

H) 2,14-2,46 (m, 4 H) 2,80-3,00 (m, 2 H) 4,24 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 2 H) 4,58-4,83 (m, 1 H) 5,08-5,33 (m, 2 H) 10,22-10,32 (m, 1 H).

Ví dụ 65



N-[(3-xyclohexyl-1-xyclopentyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

Phương pháp 1

65.1 Sử dụng xyclopentylamin thay cho 4-metylxcyclohexylamin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 19% (357mg) thông thường theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 54. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1,14-1,45 (m, 4 H) 1,52-1,73 (m, 5 H) 1,75-2,00 (m, 7 H) 2,00-2,16 (m, 2 H) 2,24-2,43 (m, 2 H) 4,24 (dd, $J=1,3, 5,8\text{Hz}$, 2 H) 4,64-4,82 (m, 1 H) 5,11-5,38 (m, 1 H) 10,23-10,35 (m, 1 H).

Phương pháp 2

65.2a) 1-xyclohexyl-3-xyclopentyl-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

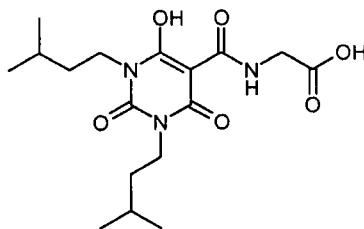
Xyclohexyl isoxyanat (14,7g, 117,34mmol) trong diclometan (500ml) trong điều kiện khí argon được phản ứng với dung dịch chứa xyclopentylamin (11,58ml, 117,34mmol) trong diclometan (300ml) và được khuấy qua đêm để bỏ huyền phù đặc chứa ure. Malonyl diclorua (12,55ml, 129mmol) trong diclometan (200ml) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện có hồi lưu từ từ trong 3,5giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần) được làm khô và làm bay hơi. Kết tinh từ ethanol và sắc ký nhanh chất lỏng ngưng (từ hexan tới etyl axetat) thu được hợp chất nêu ở đề mục (18,9g, 58%). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,96-5,12 (m, 1H), 4,46 (tt, $J= 12,13, 3,54\text{Hz}$, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,15 (ddd, 2H), 1,67-2,00 (m, 8H), 1,41-1,66 (m,

5H), 1,27 (m, 2H), 1,11 (m, 1 H).

65.2b) *N*-[(1-xyclohexyl-3-xyclopentyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

Etyl isoxyanatoaxetat (8,33ml,74,3mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của 1-xyclohexyl-3-xyclopentyl-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (18,8g, 67,54mmol) và diisopropyletylamin (23,53ml, 135,08mmol) trong diclometan (800ml) được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng từ phản ứng trước đó (tỷ lệ khoảng 25%) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng kết hợp này được rửa bằng 2mol axit clohydric (2 lần, mỗi lần 1,0l) và được làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (200ml) và được phản ứng với 3,0mol natri hydroxit (100ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Etyl axetat (500ml) được bổ sung và hỗn hợp này được axit hóa bằng 6mol axit clohydric (200ml), nước (500ml) được bổ sung và các lớp này được phân tách. Lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (500ml) và dung dịch hữu cơ này được rửa bằng 1mol axit clohydric. Dung dịch hữu cơ này được làm khô và làm bay hơi tới khi thu được phần cặn rắn mà được kết tinh lại từ axit axetic (300ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (15,5g, 49%). Mp (điểm nóng chảy) 222-224°C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δppm 13,08 (s, 1H), 10,17 (t, *J*=5,43Hz, 1H), 5,08-5,33 (m, 1H), 4,63 (t, *J*=12,25Hz, 1H), 4,12 (d, *J*=5,81Hz, 2H), 2,18-2,36 (m, 2H), 1,93-2,06 (m, 2H), 1,69-1,91 (m, 6H), 1,46-1,68 (m, 5H), 1,28 (q, *J*=12,88Hz, 2H), 1,12 (q, *J*=13,05Hz, 1 H).

Ví dụ 66



N-{[6-hydroxy-1,3-bis(3-metylbutyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

66a) *N,N'*-bis(3-metylbutyl)ure

Isoamylamin (1,4ml, 12mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa [1,3]oxathiolo[4,5-*b*]pyridin-2-on (765mg, 5,0mmol) trong etyl axetat (15ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ, chất rắn được tuyển chọn, được rửa bằng etyl axetat và được sấy khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,1g, 91%). ¹H NMR (400MHz, CLOROFOM-*d*) δppm 4,86 (br. s, 2H), 3,20 (td, *J*=7,33, 5,81Hz, 4H), 1,61-1,72 (m, *J*=13,39, 6,69, 6,69, 6,69, 6,69Hz, 2H), 1,40-1,48 (m, 4H), 0,93 (d, *J*=6,57Hz, 12 H).

66b) 3-bis(3-metylbutyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

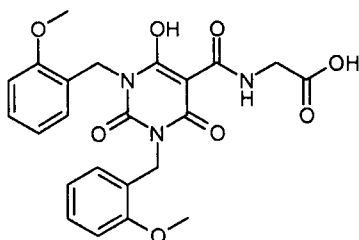
Etyl malonyl clorua (768ul, 6,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N,N'*-bis(3-metylbutyl)ure (1,1g, 5,5mmol) trong clorofom (70ml) và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi để thu được etyl 3-((3-metylbutyl){[(3-metylbutyl)amino]carbonyl}amino)-3-oxopropanoat. Chất trung gian này được hòa tan trong etanol (30ml), DBU (900ul, 6mmol) và được gia nhiệt tới 70°C trong 5 phút. Hỗn hợp này được làm mát, được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,2g, 81%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δppm 3,65-3,78 (m, 3H), 1,56 (dt, *J*=20,02, 13,33, 6,57Hz, 1H), 1,32-1,44 (m, 2H), 0,90 (d, *J*=6,57Hz, 6 H).

66c) -{[6-hydroxy-1,3-bis(3-metylbutyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Hỗn hợp của 1,3-bis(3-metylbutyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (1,2g, 4,47mmol) và diisopropyletylamin (1,56ml, 8,94mmol) được khuấy trong diclometan (30ml) và được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (501ul, 4,47mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 5 giờ, được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm bay hơi, được cho vào trong etanol-6mol natri hydroxit và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được axit hóa và được chiết trong etyl axetat (2 lần). Phần chiết được rửa bằng 1mol axit clohydric bay hơi,

được làm khô và làm bay hơi. Hợp chất nêu ở đề mục được kết tinh lại từ axit axetic (430mg, 26%). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13,09 (br. s, 1H), 10,11 (s, 1H), 4,09-4,16 (m, 2H), 3,77-3,86 (m, 4H), 1,51-1,62 (dt, *J*=13,29, 6,59, 6,59, 6,59, 6,59Hz, 2H), 1,42 (q, *J*=7,07Hz, 4H), 0,91 (d, *J*=6,57Hz, 12 H).

Ví dụ 67



N-[(6-hydroxy-1,3-bis{[2-(methoxy)phenyl]methyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glycine

67a) 1,3-bis{[2-(methoxy)phenyl]methyl}-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

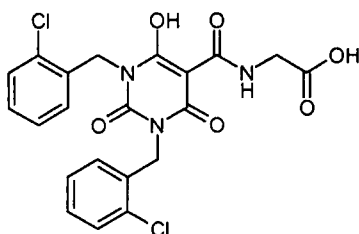
2-methoxybenzyl isoxyanat (923ul, 6,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-methoxybenzylamin (775ul, 6,0mmol) trong clorofom (100ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Etyl malonyl clorua (768ul, 6,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt tới 70°C trong 2 giờ. DBU (1,0ml) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt thêm 1 giờ. Hỗn hợp này được làm mát và được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng chất rắn bằng cách nghiền trong dietyl ete (1,65g, 75 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7,22 (t, 2H), 7,15 (d, *J*=7,58Hz, 2H), 6,98 (d, *J*=7,58Hz, 2H), 6,86 (t, 2H), 4,88 (s, 4H), 3,81 (s, 6H), 3,79-3,80 (s, 2 H).

67b) *N*-[(6-hydroxy-1,3-bis{[2-(methoxy)phenyl]methyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glycine

Hỗn hợp của 1,3-bis{[2-(methoxy)phenyl]methyl}-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (1,64g, 4,45mmol) và diisopropyletylamin (1,56ml, 8,94mmol) được khuấy trong diclometan (30ml) và được phản ứng với etyl

isoxyanatoaxetat (500ul, 4,45mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 5 giờ, được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm bay hơi, được cho vào trong etanol-6mol natri hydroxit và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được axit hóa và được chiết trong etyl axetat (2 lần). Phần chiết được rửa bằng 1mol axit clohydric bay hơi, được làm khô và làm bay hơi. Hợp chất nêu ở đề mục được kết tinh lại từ axit axetic (1,0g, 48%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,51 (br. s., 1H), 10,11 (t, $J=4,93\text{Hz}$, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,00 (d, $J=7,83\text{Hz}$, 2H), 6,86-6,96 (m, 4H), 5,00 (s, 4H), 4,1 0-4,18 (m, 2H), 3,82 (s, 6 H).

Ví dụ 68



N-({1,3-bis[(2-chlorophenyl)methyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin

68a) 1,3-bis[(2-chlorophenyl)methyl]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

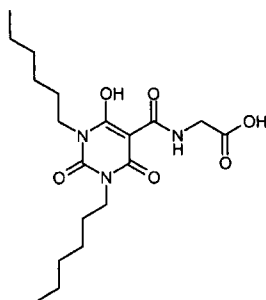
2-clobenzyl isoxyanat (875ul, 6,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-clobenzylamin (725ul, 6,0mmol) trong clorofom (100ml) và hợp hợp này được khuấy trong 1 giờ. Etyl malonyl clorua (768ul, 6,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 70°C trong 2 giờ. DBU (1,0ml) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt thêm 1 giờ. Hỗn hợp này được làm mát và được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi tới khi thu được chất dạng dầu (2,0g, 88%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,45-7,49 (m, 2H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 4H), 4,98 (s, 4H), 4,02 (s, 2 H).

68b) N-({1,3-bis[(2-chlorophenyl)methyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin

Hỗn hợp của 1,3-bis[(2-chlorophenyl)methyl]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)pyrimidintrion (2,0g, 5,3mmol) và diisopropyletylamin (1,85ml, 10,6mmol) được khuấy trong

diclometan (35ml) và được phản ứng với ethyl isoxyanatoaxetat (594ul, 5,3mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 5 giờ, được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm bay hơi, được cho vào trong etanol-6mol natri hydroxit và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được axit hóa và được chiết trong ethyl axetat (2 lần). Phần chiết được rửa bằng 1mol axit clohydric bay hơi, được làm khô và làm bay hơi. Hợp chất nêu ở đề mục được kết tinh lại từ axit axetic (1,59g, 62%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,06 (br. s., 1H), 10,13 (s, 1H), 7,41-7,60 (m, 2H), 7,30 (dd, $J=5,81, 3,28\text{Hz}$, 4H), 7,21 (dd, $J=5,31, 3,79\text{Hz}$, 2H), 5,09 (s, 4H), 4,15 (s, 2 H).

Ví dụ 69

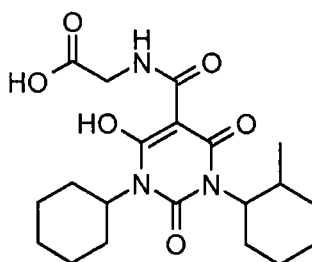


N-[(1,3-diethyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glycine

Hexyl isoxyanat (728ul, 5,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *n*-hexylamin (660ul, 5,0mmol) trong diclometan (100ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Malonyl diclorua (486ul, 5,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt tới khi có hồi lưu từ từ trong 1 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn này được hòa tan lại trong diclometan (50ml) và diisopropyletylamin (1,73ml, 10mmol) và hỗn hợp này được phản ứng với ethyl isoxyanatoaxetat (561ul, 5,0mmol). Sau khi khuấy qua đêm hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (5ml) và được phản ứng với 6mol natri hydroxit (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ, được axit hóa và được chiết trong ethyl axetat. Dung dịch hữu cơ này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Sản phẩm thô được tạo huyền phù đặc trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề

mục (890mg, 45%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,10 (br. s, 1H), 10,10 (t, $J=4,80\text{Hz}$, 1H), 4,13 (d, $J=5,81\text{Hz}$, 2H), 3,75-3,84 (m, 4H), 1,53 (s, 4H), 1,26 (s, 12H), 0,82-0,90 (m, 6 H).

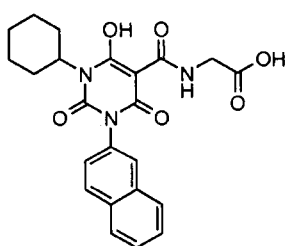
Ví dụ 70



N-{[1-cyclohexyl-6-hydroxy-3-(2-methylcyclohexyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glycine

Sử dụng 2-methylcyclohexylamin thay cho 4-methylcyclohexylamin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 19% (390mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 54. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 0,68-0,84 (m, 3 H) 1,14-1,43 (m, 8 H) 1,53-1,76 (m, 5 H) 1,76-1,90 (m, 4 H) 2,14-2,43 (m, 3 H) 4,18-4,27 (m, 2 H) 4,38-4,54 (m, 1 H) 4,62-4,87 (m, 2 H) 10,21 10,43 (m, 1 H).

Ví dụ 71

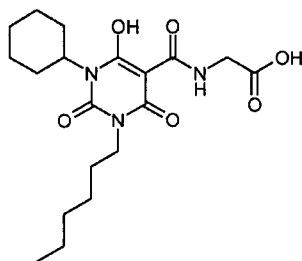


N-{[1-cyclohexyl-6-hydroxy-3-(2-naphthalenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glycine

Sử dụng 2-aminonaphthalen thay cho 4-methylcyclohexylamin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 0,6% (12,9mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 54. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1,04-1,19 (m, 1 H) 1,27-1,46 (m, 2 H) 1,57-1,93 (m, 6 H) 2,26-2,48 (m, 2 H) 4,06-4,21 (m, 1 H) 4,23 (d,

$J=5,6\text{Hz}$, 1 H) 4,72-4,91(m, 1 H) 7,39 (dd, $J=1,0$, 7,3Hz, 1 H) 7,47-7,65 (m, 4 H) 7,84-8,03 (m, 2 H) 10,21 (t, $J=5,6\text{Hz}$, 1 H).

Ví dụ 72

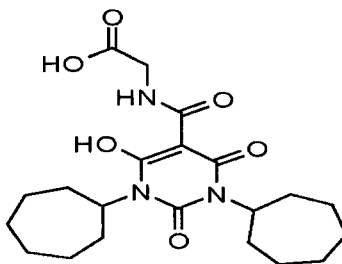


N-[(1-cyclohexyl-3-hexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glycine.

Xyclohexyl isoxyanat (635ul, 5,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *n*-hexylamin (660ul, 5,0mmol) trong diclometan (100ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Malonyl diclorua (486ul, 5,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt tới hồi lưu từ từ trong 1 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan lại trong diclometan (50ml) và diisopropyletylamin (1,73ml, 10mmol) và hỗn hợp này được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (561ul, 5,0mmol). Sau khi được khuấy qua đêm hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (5ml) và được phản ứng với 6mol natri hydroxit (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ, được axit hóa và được chiết trong etyl axetat. Dung dịch hữu cơ này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi tới khi thu được chất dạng dầu màu nâu. Nguyên liệu thô này được để yên trong máy lạnh qua đêm trong hexan để thu được một số chất rắn. Chất lỏng được cô và tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril-nước-0,1% TFA) để thu được chất bổ sung mà được kết hợp với chất rắn đã thu được trước đó và được kết tinh lại từ etanol-nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục (480mg, 24%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,09 (br. s., 1H), 10,15 (t, $J=5,56\text{Hz}$, 1H), 4,53-4,73 (m, 1H), 4,05-4,18 (m, 2H), 3,78 (t, 2H), 2,16-2,36 (m, 2H), 1,79 (d, $J=12,38\text{Hz}$, 2H), 1,42-1,71 (m,

5H), 1,26 (s, 8H), 1,03 -1,19 (m, 1H), 0,79-0,92 (m, 3 H).

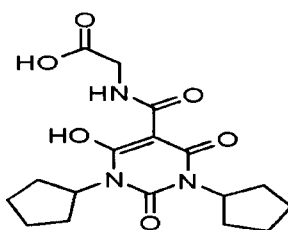
Ví dụ 73



N-[(1,3-dicycloheptyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glycine

Sử dụng xycloheptylamin thay cho 4-metylxcyclohexylamin và xycloheptylisoxyanat thay cho xyclohexylisoxyanat, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 7% (142,6mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 54. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1,19-1,36 (m, 2H) 1,37-1,92 (m, 17H) 2,20-2,42 (m, 6H) 4,15 (d, $J=5,8\text{Hz}$, 2H) 4,69-5,03 (m, 3H) 10,20-10,46 (m, 1H).

Ví dụ 74



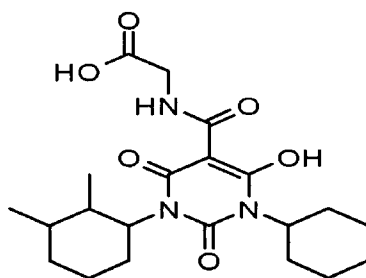
N-[(1,3-dicyclopentyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glycine

Phương pháp 1

Sử dụng xyclopentylamin thay cho 4-metylxcyclohexylamin và xyclopentylisoxyanat thay cho xyclohexylisoxyanat, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 14% (263mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ

54. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1,50-1,66 (m, 4 H) 1,75-1,88 (m, 4 H) 1,88-2,00 (m, 4 H) 2,01-2,16 (m, 4 H) 2,56-2,71 (m, 1 H) 3,06-3,27 (m, 1 H) 4,14 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 2 H) 5,12-5,40 (m, 2 H) 10,28-10,41 (m, 1 H).

Ví dụ 75

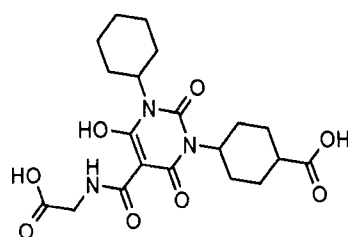


N-{[1-cyclohexyl-3-(2,3-dimethylcyclohexyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glycine

Sử dụng 2,3-dimethylcyclohexylamin thay cho 4-methylcyclohexylamin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 5% (85mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 54.

LC/MS m/z 422 ($\text{M}+\text{H}^+$).

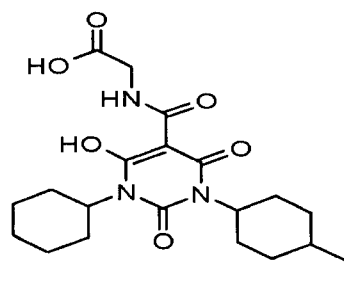
Ví dụ 76



Axit 4-[5-[[[(carboxymethyl)amino]carbonyl]-3-cyclohexyl-4-hydroxy-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyrimidinyl]cyclohexancarboxylic

Sử dụng axit 4-aminocyclohexancarboxylic thay cho 4-methylcyclohexylamin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 16% (151mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 54. LC/MS m/z 438 ($\text{M}+\text{H}^+$).

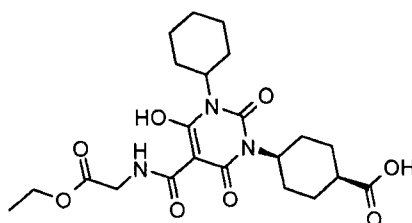
Ví dụ 77



N-{[1-xyclohexyl-3-(4-etylxcyclohexyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Sử dụng 4-etylxcyclohexylamin thay cho 4-metylxcyclohexylamin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 20% (185mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 54. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 0,85-0,96 (m, 3H) 1,10-1,40 (m, 8H) 1,53-1,72 (m, 6H) 1,73-1,89 (m, 3H) 2,19-2,61 (m, 3H) 3,85-4,04 (m, 1H) 4,09-4,34 (m, 2H) 4,59-4,85 (m, 2H) 5,07-5,32 (m, 2H) 10,30-10,426 (m, 1H).

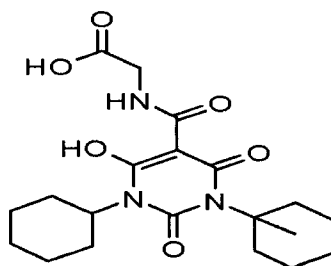
Ví dụ 78



Axit *cis*-4-[3-xyclohexyl-5-([2-(etyloxy)-2-oxoetyl]amino)carbonyl]-4-hydroxy-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyrimidinyl]xyclohexancarboxylic

Sử dụng axit *cis*-4-aminoxyclohexancarboxylic thay cho 4-metylxcyclohexylamin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 9% (114mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 54. LC/MS m/z 466 ($\text{M}+\text{H}^+$).

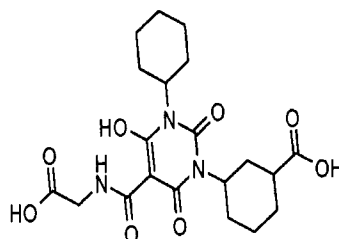
Ví dụ 79



N-{[1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-(1-metylxcyclohexyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Sử dụng 1-amino-1-metylxcyclohexan thay cho 4-metylxcyclohexylamin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 18% (595mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 54. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 0,97-1,18 (m, 3 H) 1,19-1,44 (m, 9 H) 1,46-1,74 (m, 5 H) 1,77-1,99 (m, 4 H) 2,22 -2,40 (m, 2 H) 3,11-3,30 (m, 2 H) 4,07-4,37 (m, 2 H) 4,50-4,78 (m, 1 H) 10,15-10,35 (m, 1 H).

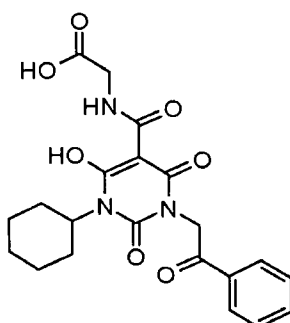
Ví dụ 80



Axit 3-[5-([(carboxymetyl)amino]carbonyl)]-3-xyclohexyl-4-hydroxy-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]xyclohexancarboxylic

Sử dụng axit 3-aminoxyclohexancarboxylic thay cho 4-metylxcyclohexylamin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 18% (184mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 54. LC/MS m/z 438 ($\text{M}+\text{H}^+$).

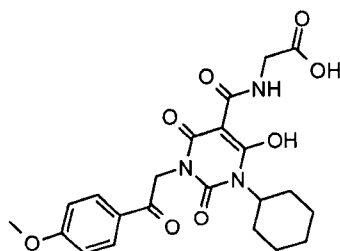
Ví dụ 81



N-{[1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(2-oxo-2-phenyletyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Hỗn hợp của etyl *N*-[(3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxinat (300mg, 0,88mmol), 2-bromoaxetophenon (350mg, 1,76mmol) và kali cacbonat (243mg, 1,76mmol) trong DMF (4ml) được gia nhiệt trong thiết bị phản ứng bằng vi sóng ở 100°C trong 15 phút, sau đó được làm mát và được lọc. Phần cặn được rửa bằng diclometan (3 lần, mỗi lần 3ml) và dịch lọc kết hợp này được làm bay hơi và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (etyl axetat-hexan) để thu được este thô mong muốn. Este được hòa tan trong etanol (3ml) và dung dịch NaOH 1M (1ml) và dung dịch này được khuấy trong 2 giờ, sau đó trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch HCl 1M. Chất rắn được thu gom, rửa bằng nước (3 lần, mỗi lần 4ml) và được làm khô trong điều kiện chân không qua đêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (51mg, 20%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 1,10-1,27 (m, 1 H) 1,27-1,45 (m, 2 H) 1,58-1,77 (m, 3 H) 1,77-1,91 (m, 2 H) 2,24-2,43 (m, 2 H) 3,56-5,09 (br s, 2H), 4,19-4,26 (m, 2 H) 4,62-4,85 (m, 1 H) 5,31-5,41 (m, 2 H) 7,45-7,55 (m, 2 H) 7,58-7,66 (m, 1 H) 7,97-8,03 (m, 2 H) 10,04-10,42 (m, 1 H).

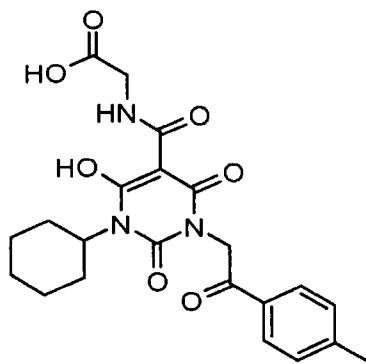
Ví dụ 82



N-[(1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-{2-[4-(metyloxy)phenyl]-2-oxoetyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

Sử dụng 2-bromo-4'-metoxyaxetophenon thay cho 2-bromoaxetophenon, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 48% (196mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 81. LC/MS *m/z* 460 (M+H⁺).

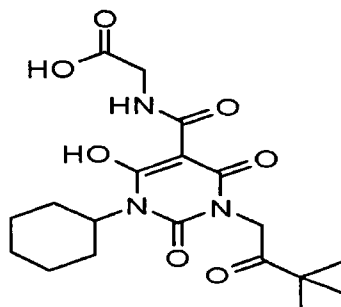
Ví dụ 83



N-({1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-[2-(4-metylphenyl)-2-oxoety1]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin

Sử dụng 2-bromo-4'-metylxetophenon thay cho 2-bromoaxetophenon, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 61% (241mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 81. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1,10-1,43 (m, 4 H) 1,57-1,75 (m, 4 H) 1,77-1,90 (m, 2 H) 2,21-2,52 (m, 5 H) 4,11-4,29 (m, 2 H) 4,64-4,85 (m, 1 H) 5,26-5,39 (m, 2 H) 7,20-7,35 (m, 2 H) 7,89 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 2 H) 10,02-10,41 (m, 1 H).

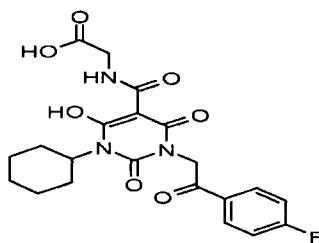
Ví dụ 84



N-{[1-xyclohexyl-3-(3,3-dimetyl-2-oxobutyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Sử dụng 1-bromopinacolone thay cho 2-bromoaxetophenon, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 31% (114mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 81. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1,01-1,45 (m, 5 H) 1,26 (s, 9 H) 1,57-1,76 (m, 3 H) 1,76-1,91 (m, 2 H) 2,22-2,43 (m, 2 H) 4,15-4,30 (m, 2 H) 4,62-4,79 (m, 1 H) 4,82-4,97 (m, 2 H) 9,97-10,39 (m, 1 H).

Ví dụ 85

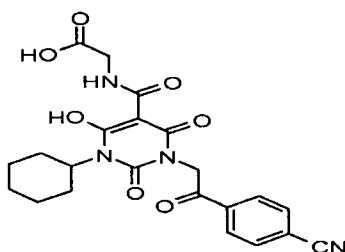


N-((1-cyclohexyl-3-[2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl)glycine

Sử dụng 2-bromo-4'-floaxetophenon thay cho 2-bromoaxetophenon, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 69% (275mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 81.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1,06-1,43 (m, 5 H) 1,55-1,76 (m, 3 H) 1,76-1,93 (m, 2 H) 2,23-2,43 (m, 2 H) 4,09-4,33 (m, 2 H) 4,65-4,84 (m, 1 H) 5,28-5,38 (m, 2 H) 7,13-7,23 (m, 2 H) 7,99-8,08 (m, 2 H) 10,01-10,52 (m, 1 H).

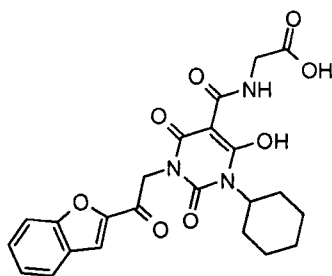
Ví dụ 86



N-((1-cyclohexyl-3-[2-(4-xyanophenyl)-2-oxoethyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl)glycine

Sử dụng 2-bromo-4'-xyanoaxetophenon thay cho 2-bromoaxetophenon, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 65% (259mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 81. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1,05-1,45 (m, 5 H) 1,59-1,77 (m, 3 H) 1,77-1,91 (m, 2 H) 2,21-2,40 (m, 2 H) 4,18-4,29 (m, 2 H) 4,64-4,83 (m, 1 H) 5,29-5,41 (m, 2 H) 7,79-7,85 (m, 2 H) 8,09 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 2 H) 9,99-10,45 (m, 1 H).

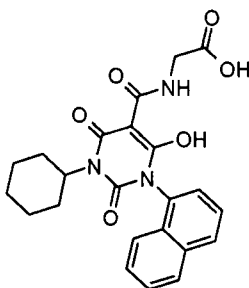
Ví dụ 87



N-({3-[2-(1-benzofuran-2-yl)-2-oxoethyl]-1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glycine

Sử dụng 1-(1-benzofuran-2-yl)-2-bromoetan-1-on thay cho 2-bromoaxetophenon, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 44% (183mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 81. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1,04-1,44 (m, 5 H) 1,59-1,77 (m, 3 H) 1,77 1,91 (m, 2 H) 2,25-2,43 (m, 2 H) 4,16-4,28 (m, 2 H) 4,65-4,84 (m, 1 H) 5,30-5,40 (m, 2 H) 7,30-7,38 (m, 1 H) 7,46-7,56 (m, 1 H) 7,56-7,67 (m, 2 H) 7,69-7,78 (m, 1 H) 10,02-10,45 (m, 1 H).

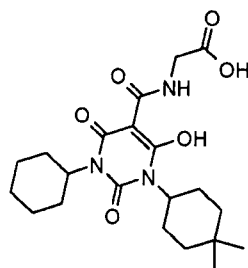
Ví dụ 88



N-{[3-cyclohexyl-6-hydroxy-1-(1-naphthalenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glycine

Sử dụng 1-aminonaphtalen thay cho 4-metylxyclohexylamin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 20% (257mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 54. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1,07-1,43 (m, 4 H) 1,56-1,90 (m, 5 H) 2,27-2,48 (m, 2 H) 4,05-4,19 (m, 2 H) 4,23 (d, $J=5,8\text{Hz}$, 1 H) 4,71-4,92 (m, 1 H) 7,37-7,46 (m, 1 H) 7,48-7,61 (m, 4H) 7,87-8,00 (m, 2 H) 9,99-10,46 (m, 1 H).

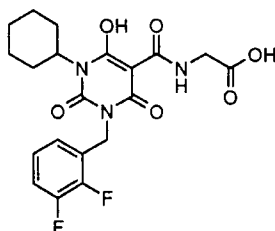
Ví dụ 89



N-{[3-xyclohexyl-1-(4,4-dimetylxcyclohexyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Sử dụng 4,4-dimetylxcyclohexylamin thay cho 4-metylxcyclohexylamin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 3% (45mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 54. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 0,93 (s, 3 H) 1,02 (s, 3 H) 1,14-1,53 (m, 11 H) 1,56-1,72 (m, 3 H) 1,77-1,89 (m, 2 H) 2,26-2,43 (m, 2 H) 2,45-2,65 (m, 2 H) 4,15-4,32 (m, 2 H) 4,57-4,84 (m, 2 H) 10,20-10,40 (m, 1 H).

Ví dụ 90

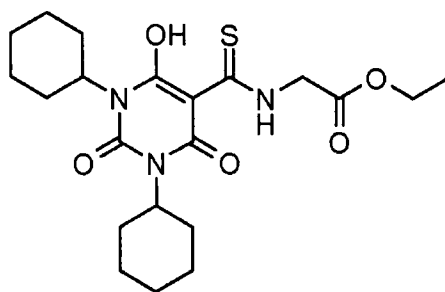


N-([1-xyclohexyl-3-[(2,3-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl)glyxin

Hỗn hợp của etyl *N*-[(1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxinat (340mg, 1,0mmol), *pulv.* kali cacbonat (750mg, 5,35mmol) và 2,3-diflobenzyl bromua (255ul, 2,0mmol) trong dimetylaxetamit (5ml) được khuấy mạnh ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Các dung dịch hữu cơ kết hợp được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm

bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-50% etyl axetat trong hexan), các phần cắt mong muốn được làm bay hơi, được hòa tan trong etanol (5ml) và 1mol dung dịch natri hydroxit (3,0ml) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Kết tinh lại từ etanol-nước thu được hợp chất nêu ở đề mục (140mg, 32%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,10 (br. s., 1H), 10,11 (br. s., 1H), 7,25-7,43 (m, 1H), 7,08-7,23 (m, 1H), 7,03 (t, $J=7,07\text{Hz}$, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,55-4,73 (m, 1H), 4,13 (d, $J=5,81\text{Hz}$, 2H), 2,12-2,35 (m, 2H), 1,78 (d, $J=12,63\text{Hz}$, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,20-1,38 (m, 2H), 1,02-1,18 (m, 1 H).

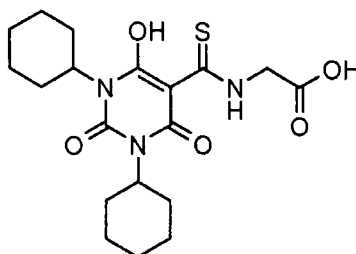
Ví dụ 91



Ethyl *N*-[(1,3-dicyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonothioyl]glyxinate

Hỗn hợp của 1,3-dicyclohexyl-2,4,6(1*H*,3*H*,5*Hi*)-pyrimidintrion (660mg, 2,25mmol), diisopropyletylamin (780ul, 4,5mmol) và etyl isoxyanatoaxetat (340ul, 2,75mmol) trong clorofom (20ml) được khuấy trong 6 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn rắn được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (0-20% etyl axetat trong hexan) và kết tinh từ etanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục (250mg, 25%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,57 (t, $J=5,18\text{Hz}$, 1H), 4,69 (t, 2H), 4,44 (d, $J=5,31\text{Hz}$, 2H), 4,17 (q, $J=7,24\text{Hz}$, 2H), 2,25 (q, 4H), 1,79 (d, $J=12,88\text{Hz}$, 4H), 1,55-1,72 (m, 6H), 1,24-1,38 (m, 4H), 1,22 (t, $J=7,07\text{Hz}$, 3H), 1,12 (q, $J=12,88\text{Hz}$, 2 H).

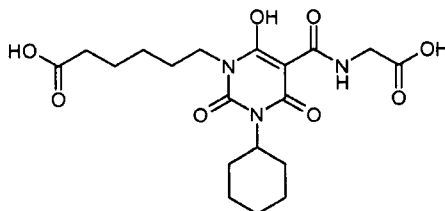
Ví dụ 92



N-[(1,3-dicyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonothioyl]glycine

Hỗn hợp của 1,3-dicyclohexyl-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (660mg, 2,25mmol), diisopropyletylamin (780ul, 4,5mmol) và etyl isothioxyanoacetat (340ul, 2,75mmol) trong clorofom (20ml) được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn rắn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (diclometan) và các phần cất được làm bay hơi, được hòa tan trong etanol (5ml, gia nhiệt) và được phản ứng với 1mol natri hydroxit (3ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút và được axit hóa để thu được chất rắn mà được kết tinh lại từ etanol-nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục (135mg,15%). ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 13,16(s, 1H), 12,54 (t, *J*=4,80Hz, 1H), 4,69 (t, *J*=12,00Hz, 2H), 4,35 (d, *J*=5,05Hz, 2H), 2,25 (q, 4H), 1,79 (d, *J*=12,38Hz, 4H), 1,63 (d, *J*=12,38Hz, 6H), 1,29 (q, 4H), 1,13 (q,2 H).

Ví dụ 93



Axit 6-[5-[(carboxymetyl)amino]carbonyl}-3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-

dioxo-3,4-dihydro-1(2*H*)-pyrimidinyl]hexanoic

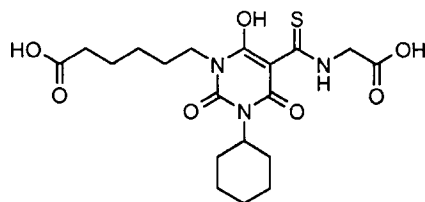
93a) Etyl 6-(3-xyclohexyl-2,4,6-trioxotetrahydro-1(2*H*)-pyrimidinyl)hexanoat

Etyl isoxyanatohexanoat (790mg, 4,26mmol) và xyclohexylamin (490ul, 4,26mmol) được khuấy cùng nhau trong diclometan (100ml) trong 2 giờ. Malonyl diclorua (414ul, 4,26mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện có hồi lưu từ từ trong 2 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (từ diclometan đến 5% metanol trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,07g, 71%). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δppm 4,56-4,67 (m, 1H), 4,62 (tt, *J*=12,25, 3,79Hz, 1H), 4,13 (q, *J*=7,24Hz, 2H), 3,85 (t, 2H), 2,31 (t, 2H), 2,26 (dq, 2H), 1,85 (d, *J*=13,39Hz, 2H), 1,57-1,73 (m, 7H), 1,29-1,43 (m, 4H), 1,26 (t, *J*=7,07Hz, 3H), 1,06-1,24 (m, 2 H).

93b) Axit 6-[5-{[(carboxymetyl)amino]carbonyl}-3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3,4-dihydro-1(2*H*)-pyrimidinyl]hexanoic

Hỗn hợp của etyl 6-(3-xyclohexyl-2,4,6-trioxotetrahydro-1(2*H*)-pyrimidinyl)-hexanoat (330mg, 0,936mmol) và diisopropyletylamin (324ul, 1,87mmol) trong clorofom (30ml) được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (126ul, 1,12mmol) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được cho vào trong etanol và được phản ứng với 1mol natri hydroxit (2ml) và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được axit hóa và được chiết trong etyl axetat. Dung dịch hữu cơ này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Kết tinh từ axit axetic thu được hợp chất nêu ở đề mục (160mg, 40%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δppm 13,06 (br. s., 1H), 12,08 (br. s., 1H), 10,15 (t, *J*=5,81Hz, 1H), 4,63 (t, *J*=9,22Hz, 1H), 4,12 (d, *J*=5,81Hz, 2H), 3,66-3,87 (m, 2H), 2,26 (d, *J*=11,37Hz, 2H), 2,20 (t, *J*=7,33Hz, 2H), 1,79 (d, *J*=12,88Hz, 2H), 1,57-1,68 (m, 3H), 1,46-1,57 (m, 4H), 1,21-1,35 (m, 4H), 1,04-1,19 (m, 1 H).

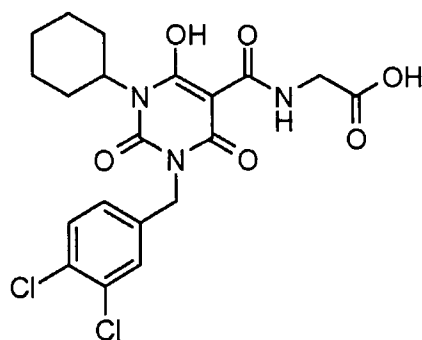
Ví dụ 94



Axit 6-[5-[[[(carboxymethyl)amino]carbonothioyl]-3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3,4-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]hexanoic

Hỗn hợp của etyl 6-(3-xyclohexyl-2,4,6-trioxotetrahydro-1(2H)-pyrimidinyl)-hexanoat (330mg, 0,94mmol), diisopropyletylamin (324ul, 1,87mmol) và etyl isothioxyanatoaxetat (139ul, 1,12mmol) trong clorofom (20ml) được khuấy trong 7 ngày. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan-20% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu sạch (250mg, 60%). Dieste được hòa tan trong etanol (3ml) và được phản ứng với 1mol natri hydroxit (2ml). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được cho vào trong etyl axetat và được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Kết tinh từ axit axetic thu được hợp chất nêu ở đề mục (160mg, 40%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,13 (br s, 1H), 12,50 (s, 1H), 12,03 (br s, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,35 (d, $J=5,05\text{Hz}$, 2H), 3,84 (t, $J=7,20\text{Hz}$, 2H), 2,10-2,38 (m, 4H), 1,80 (d, $J=12,63\text{Hz}$, 2H), 1,42-1,71 (m, 7H), 1,21-1,42 (m, 4H), 1,01-1,22 (m, 1 H).

Ví dụ 95

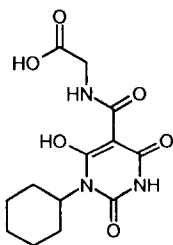


N-(1-xyclohexyl-3-[(3,4-diclophenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-

tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin

Hỗn hợp của etyl *N*-[(1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxinat (340mg, 1,0mmol), *pulv.* kali cacbonat (750mg, 5,35mmol) và 3,4-diclobenzyl bromua (480ul, 2,0mmol) trong dimetylaxetamit (5ml) được khuấy mạnh ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Các dung dịch hữu cơ kết hợp được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-50% etyl axetat trong hexan), các phần cất mong muốn được làm bay hơi, được hòa tan trong etanol (5ml) và 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (3,0ml) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Kết tinh lại từ etanol-nước thu được hợp chất nêu ở đề mục (154mg, 33%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13,11 (br. s., 1H), 10,12 (br. s., 1H), 7,58 (dd, *J*=5,05, 3,03Hz, 2H), 7,29 (dd, *J*=8,34, 2,02Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,62 (t, *J*=12,00Hz, 1H), 4,13 (d, *J*=5,81Hz, 2H), 2,24 (q, 2H), 1,78 (d, *J*=12,63Hz, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,27 (q, *J*=12,88Hz, 2H), 1,11 (q, 1 H).

Ví dụ 96

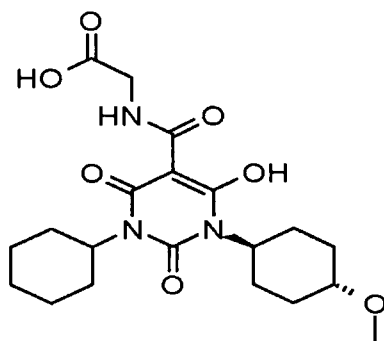


N-[(1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

Etyl *N*-[(1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)-carbonyl]glyxinat (270mg, 0,80mmol)) được hòa tan trong etanol (2ml) và dung dịch nước NaOH 1M được bổ sung. Dung dịch này được khuấy

một giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch HCl 1M. Chất rắn thu được được tuyển chọn, được rửa bằng nước, và được làm khô trong điều kiện chân không qua đêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (208mg, 84%). LC/MS m/z 312 ($M+H^+$).

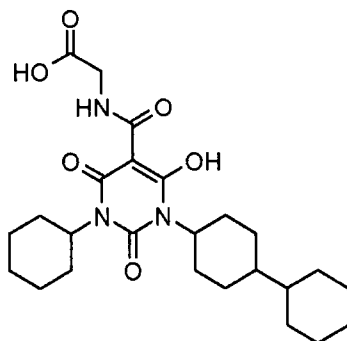
Ví dụ 97



N-({3-cyclohexyl-6-hydroxy-1-[*trans*-4-(methoxy)cyclohexyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glycine

Sử dụng *trans*-4-(methoxy)cyclohexylamin hydroclorua thay cho 4-methylcyclohexylamin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 11% (541,6mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 54. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1,12-1,50 (m, 6 H) 1,56-1,77 (m, 6 H) 1,78-1,90 (m, 2 H) 2,09-2,22 (m, 2 H) 2,25-2,55 (m, 4 H) 3,18-3,31 (m, 1 H) 3,37 (s, 3 H) 4,22 (d, $J=5,3\text{Hz}$, 2 H) 4,62- 4,89 (m, 2 H) 10,22-10,41 (m, 1 H).

Ví dụ 98

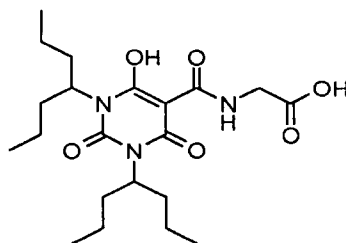


N-({1-[1,1'-bi(cyclohexyl)-4-yl]-3-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-

tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin

Sử dụng 1,1'-bi(xyclohexyl)-4-amin hydroclorua thay cho 4-metylxcyclohexylamin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 19% (84mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 54. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 0,88-1,43 (m, 13 H) 1,56-1,76 (m, 11 H) 1,76-1,91 (m, 4 H) 2,26-2,43 (m, 4 H) 4,24 (d, $J=5,8\text{Hz}$, 2 H) 4,59-4,82 (m, 2 H) 10,24-10,38 (m, 1 H).

Ví dụ 99



N-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-1,3-bis(1-propylbutyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

99a) *N,N'*-bis(1-propylbutyl)ure

Hỗn hợp của carbonyldiimidazol (3,0g, 18,5mmol) và 4-heptylamin (6,0ml, 40mmol) trong dimetylformamit (25ml) được gia nhiệt ở 70°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm mát và được chia thành etyl axetat và 1mol axit clohydric. Dung dịch nước được chiết bằng etyl axetat và dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi tới khi thu được chất rắn (4,18g, 88%). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 5,34 (d, $J=8,59\text{Hz}$, 2H), 1,12-1,38 (m, 16H), 0,85 (t, $J=6,19\text{Hz}$, 12 H).

99b) 1,3-bis(1-propylbutyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion

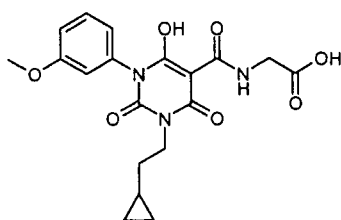
N,N'-bis(1-propylbutyl)ure (1,87g, 7,29mmol) trong clorofom (70ml) được phản ứng với malonyl diclorua (851ul, 8,75mmol) và được gia nhiệt ở 70°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Sắc ký nhanh (hexan-50% etyl axetat trong hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (660mg, 28%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 4,78 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,94-2,04 (m, 4H), 1,58-1,67 (m, 4H), 1,17-

1,28 (m, 8H), 0,90 (t, $J=7,33\text{Hz}$, 12 H).

99c) *N*-{[1,3-bis(1-etylpropyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Hỗn hợp của 1,3-bis(1-etylpropyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (660mg, 2,0mmol) và diisopropyletylamin (690ul, 4,0mmol) trong diclometan (50ml) được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (270ul, 2,4mmol) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (6ml) và được phản ứng với 6mol natri hydroxit (4,0ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 72 giờ, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được bảo quản ở -10°C qua đêm để kết tinh. Chất rắn thu được được tạo huyền phù đặc trong hexan, được thu gom và được rửa bằng hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (310,36%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,09 (s, 1H), 10,19 (d, $J=21,47\text{Hz}$, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,12 (d, $J=3,54\text{Hz}$, 2H), 2,02 (s, 4H), 1,58 (s, 4H), 1,16 (s, 8H), 0,84 (t, $J=7,33\text{Hz}$, 12 H).

Ví dụ 100



N-({3-(2-xyclopropylethyl)-6-hydroxy-1-[3-(metyloxy)phenyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin

100a) 1-(2-xyclopropylethyl)-3-{[3-(metyloxy)phenyl]metyl}-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

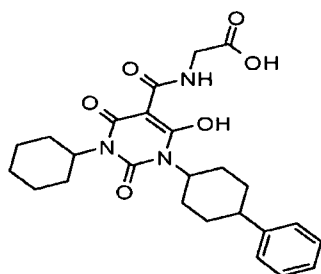
Xyclopropyletylamin hydroclorua (2,0g, 16,44mmol) trong diclometan (60ml) được phản ứng với diisopropyletylamin (2,84ml, 16,44mmol), sau đó là 3-metoxypheyl isoxyanat (2,12ml, 16,44mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ, malonyl diclorua (1,92ml, 19,73mmol) được bổ sung và hỗn hợp

này được gia nhiệt có hồi lưu từ từ trong 4 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (từ hexan đến 30% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục mà thu được ở dạng chất rắn từ hexan-dietyl ete (2,12g, 42%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,37 (t, $J=8,21\text{Hz}$, 1H), 6,94-7,12 (m, 1H), 6,69-6,88 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,78-3,85 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,43 (q, $J=7,07\text{Hz}$, 2H), 0,69 (dt, 1H), 0,29-0,47 (m, 2H), 0,09-0,12 (m, 2 H).

100b) *N*-({3-(2-xyclopropyletyl)-6-hydroxy-1-[3-(metyloxy)phenyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin

Hỗn hợp của 1-(2-xyclopropyletyl)-3-{[3-(metyloxy)phenyl]metyl}-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (2,12g, 7,0mmol) và diisopropyletylamin (2,42ml, 14,0mmol) trong diclometan (80ml) được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (942ul, 8,4mmol) được khuấy trong 72 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (10ml) và được phản ứng với 6mol natri hydroxit (6,0ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (1,0% metanol-0,1% axit axetic trong diclometan đến 3,0% metanol-0,1% axit axetic trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,4g, 50%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,12 (br. s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32 (d, $J=8,08\text{Hz}$, 1H), 7,76-7,87 (m, 2H), 4,14 (d, $J=5,56\text{Hz}$, 2H), 3,87-3,97 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,50 (q, $J=7,16\text{Hz}$, 2H), 0,66-0,76 (m, 1H), 0,37-0,46 (m, 2H), 0,05 (q, $J=4,80\text{Hz}$, 2 H).

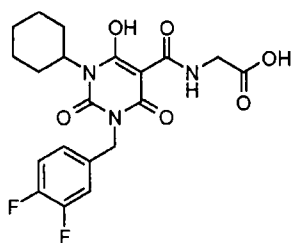
Ví dụ 101



N-{[3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(4-phenylxyclohexyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Sử dụng 4-phenylxyclohexylamin thay cho 4-metylxcyclohexylamin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 29% (173mg) theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 54. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 1,16-1,44 (m, 4 H) 1,56-1,91 (m, 8 H) 1,95-2,07 (m, 3 H) 2,27-2,43 (m, 2 H) 2,51-2,68 (m, 4 H) 4,26 (d, J=5,6Hz, 2 H) 4,65-4,96 (m, 2 H) 7,15-7,25 (m, 3 H) 7,27-7,35 (m, 2 H) 10,27-10,38 (m, 1 H).

Ví dụ 102

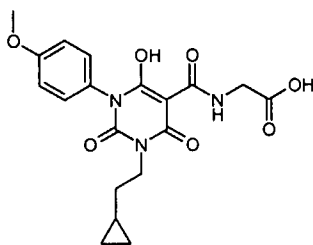


N-({1-xyclohexyl-3-[(3,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin

Hỗn hợp của etyl *N*-[(1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxinat (340mg, 1,0mmol), *pulv.* kali cacbonat (750mg, 5,35mmol) và 3,4-diflobenzyl bromua (256ul, 2,0mmol) trong dimetylaxetamit (5ml) được khuấy mạnh ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Các dung dịch hữu cơ kết hợp được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-50% etyl axetat trong hexan), các phần cất mong muốn được làm bay hơi, được hòa tan trong etanol (5ml) và 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (3,0ml) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Kết tinh lại từ etanol-nước thu được hợp chất nêu ở đề mục (138mg,

32%). ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,11 (br. s., 1H), 10,12 (br. s., 1H), 7,28-7,52 (m, 2H), 7,05-7,23 (m, $J=5,43$, 3,16Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,63 (t, $J=12,00$ Hz, 1H), 4,13 (d, $J=5,81$ Hz, 2H), 2,25 (q, 2H), 1,78 (d, $J=12,88$ Hz, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,28 (q, $J=12,97$ Hz, 2H), 1,11 (q, 1 H).

Ví dụ 103



N-({3-(2-xyclopropyletyl)-6-hydroxy-1-[4-(metyloxy)phenyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin

103a) 1-(2-xyclopropyletyl)-3-{[4-(metyloxy)phenyl]metyl}-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

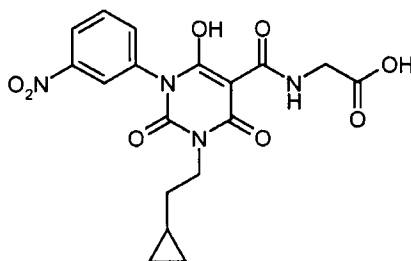
Xyclopropyletylamin hydroclorua (1,62g, 13,32mmol) trong clorofom (80ml) được phản ứng với diisopropyletylamin (2,3ml, 13,32mmol) sau đó bằng 4-metoxypheyl isoxyanat (1,73ml, 13,32mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ, malonyl diclorua (1,55ml, 16,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 43°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (từ hexan đến 35% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục mà thu được ở dạng chất rắn từ hexan-dietyl ete (2,2g, 54%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,13 (d, 2H), 7,00 (d, $J=9,09$ Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,80-3,84 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,42 (q, $J=7,07$ Hz, 2H), 0,62-0,77 (m, 1H), 0,36-0,44 (m, 2H), 0,00-0,06 (m, 2 H).

103b) *N*-({3-(2-xyclopropyletyl)-6-hydroxy-1-[4-(metyloxy)phenyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin

Hỗn hợp của 1-(2-xyclopropyletyl)-3-{[4-(metyloxy)phenyl]metyl}-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (2,2g, 7,27mmol) và diisopropyletylamin (2,50ml, 14,5mmol) trong diclometan (80ml) được phản ứng với etyl

isoxyanatoaxetat (979ul, 8,7mmol) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (6ml) và được phản ứng với 6mol natri hydroxit (5,0ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (từ 1,0% metanol-0,1% axit axetic trong diclometan đến 3,0% metanol-0,1% axit axetic trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,3g, 44%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,10 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 7,21 (d, $J=5,31\text{Hz}$, 2H), 6,97-7,04 (m, 2H), 4,13 (d, $J=5,81\text{Hz}$, 2H), 3,89-3,97 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,48 (q, $J=6,91\text{Hz}$, 2H), 0,64-0,74 (m, $J=15,22, 12,25, 7,39, 5,05\text{Hz}$, 1H), 0,41 (ddd, $J=7,96, 5,68, 4,04\text{Hz}$, 2H), 0,02 (td, $J=5,18, 4,29\text{Hz}$, 2 H).

Ví dụ 104



N-{[3-(2-xyclopropylethyl)-6-hydroxy-1-(3-nitrophenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

104a) 1-(2-xyclopropylethyl)-3-(3-nitrophenyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

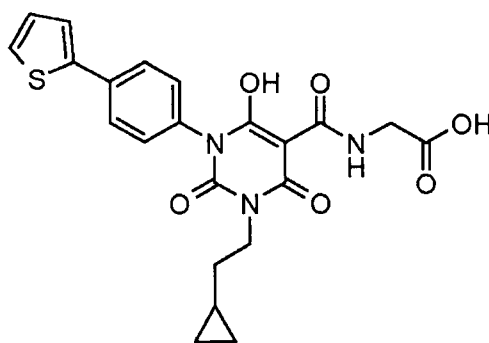
Xyclopropyletylamin hydroclorua (1,62g, 13,32mmol) trong clorofom (80ml) được phản ứng với diisopropyletylamin (2,3ml, 13,32mmol) sau đó là 3-nitrophenyl isoxyanat (2,19g, 13,32mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ, malonyl diclorua (1,55ml, 16,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 43°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (từ hexan đến 50% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,66g, 40%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6)

δ ppm 8,27-8,36 (m, 1H), 8,22 (t, $J=2,02\text{Hz}$, 1H), 7,80 (d, $J=8,08\text{Hz}$, 1H), 7,71-7,77 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,84 (t, 2H), 1,44 (q, $J=7,16\text{Hz}$, 2H), 0,62-0,80 (m, 1H), 0,31-0,47 (m, 2H), 0,05 (q, $J=4,80\text{Hz}$, 2 H).

104b) *N*-{[1-(2-xyclopropyletyl)-6-hydroxy-3-(3-nitrophenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Hỗn hợp của 1-(2-xyclopropyletyl)-3-(3-nitrophenyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (1,66g, 5,23mmol) và diisopropyletylamin (1,80ml, 10,5mmol) trong diclometan (80ml) được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (704ul, 6,27mmol) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (6ml) và được phản ứng với 6mol natri hydroxit (5,0ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Chất rắn thu được từ axit axetic-nước, mà được tinh chế bằng cách nghiền trong clorofom sôi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (800mg, 37%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,12 (br. s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32 (ddd, $J=8,40$, 1,64, 1,33Hz, 1H), 7,82-7,88 (m, 1H), 7,79 (t, $J=8,08\text{Hz}$, 1H), 4,14 (d, $J=5,81\text{Hz}$, 2H), 3,88-3,97 (m, 2H), 1,50 (q, $J=7,16\text{Hz}$, 2H), 0,66-0,76 (m, 1H), 0,42 (ddd, $J=7,96$, 5,68, 4,04Hz, 2H), 0,05 (td, $J=5,18$, 4,29Hz, 2 H).

Ví dụ 105



N-({3-(2-xyclopropyletyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-[4-(2-thienyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin

105a) 1-(2-xyclopropyletyl)-3-[4-(2-thienyl)phenyl]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

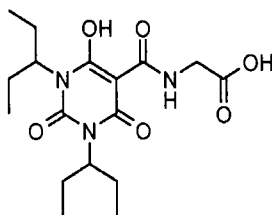
Xyclopropyletylamin hydroclorua (608mg, 4,96mmol) trong clorofom (50ml) được phản ứng với diisopropyletylamin (2,1ml, 12,0mmol) sau đó là 2-(4-isoxyanatophenyl) thiophen (1,0g, 4,96mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ, malonyl diclorua (583ul, 6,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 63°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-4,0% metanol trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (630mg, 36%) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7,75 (d, *J*=8,59Hz, 2H), 7,61 (dd, *J*=5,05, 1,26Hz, 1H), 7,57 (dd, *J*=3,54, 1,01Hz, 1H), 7,27 (d, *J*=8,59Hz, 2H), 7,18 (dd, *J*=5,18, 3,66Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,84 (t, 2H), 1,44 (q, 2H), 0,63-0,76 (m, 1H), 0,37-0,46 (m, 2H), 0,05 (q, *J*=4,80Hz, 2 H).

105b) *N*-({3-(2-xyclopropyletyl)-1-[4-(2-thienyl)phenyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin

Hỗn hợp của 1-(2-xyclopropyletyl)-3-[4-(2-thienyl)phenyl]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (630mg, 1,78mmol) và diisopropyletylamin (616ul, 2,13mmol) trong diclometan (50ml) được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (239ul, 2,13mmol) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (5ml) và được phản ứng với 6mol natri hydroxit (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Sắc ký nhanh (từ diclometan đến 3,5% metanol-0,1% axit axetic) thu được hợp chất nêu ở đề mục mà được kết tinh lại từ diclometan (300mg, 37%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13,11 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 7,75 (ddd, *J*=8,72, 2,53, 2,15Hz, 2H), 7,60 (ddd, *J*=9,79, 4,36, 1,01Hz, 2H), 7,36 (d, *J*=6,82Hz, 2H), 7,18 (dd, *J*=5,05, 3,54Hz, 1H), 4,14 (d, *J*=5,81Hz, 2H), 3,90-3,99 (m, 2H), 1,50 (q, *J*=7,07Hz, 2H), 0,65-0,75 (m, 1H), 0,42 (ddd, *J*=7,96, 5,68, 4,04Hz, 2H), 0,03 (td, *J*=5,18, 4,29Hz, 2

H).

Ví dụ 106



N-{[1,3-bis(1-ethylpropyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

106a) *N,N'*-bis(1-ethylpropyl)ure

Hỗn hợp của carbonyldiimidazol (3,0g, 18,5mmol) và 3-aminopentan (4,66ml, 40mmol) trong dimetylformamit (25ml) được gia nhiệt ở 70°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm mát và được chia thành etyl axetat và 1mol axit clohydric. Dung dịch nước được chiết bằng etyl axetat và dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi tới khi thu được chất rắn (3,6g, 97%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δppm 5,37 (s, 2H), 1,55 (q, *J*=7,33Hz, 4H), 1,13 (s, 12H), 0,76 (t, *J*=7,45Hz, 6 H).

106b) 1,3-bis(1-ethylpropyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

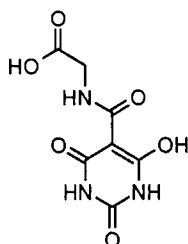
N,N'-bis(1-ethylpropyl)ure (1,03g, 5,15mmol) trong clorofom (60ml) được phản ứng với malonyl diclorua (600ul, 6,2mmol) và được gia nhiệt ở 70°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Sắc ký nhanh (hexan-50% etyl axetat trong hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (540mg, 39%). ¹H NMR (400MHz, CLOROFOM-*d*) δppm 4,45-4,76 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,91-2,14 (m, 4H), 1,55-1,87 (m, 4H), 0,85 (t, *J*=7,45Hz, 12 H).

106c) *N*-{[1,3-bis(1-ethylpropyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Hỗn hợp của 1,3-bis(1-ethylpropyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (540mg, 2,0mmol) và diisopropyletylamin (690ul, 4,0mmol) trong diclometan

(50ml) được phản ứng với ethyl isoxyanatoacetat (270ul, 2,4mmol) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (6ml) and được phản ứng với 6mol natri hydroxit (4,0ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 72 giờ, được axit hóa và được chiết bằng ethyl axetat (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được bảo quản ở -10°C qua đêm, được kết tinh. Chất rắn này được tạo huyền phù đặc trong hexan, được tuyển chọn, được rửa bằng hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (300mg, 40%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13,10 (br. s, 1H), 10,20 (br s, 1H), 4,65 (br. s, 2H), 4,13 (d, J=5,81Hz, 2H), 2,02 (br. s, 4H), 1,69 (br. s, 4H), 0,77 (t, J=7,33Hz, 12 H).

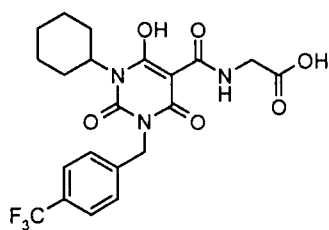
Ví dụ 107



N-[(6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

Axit bapituric (512mg, 4mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của diclometan (3ml) và DMF (5ml). *N,N*-diisopropyletylamin (2ml) được bổ sung, sau đó là ethyl isoxyanatoacetat (645mg, 5mmol) và dung dịch này được khuấy qua đêm. Sau khi làm bay hơi tất cả các chất bay hơi, phần cặn được hòa tan lại trong hỗn hợp của etanol (5ml) và dung dịch nước NaOH 1M (5ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, dung dịch này được trung hòa bằng việc bổ sung dung dịch nước HCl 1M. Chất rắn thu được được gom lại, được rửa bằng nước, và được làm khô trong điều kiện chân không qua đêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (202mg, 22%). LC/MS *m/z* 230 (*M*+H⁺).

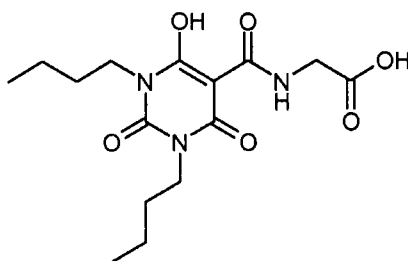
Ví dụ 108



N-[(1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glycine

Hỗn hợp của etyl *N*-[(1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxinat (340mg, 1,0mmol), *pulv.* kali cacbonat (750mg, 5,35mmol) và 4-trifluoromethylbenzyl bromua (478ul, 2,0mmol) trong dimethylacetamid (5ml) được khuấy mạnh ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Các dung dịch hữu cơ kết hợp được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-50% etyl axetat trong hexan), các phần cất mong muốn được làm bay hơi, được hòa tan trong etanol (5ml) và 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (3,0ml) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Kết tinh lại từ etanol-nước thu được hợp chất nêu ở đề mục (176mg, 37,5%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13,10 (br. s., 1H), 10,13 (br. s., 1H), 7,69 (d, *J*=8,08Hz, 2H), 7,51 (d, *J*=8,08Hz, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,64 (t, *J*=12,13Hz, 1H), 4,13 (d, *J*=5,81Hz, 2H), 2,13-2,32 (m, 2H), 1,78 (d, *J*=12,63Hz, 2H), 1,50-1,72 (m, 3H), 1,28 (q, 2H), 1,11 (q, *J*=13,22Hz, 1 H).

Ví dụ 109



N-[(1,3-dibutyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

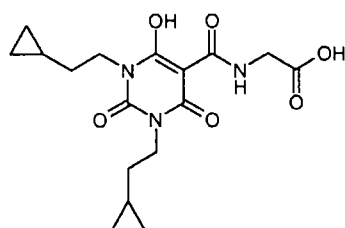
109a) 1,3-dibutyl-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

1-butylisoxyanat (2,25ml, 20mmol) và butylamin (1,98ml, 20mmol) được khuấy cùng nhau trong diclometan (100ml) trong 2 giờ. Malonyl diclorua (2,14ml, 22mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện có hồi lưu từ từ trong 2 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Sắc ký nhanh (hexan-25% etyl axetat-hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,32g, 27%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 3,65-3,77 (m, 6H), 1,48 (tt, 4H), 1,28 (tq, *J*=7,49, 7,33Hz, 4H), 0,89 (t, *J*=7,33Hz, 6 H).

109b) *N*-[(1,3-dibutyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

Hỗn hợp của 1,3-dibutyl-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (1,3 g mg, 5,5mmol) và diisopropyletylamin (1,9ml, 11,0mmol) trong diclometan (20ml) được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (673ul, 6,0mmol) được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được cho vào trong etanol (5ml) và được phản ứng với 6mol natri hydroxit (3ml) được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp này được axit hóa bằng 1mol axit clohydric được khuấy trong 30 phút để thu được chất rắn mà được kết tinh lại từ axit axetic-nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,2g, 64%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13,10 (br. s., 1H), 10,11 (t, *J*=6,19Hz, 1H), 4,13 (d, *J*=5,81Hz, 2H), 3,81 (t, 4H), 1,43-1,63 (m, 4H), 1,14-1,41 (m, 4H), 0,89 (t, *J*=7,33Hz, 6 H).

Ví dụ 110



N-[[1,3-bis(2-xyclopropyletyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

110a) *N,N'*-bis(2-xyclopropyletyl)ure

Hỗn hợp của xyclopropyletylamin hydroclorua (5,15g, 42,35mmol), dung dịch chứa cacbonat (4,56g, 43mmol) và carbonyldiimidazol (2,99g, 18,4mmol) trong dimetylformamit (30ml) được đậy kín trong bình có cổ chịu áp suất và được gia nhiệt ở 100°C trong 2giờ. Hỗn hợp này được axit hóa bằng 1mol axit clohydric và được chiết trong etyl axetat (2 lần). Dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,28g, 79%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 5,77 (br. s., 2H), 3,03 (t, *J*=6,95Hz, 4H), 1,25 (q, *J*=7,07Hz, 4H), 0,50-0,76 (m, 2H), 0,26-0,48 (m, 4H), 0,17-0,16 (m, 4 H).

110b) 1,3-bis(2-xyclopropyletyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

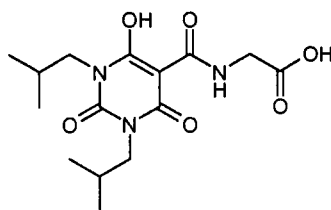
Malonyl diclorua (2,02ml, 20,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N,N'*-bis(2-xyclopropyletyl)ure (3,26g, 16,6mmol) trong diclometan (200ml) và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện có hồi lưu từ từ trong 2 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm bay hơi và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan-25% etyl axetat-hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,05g, 24%). ¹H NMR (400MHz, CLOROFOM-*d*) δppm 3,94 (t, 4H), 3,61 (s, 2H), 1,46 (q, 4H), 0,55-0,75 (m, 2H), 0,33-0,49 (m, 4H), 0,04-0,08 (m, 4 H).

110c) *N*-[[1,3-bis(2-xyclopropyletyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Hỗn hợp của 1,3-bis(2-xyclopropyletyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (1,05g, 3,97mmol) và diisopropyletylamin (1,51ml, 8,7mmol) trong diclometan (50ml) được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (980ul, 8,7mmol) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn này được cho vào trong etanol (6ml) và được phản ứng với 6mol natri hydroxit (4ml) được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp này

được axit hóa bằng 1mol axit clohydric được khuấy trong 30 phút để thu được chất rắn mà được kết tinh lại từ axit axetic-nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,1g,76%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,09 (br. s, 1H), 10,10 (t, $J=5,81\text{Hz}$, 1H), 4,13 (d, $J=5,81\text{Hz}$, 2H), 3,86-3,95 (m, 4H), 1,45 (q, $J=7,07\text{Hz}$, 4H), 0,62-0,72 (m, $J=15,13$, 12,28, 7,33, 4,93Hz, 2H), 0,38 (ddd, $J=7,96$, 5,68, 4,04Hz, 4H), -0,00 (q, $J=4,80\text{Hz}$, 4 H).

Ví dụ 111



N-{[6-hydroxy-1,3-bis(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glycine

111a) *N,N'*-bis(2-methylpropyl)ure

Hỗn hợp của isobutyl amin (3.98ml, 40mmol) và carbonyldiimidazol (3,0g, 18,5mmol) trong dimetylformamit (6ml) được đậy kín trong bình có cổ chịu áp và được gia nhiệt ở 75°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được axit hóa bằng 1mol axit clohydric và được chiết trong etyl axetat (2 lần). Dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,2g, 93%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,79 (br. s., 2H), 2,81 (d, $J=6,82\text{Hz}$, 4H), 1,59 (dq, $J=13,39$, 6,69Hz, 2H), 0,82 (d, $J=6,82\text{Hz}$, 12 H).

111b) 1,3-bis(2-methylpropyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

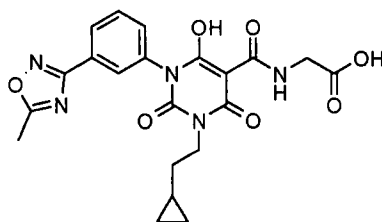
Malonyl diclorua (2,2ml, 22,3mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N,N'*-bis(2-methylpropyl)ure (3,2g, 18,6mmol) trong diclometan (175ml) và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện có hồi lưu từ từ trong 2 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được bay hơi và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan-25% etyl axetat-hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,38g,

76%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 3,75 (d, $J=7,33\text{Hz}$, 4H), 3,70 (s, 2H), 2,07 (dq, $J=13,89$, $7,07\text{Hz}$, 2H), 0,92 (d, $J=6,82\text{Hz}$, 12 H).

111c) *N*-{[6-hydroxy-1,3-bis(2-metylpropyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin.

Hỗn hợp của 1,3-bis(2-metylpropyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (3,3g, 13,73mmol) và diisopropyletylamin (5,2ml, 30mmol) trong diclometan (100ml) được phản ứng với etyl isoxyanatoacetat (3,36ml, 30mmol) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi thu được chất rắn mà được tạo huyền phù đặc trong hexan và được thu gom. Chất rắn này được cho vào trong etanol (10ml) và được phản ứng với 6mol natri hydroxit (6ml) được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp này được axit hóa bằng 6mol axit clohydric và được pha loãng bằng 6mol axit clohydric được khuấy trong 30 phút để thu được chất rắn mà được kết tinh lại từ axit axetic-nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,15g, 67%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,11 (br. s, 1H), 10,13 (t, $J=5,81\text{Hz}$, 1H), 4,13 (d, $J=5,81\text{Hz}$, 2H), 3,67 (d, $J=7,33\text{Hz}$, 4H), 2,02 (dq, $J=13,80$, $6,92\text{Hz}$, 2H), 0,85 (d, $J=6,82\text{Hz}$, 12 H).

Ví dụ 112



N-((3-(2-xyclopropyletyl)-6-hydroxy-1-[3-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin

112a) 1-(2-xyclopropyletyl)-3-[3-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

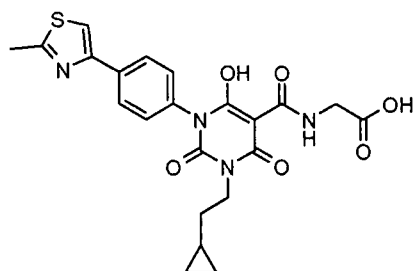
Xyclopropyletylamin hydroclorua (588mg, 4,84mmol) trong clorofom

(50ml) được phản ứng với diisopropyletylamin (2,1ml, 12,0mmol), sau đó là 3-(3-isoxyanatophenyl)-5-metyl-1,2,4-oxadiazol (973mg, 4,84mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ, malonyl diclorua (583ul, 6,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 63°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-4,0% metanol trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (425mg, 25%) ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δppm 8,19 (ddd, *J*=7,96, 1,39, 1,26Hz, 1H), 7,95 (t, *J*=1,77Hz, 1H), 7,64 (t, *J*=8,08Hz, 1H), 7,36 (ddd, *J*=7,96, 2,15, 1,01Hz, 1H), 4,03-4,09 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,54-1,57 (m, 1H), 0,67-0,77 (m, 1H), 0,46-0,52 (m, 2H), 0,10 (td, *J*=5,24, 4,42Hz, 2 H).

112b) *N*-({3-(2-xyclopropyletyl)-6-hydroxy-1-[3-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin

Hỗn hợp của 1-(2-xyclopropyletyl)-3-[3-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (418mg, 1,18mmol) và diisopropyletylamin (408ul, 2,36mmol) trong diclometan (50ml) được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (160ul, 1,41mmol) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (5ml) và được phản ứng với 6mol natri hydroxit (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Sắc ký nhanh (từ diclometan đến 3,5% metanol-0,1% axit axetic) thu được hợp chất nêu ở đề mục mà được kết tinh lại từ axit axetic-nước (290mg, 54%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δppm 13,10 (br. s, 1H), 10,06 (br. s, 1H), 8,05 (d, *J*=7,83Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,67 (t, *J*=7,83Hz, 1H), 7,55 (d, *J*=7,33Hz, 1H), 4,14 (d, *J*=5,81Hz, 2H), 3,88-3,98 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,50 (q, *J*=7,16Hz, 2H), 0,66-0,76 (m, 1H), 0,42 (ddd, *J*=7,83, 5,68, 4,17Hz, 2H), 0,01-0,08 (m, 2 H).

Ví dụ 113



N-((3-(2-cyclopropylethyl)-6-hydroxy-1-[4-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)phenyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl)glycine

113a) 1-(2-cyclopropylethyl)-3-[4-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)phenyl]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

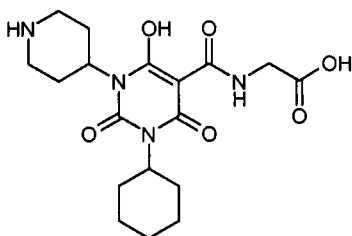
Xyclopropyletylamin hydroclorua (620mg, 5,1mmol) trong clorofom (50ml) được phản ứng với diisopropyletylamin (2,1ml, 12,0mmol), tiếp đó là 4-(4-isoxyanatophenyl)-2-metyl-1,3-thiazol (1,1g, 5,1mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ, malonyl diclorua (583ul, 6,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 63°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-7,0% metanol trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (620mg, 33%) ¹H NMR (400MHz, CLOROFOM-*d*) δppm 8,03 (d, *J*=8,59Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (d, *J*=8,84Hz, 2H), 4,01-4,10 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,58 (q, 2H), 0,67-0,78 (m, 1H), 0,44-0,50 (m, 2H), 0,06-0,13 (m, 2 H).

113b) *N*-((3-(2-cyclopropylethyl)-6-hydroxy-1-[4-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)phenyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl)glycine

Hỗn hợp của 1-(2-cyclopropylethyl)-3-[4-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)phenyl]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (618mg, 1,67mmol) và diisopropyletylamin (578ul, 3,34mmol) trong diclometan (50ml) được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (224ul, 2,0mmol) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (5ml) và được phản ứng với 6mol natri hydroxit (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ, được axit hóa và được

chiết bằng etyl axetat (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Sắc ký nhanh (từ diclometan đến 3,5% metanol-0,1% axit axetic) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn từ dietyl ete. (210mg, 27%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,11 (br. s, 1H), 10,08 (br. s, 1H), 7,97-8,05 (m, 3H), 7,37 (d, $J=6,82\text{Hz}$, 2H), 4,14 (d, $J=5,56\text{Hz}$, 2H), 3,88-3,98 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,50 (q, $J=7,07\text{Hz}$, 2H), 0,65-0,75 (m, 1H), 0,37-0,46 (m, 2H), 0,03 (q, $J=4,72\text{Hz}$, 2 H).

Ví dụ 114



N-{[3-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(4-piperidinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glycine

114a) Phenylmetyl 4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-1-piperidincarboxylat

Hỗn hợp của benzyl 4-hydroxy-1-piperidin carboxylat (2,0g, 8,5mmol), phthalimit (2,5g, 17mmol), triphenylphosphin (4,46g, 17mmol) và diisopropyl azodicarboxylat (3,345ml, 17mmol) được khuấy cùng nhau trong tetrahydrofuran (60ml) trong 5 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi trên silicagel và được sắc ký (từ hexan đến 60% etyl axetat-hexan). Các phần cất này tạo ra sản phẩm kết tinh khi để yên (1,5g, 48%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,76-7,94 (m, 5H), 7,37-7,41 (m, 3H), 7,30-7,37 (m, 1H), 4,71-4,83 (m, 1H), 4,18-4,29 (m, 1H), 4,14 (d, $J=13,64\text{Hz}$, 2H), 2,16 (dd, 2H), 1,73 (d, $J=10,36\text{Hz}$, 2H), 1,18 (d, $J=6,32\text{Hz}$, 2H).

114b) Phenylmetyl 4-amino-1-piperidincarboxylat

Hỗn hợp của phenylmetyl 4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-1-piperidincarboxylat (1,5g, 4,11mmol) và 25% hydrazin hydrat (10,0ml) trong

etanol (20ml) được gia nhiệt có hồi lưu trong 30 phút. Hỗn hợp này được làm bay hơi, được pha loãng lại bằng etanol và được làm bay hơi lại cho đến khi thu được chất rắn. Chất rắn này được tạo huyền phù đặc trong dietyl ete, được thu gom, được rửa bằng dietyl ete và dịch lọc này được bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất dầu (*quant.*) ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δppm 7,25-7,45 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,89-5,07 (m, 1H), 3,18-3,42 (m, 2H), 2,76-2,95 (m, 2H), 1,74-1,94 (m, 2H), 1,51-1,68 (m, 2H), 1,28 (d, *J*=6,06Hz, 2H).

114c) Phenylmetyl 4-(3-xyclohexyl-2,4,6-trioxotetrahydro-1(2*H*)-pyrimidinyl)-1-piperidincarboxylat

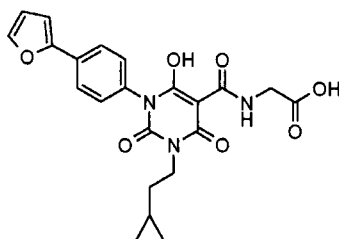
Hỗn hợp của phenylmetyl 4-amino-1-piperidincarboxylat (700mg, 2,98mmol) và xyclohexyl isoxyanat (457ul, 3,6mmol) được khuấy trong clorofom (60ml) trong 2 giờ. Malonyl diclorua (350ul, 3,6mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần) và được làm bay hơi trên silicagel. Sắc ký nhanh (từ diclometan đến 30% metanol trong diclometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (350mg, 80%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δppm 7,24-7,47 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,61-4,78 (m, 1H), 4,35-4,52 (m, 1H), 4,09 (d, *J*=10,86Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,85 (d, *J*=26,02Hz, 2H), 2,20-2,33 (m, 2H), 2,14 (dd, 1H), 1,78 (d, 2H), 1,58 (d, *J*=11,12Hz, 4H), 1,00-1,34 (m, 5 H).

114d) *N*-{[3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(4-piperidinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin.

Hỗn hợp của phenylmetyl 4-(3-xyclohexyl-2,4,6-trioxotetrahydro-1(2*H*)-pyrimidinyl)-1-piperidincarboxylat (530mg, 1,24mmol) và diisopropyletylamin (536ul, 3,1mmol) trong clorofom (50ml) được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (225ul, 2,0mmol) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong isopropanol (30ml), dung dịch này được sục khí argon và chất xúc tác 10% paladi trên than (100mg) được bổ sung. Hỗn hợp này được rung trong môi trường khí hydro ở áp suất 50psi (3,447x10⁵Pa) trong 2 giờ. Hỗn

hợp này được lọc, được làm bay hơi và được phản ứng với 1mol dung dịch chứa natri hydroxit qua đêm. Axit hóa và chiết trong etyl axetat. HPLC điều chế (từ 10 đến 80% axetonitril-nước-0,1% TFA) thu được hợp chất nêu ở đề mục (120mg, 24%). ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,17 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,74 (d, $J=11,12\text{Hz}$, 1H), 8,32-8,40 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 4,95 (t, $J=12,63\text{Hz}$, 1H), 4,63 (t, $J=12,63\text{Hz}$, 1H), 4,15 (d, $J=5,81\text{Hz}$, 2H), 3,36 (d, $J=12,13\text{Hz}$, 2H), 3,02 (q, $J=12,55\text{Hz}$, 2H), 2,61-2,73 (m, 2H), 2,20-2,31 (m, 2H), 1,79 (d, $J=12,38\text{Hz}$, 4H), 1,62 (s, 3H), 1,22-1,34 (m, 2H), 1,10 (d, $J=16,42\text{Hz}$, 1 H).

Ví dụ 115



N-({3-(2-xyclopropylethyl)-1-[4-(2-furanyl)phenyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin

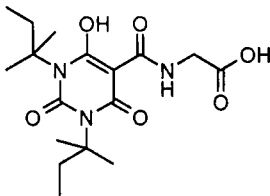
115a) 1-(2-xyclopropylethyl)-3-[4-(2-furanyl)phenyl]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

Xyclopropyletylamin hydroclorua (693mg, 5,67mmol) trong clorofom (50ml) được phản ứng với diisopropyletylamin (1,04ml, 6,0mmol), tiếp sau là 2-(4-isoxyanatophenyl) furan (1,05g, 5,67mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ, malonyl diclorua (665ul, 6,84mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 63°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-3,5% metanol trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (330mg, 17%) ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,75 (d, $J=8,59\text{Hz}$, 2H), 7,59-7,63 (m, 1H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,27 (d, $J=8,59\text{Hz}$, 2H), 7,18 (dd, $J=5,05$, 3,54Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,84 (t, 2H), 1,44 (q, $J=7,33\text{Hz}$, 2H), 0,63-0,76 (m, 1H), 0,36-0,44 (m, 2H), 0,01-0,07 (m, 2 H).

115b) *N*-({3-(2-xyclopropyletyl)-1-[4-(2-furanyl)phenyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin

Hỗn hợp của 1-(2-xyclopropyletyl)-3-[4-(2-furanyl)phenyl]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (330mg, 0,976mmol) và diisopropyletylamin (337ul, 1,95mmol) trong diclometan (80ml) được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (131ul, 1,17mmol) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (5ml) và được phản ứng với 6mol natri hydroxit (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Sắc ký nhanh (từ diclometan đến 3,5% metanol-0,1% axit axetic); hợp chất vẫn chưa tinh khiết, được cho sắc ký lại (hexan-etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (30mg, 7%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δppm 13,10 (s, 1H), 10,08 (br. s., 1H), 7,80 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,36 (d, *J*=7,33Hz, 2H), 7,04 (d, *J*=3,28Hz, 1H), 6,64 (dd, *J*=3,28, 1,77Hz, 1H), 4,14 (d, *J*=5,81Hz, 2H), 3,94 (t, 2H), 1,50 (q, *J*=6,65Hz, 2H), 0,63-0,77 (m, 1H), 0,36-0,46 (m, 2H), 0,01-0,07 (m, 2 H).

Ví dụ 116



N-{[1,3-bis(1,1-dimethylpropyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

116a) *N,N*'-bis(1,1-dimethylpropyl)ure

Hỗn hợp của carbonyldiimidazol (3,0g, 18,5mmol) và *t*-amylamin (4,7ml, 40mmol) trong dimetylformamit (25ml) được gia nhiệt ở 70°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm mát và được chia thành hai phần etyl axetat và 1mol axit clohydric. Dung dịch nước được chiết bằng etyl axetat và dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi tới khi thu

được chất rắn (2,9g, 78%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,37 (s, 2H), 1,55 (q, $J=7,33\text{Hz}$, 4H), 1,13 (s, 12H), 0,76 (t, $J=7,45\text{Hz}$, 6 H).

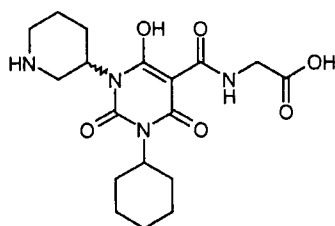
116b) 1,3-bis(1,1-dimethylpropyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion.

N,N'-bis(1,1-dimethylpropyl)ure (1,6g, 8,0mmol) trong clorofom (60ml) được phản ứng với malonyl diclorua (935ul, 9,6mmol) và được gia nhiệt ở 70°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Sắc ký nhanh (hexan-50% etyl axetat trong hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (960mg, 44%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 3,49 (s, 2H), 2,04 (q, $J=7,41\text{Hz}$, 4H), 1,55 (s, 12H), 0,85 (t, $J=7,45\text{Hz}$, 6H).

116c) *N*-{[1,3-bis(1,1-dimethylpropyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Hỗn hợp của 1,3-bis(1,1-dimethylpropyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (960mg, 3,5mmol) và diisopropyletylamin (1,21ml, 7,0mmol) trong diclometan (50ml) được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (482ul, 4,3mmol) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (10ml) và được phản ứng với 6mol natri hydroxit (5,0ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 72 giờ, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được bảo quản ở -10°C qua đêm, được kết tinh. Chất rắn này được tạo huyền phù đặc trong hexan, được thu gom, được rửa bằng hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (600mg, 46%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,71 (br. s, 1H), 10,12 (t, $J=6,06\text{Hz}$, 1H), 4,08 (d, $J=5,81\text{Hz}$, 2H), 2,00-2,10 (m, 4H), 1,54 (s, 12H), 0,79 (m, 6 H).

Ví dụ 117



N-{[3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(3-piperidinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

117a) Phenylmetyl 3-(3-xyclohexyl-2,4,6-trioxotetrahydro-1(2*H*)-pyrimidinyl)-1-piperidincarboxylat

Hỗn hợp của benzyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat hydroclorua (1,51g, 5,57mmol), diisopropyletylamin (965ul, 5,57mmol) và xyclohexylisoxyanat (708ul, 5,57mmol) được khuấy cùng nhau trong diclometan (60ml) qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần) và dung dịch này được làm khô. Malonyl diclorua (650ul, 6,68mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện có hồi lưu từ từ trong 4 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần) và dung dịch này được làm khô và làm bay hơi. Hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng chất rắn từ dietyl ete (1,0g, 42%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δppm 7,24-7,47 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,35-4,58 (m, 2H), 3,98 (d, 2H), 3,68 (d, *J*=4,29Hz, 2H), 3,35-3,60 (m, 1H), 2,32 (q, 1H), 2,07-2,21 (m, 2H), 1,66-1,87 (m, 5H), 1,53-1,65 (m, 3H), 1,36-1,50 (m, 1H), 1,26 (q, *J*=13,05Hz, 2H), 1,03-1,15 (m, 1 H).

117b) Phenylmetyl 3-[3-xyclohexyl-5-([2-(etyloxy)-2-oxoetyl]amino}carbonyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-3,4-dihydro-1(2*H*)-pyrimidinyl]-1-piperidincarboxylat

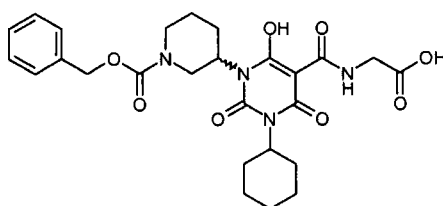
Hỗn hợp của phenylmetyl 3-(3-xyclohexyl-2,4,6-trioxotetrahydro-1(2*H*)-pyrimidinyl)-1-piperidincarboxylat (1,0g, 3,5mmol) và diisopropyletylamin (1,2ml, 7,0mmol) trong diclometan (60ml) được phản ứng với etyl isoxyanatoaxetat (450ul, 4,0mmol) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi tới khi thu được chất rắn dạng thủy tinh (1,3g, 67%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δppm 10,17 (br. s., 1H), 7,15-7,51 (m, 5H), 4,93-5,26 (m, 2H), 4,50-4,79 (m, 2H), 4,17-4,27 (m, 2H), 4,08-4,17 (m, 2H), 3,93-4,07 (m, 2H), 3,51-3,73 (m, 1H), 2,58-2,85 (m, 1H), 2,33-2,48 (m, 1H), 2,11-2,34 (m, 2H), 1,68-1,86 (m, 4H), 1,62 (d, *J*=11,62Hz, 3H), 1,35-1,53 (m, 1H), 1,24-1,34 (m, 2H), 1,16-1,26 (m,

4H), 1,02-1,18 (m, 1 H).

117c) *N*-{[3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(3-piperidiny)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin hydrobromua

Phenylmetyl3-[3-xyclohexyl-5-({[2-(etyloxy)-2-oxoetyl]amino}carbonyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-3,4-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]-1-piperidincarboxylat (1,2g, 2,15mmol) được khuấy trong hỗn hợp của axit axetic (30ml) và 48% axit bromhydric (5,0ml) trong 40 giờ-phản ứng không hoàn toàn. Sau đó, hỗn hợp này được gia nhiệt ở 60°C trong 2 giờ, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat (5 lần). Dịch chiết kết hợp này được làm khô và làm bay hơi, và được kết tinh lại từ dietyl ete-hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (160mg, 20%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₁) δppm 12,84 (br. s., 1H), 10,11 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,63 (t, *J*=12,00Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,66 (t, *J*=11,37Hz, 1H), 3,28 (d, *J*=10,61Hz, 2H), 2,77 (t, *J*=11,12Hz, 1H), 2,36 (dd, *J*=12,38, 3,54Hz, 1H), 2,22-2,32 (m, 2H), 1,89 (d, *J*=12,63Hz, 1H), 1,69-1,81 (m, 4H), 1,55-1,67 (m, 4H), 1,27 (q, *J*=12,88Hz, 2H), 1,11 (q, *J*=12,97Hz, 1 H).

Ví dụ 118

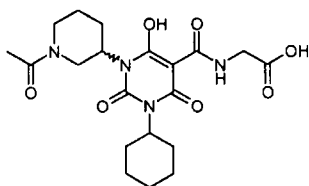


N-([3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(1-{[(phenylmetyl)oxylcarbonyl]-3-piperidiny)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Phenylmetyl 3-[3-xyclohexyl-5-({[2-(etyloxy)-2-oxoetyl]amino}carbonyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-3,4-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]-1-piperidincarboxylat (100mg, 0,18mmol) được hòa tan trong etanol (3,0ml) và được phản ứng với 6mol natri hydroxit (1,5ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Dịch chiết kết hợp

này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi tới khi có bột (80mg, 84%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13,11 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,57-4,69 (m, 2H), 4,13 (d, *J*=5,81Hz, 2H), 3,95-4,05 (m, 2H), 3,64 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,36-2,48 (m, 1H), 2,25 (q, *J*=11,62Hz, 2H), 1,70-1,82 (m, 4H), 1,62 (d, *J*=11,37Hz, 3H), 1,38-1,50 (m, 1H), 1,21-1,33 (m, 2H), 1,06-1,18 (m, 1 H).

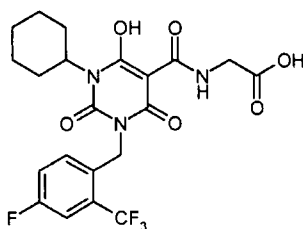
Ví dụ 119



N-{[1-(1-acetyl-3-piperidinyl)-3-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glycine

Dung dịch chứa *N*-{[3-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(3-piperidinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glycine (500mg, 1,26mmol) trong axit axetic (5,0ml) và anhydrit axetic (5,0ml) được gia nhiệt ở 130°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm mát, được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng 1mol axit clohydric (3 lần), được làm khô và làm bay hơi. Sắc ký nhanh (từ diclometan đến 4% metanol-0,1% axit axetic trong diclometan) và kết tinh lại từ etanol-nước thu được hợp chất nêu ở đề mục (170mg, 31%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13,10 (br. s., 1H), 10,17 (s, 1H), 4,46-4,73 (m, 2H), 4,25-4,46 (m, 1H), 4,13 (d, *J*=5,56Hz, 2H), 3,67-3,92 (m, *J*=4,55Hz, 1H), 3,24-3,43 (m, 1H), 2,94 (t, *J*=12,63Hz, 1H), 2,34-2,48 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,97,2,02 (2 x s, 3H), 1,69-1,87 (m, 4H), 1,62 (m, 3H), 1,41-1,57 (m, 1H), 1,19-1,37 (m, 2H), 0,97-1,18 (m, 1 H).

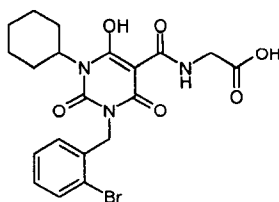
Ví dụ 120



N-[(1-*xy*clohexyl-3-{[4-*fl*o-2-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

Hỗn hợp của etyl *N*-[(1-*xy*clohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxinat (340mg, 1,0mmol), *pulv.* kali cacbonat (750mg, 5,35mmol) và 4-*fl*o-2-triflometylbenzyl bromua (455mg, 1,77mmol) trong dimetylaxetamit (6ml) được khuấy mạnh ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Các dung dịch hữu cơ kết hợp được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-50% etyl axetat trong hexan), các phần cất mong muốn được làm bay hơi, được hòa tan trong etanol (5ml) và 1mol dung dịch natri hydroxit (3,0ml) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Kết tinh lại từ hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục (184mg, 38%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δppm 13,10 (br. s., 1H), 10,11 (br. s., 1H), 7,67 (dd, *J*=9,09, 2,78Hz, 1H), 7,45 (ddd, *J*=8,40, 2,65Hz, 1H), 7,29 (dd, *J*=8,59, 5,31Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,64 (t, *J*=12,00Hz, 1H), 4,13 (d, *J*=5,81Hz, 2H), 2,24 (q, 2H), 1,78 (d, *J*=12,63Hz, 2H), 1,53-1,73 (m, 3H), 1,28 (q, *J*=12,72Hz, 2H), 1,10 (q, *J*=12,63Hz, 1 H).

Ví dụ 121

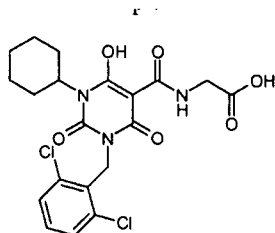


N-((3-[(2-bromophenyl)metyl]-1-*xy*clohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl)glyxin

Hỗn hợp của etyl *N*-[(1-*xy*clohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxinat (340mg, 1,0mmol), *pulv.* kali cacbonat (750mg, 5,35mmol) và 2-bromobenzyl bromua (480mg, 1,92mmol)

trong dimetylaxetamit (6ml) được khuấy mạnh ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Các dung dịch hữu cơ kết hợp được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-50% etyl axetat trong hexan), các phần cất mong muốn được làm bay hơi, được hòa tan trong etanol (5ml) và 1mol dung dịch natri hydroxit (3,0ml) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Kết tinh lại từ etanol-nước thu được hợp chất nêu ở đề mục (150mg, 38%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13,11 (br. s., 1H), 10,12 (br. s., 1H), 7,65 (dd, *J*=7,96, 1,14Hz, 1H), 7,32 (ddd, *J*=7,52, 1,14Hz, 1H), 7,22 (ddd, *J*=7,64, 1,64Hz, 1H), 7,03 (dd, *J*=7,58, 1,26Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,65 (t, *J*=12,13Hz, 1H), 4,13 (d, *J*=5,81Hz, 2H), 2,25 (q, 2H), 1,79 (d, *J*=12,88Hz, 2H), 1,54-1,72 (m, 3H), 1,28 (q, *J*=13,14Hz, 2H), 1,10 (q, *J*=12,38Hz, 1 H).

Ví dụ 122

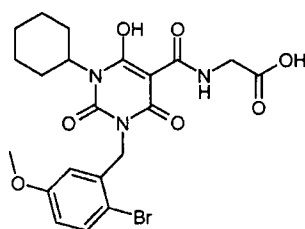


N-[(1-cyclohexyl-3-[(2,6-dichlorophenyl)methyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glycine

Hỗn hợp của etyl *N*-[(1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxinat (340mg, 1,0mmol), *pulv.* kali cacbonat (750mg, 5,35mmol) và 2,6-diclobenzyl bromua (440mg, 2,0mmol) trong dimetylaxetamit (6ml) được khuấy mạnh ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Các dung dịch hữu cơ kết hợp được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-50% etyl axetat trong hexan), các phần cất mong muốn được làm bay hơi, được hòa tan trong

etanol (5ml) và 1mol dung dịch natri hydroxit (3,0ml) đã được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Kết tinh lại từ etanol-nước thu được hợp chất nêu ở đề mục (150mg, 32%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,07 (br. s., 1H), 9,98 (br. s., 1H), 7,43 (dd, 2H), 7,30 (dd, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,60 (t, $J=12,00\text{Hz}$, 1H), 2,14-2,31 (m, 2H), 1,77 (d, $J=12,88\text{Hz}$, 2H), 1,47-1,66 (m, 3H), 1,27 (q, 2H), 1,10 (q, 1 H).

Ví dụ 123

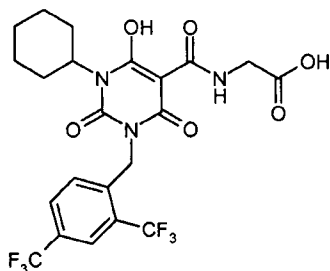


N-[(3-{[2-bromo-5-(methoxy)phenyl]methyl}-1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glycine

Hỗn hợp của etyl *N*-[(1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxinat (340mg, 1,0mmol), *pulv.* kali cacbonat (750mg, 5,35mmol) và 2-bromo-5-methoxybenzyl bromua (560mg, 2,0mmol) trong dimetylxetamit (6ml) được khuấy mạnh ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Các dung dịch hữu cơ kết hợp được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-50% etyl axetat trong hexan), các phần cất mong muốn được làm bay hơi, được hòa tan trong etanol (5ml) và 1mol dung dịch natri hydroxit (3,0ml) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Kết tinh lại từ axit axetic-nước thu được hợp chất nêu ở đề mục (150mg, 29%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,04 (br. s., 1H), 10,12 (br. s., 1H), 7,55 (d, $J=8,84\text{Hz}$, 1H), 6,84 (dd, $J=8,84$, 3,03Hz, 1H), 6,50 (d,

$J=2,78\text{Hz}$, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,65 (t, $J=11,75\text{Hz}$, 1H), 4,13 (d, $J=5,81\text{Hz}$, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,25 (q, 2H), 1,79 (d, $J=13,14\text{Hz}$, 2H), 1,54-1,74 (m, 3H), 1,28 (q, $J=12,72\text{Hz}$, 2H), 1,10 (q, $J=12,88\text{Hz}$, 1 H).

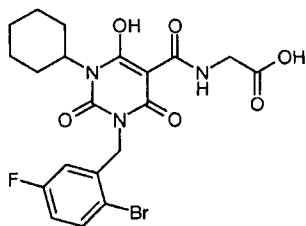
Ví dụ 124



N-[(3-{[2,4-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl}-1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glycine

Hỗn hợp của etyl *N*-[(1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glycinate (340mg, 1,0mmol), *pulv.* kali cacbonat (750mg, 5,35mmol) và 2,4-bis(trifluoromethyl)benzyl bromua (375ul, 2,0mmol) trong dimethylacetamid (6ml) được khuấy mạnh ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Các dung dịch hữu cơ kết hợp được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-50% etyl axetat trong hexan), các phần cất mong muốn được làm bay hơi, được hòa tan trong etanol (5ml) và 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (3,0ml) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Kết tinh lại từ axit axetic-nước thu được hợp chất nêu ở đề mục (180mg, 34%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,11 (br. s., 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98 (d, $J=8,59\text{Hz}$, 1H), 7,53 (d, $J=8,34\text{Hz}$, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,64 (t, $J=12,00\text{Hz}$, 1H), 4,13 (d, $J=5,56\text{Hz}$, 2H), 2,24 (q, 2H), 1,78 (d, $J=12,63\text{Hz}$, 2H), 1,52-1,73 (m, 3H), 1,28 (q, $J=13,05\text{Hz}$, 2H), 1,10 (q, 1 H).

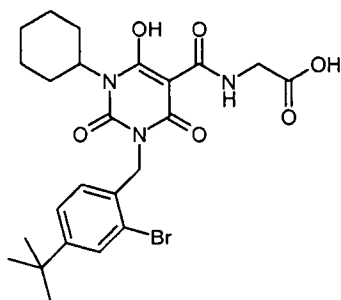
Ví dụ 125



N-({3-[(2-bromo-5-fluorophenyl)methyl]-1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glycine

Hỗn hợp của etyl *N*-[(1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxinat (340mg, 1,0mmol), *pulv.* kali cacbonat (750mg, 5,35mmol) và 2-bromo-5-flobenzyl bromua (375ul, 2,0mmol) trong dimetylaxetamit (6ml) được khuấy mạnh ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Các dung dịch hữu cơ kết hợp được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-50% etyl axetat trong hexan), các phần cất mong muốn được làm bay hơi, được hòa tan trong etanol (5ml) và 1mol dung dịch natri hydroxit (3,0ml) đã bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. Kết tinh lại từ axit axetic-nước thu được hợp chất nêu ở đề mục (160mg, 31%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13,10 (br. s., 1H), 10,10 (br. s., 1H), 7,69 (dd, *J*=8,59, 5,31Hz, 1H), 7,11 (ddd, *J*=8,53, 3,16Hz, 1H), 7,05 (dd, *J*=9,60, 2,78Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,63 (t, *J*=12,38Hz, 1H), 4,13 (d, *J*=5,81Hz, 2H), 2,24 (q, 2H), 1,79 (d, *J*=13,14Hz, 2H), 1,52-1,74 (m, *J*=27,54, 11,62Hz, 3H), 1,28 (q, *J*=12,88Hz, 2H), 1,10 (q, *J*=12,97Hz, 1 H).

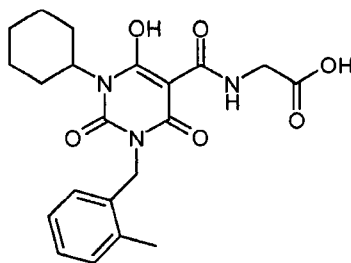
Ví dụ 126



N-[(3-{[2-bromo-4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}-1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

Hỗn hợp của etyl *N*-[(1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxinat (340mg, 1,0mmol), *pulv.* kali cacbonat (740mg, 5,35mmol) và 2-bromo-1-(bromomethyl)-4-(1,1-dimethylethyl)benzen (612mg, 2,0mmol) trong dimetylformamit (5ml) được khuấy mạnh ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Các dung dịch hữu cơ kết hợp được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-50% etyl axetat trong hexan), các phần cất mong muốn được làm bay hơi, được hòa tan trong etanol (5ml) và 1mol dung dịch natri hydroxit (1,0ml) và 6mol natri hydroxit (1,0ml) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. HPLC điều chế (50-90% axetonitril-nước-0,1% TFA) thu được hợp chất nêu ở đề mục (40mg, 7,5%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13,17 (br. s., 1H), 10,14 (br. s., 1H), 7,59 (d, *J*=1,52Hz, 1H), 7,33 (dd, *J*=8,08, 1,52Hz, 1H), 6,92 (d, *J*=8,08Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,65 (t, *J*=11,75Hz, 1H), 4,13 (d, *J*=5,56Hz, 2H), 2,25 (q, *J*=11,54Hz, 2H), 1,79 (d, *J*=12,13Hz, 2H), 1,53-1,73 (m, 3H), 1,20-1,38 (m, 11H), 1,11 (q, 1 H).

Ví dụ 127

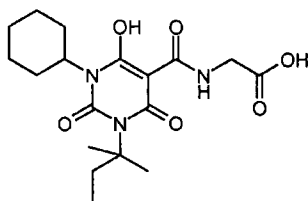


N-[(1-cyclohexyl-6-hydroxy-3-[(2-methylphenyl)methyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin

Hỗn hợp của etyl *N*-[(1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-

tetrahydro-5pyrimidinyl)carbonyl]glyxinat (340mg, 1,0mmol), *pulv.* kali cacbonat (740mg, 5,35mmol) và 2-metylbenzen (268ul, 2,0mmol) trong dimetylformamit (5ml) được khuấy mạnh ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong 1mol axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Các dung dịch hữu cơ kết hợp được rửa bằng 1mol axit clohydric và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-50% etyl axetat trong hexan), các phần cắt mong muốn được làm bay hơi, được hòa tan trong etanol (5ml) và 1mol dung dịch chứa natri hydroxit (3,0ml) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được axit hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần), dịch chiết kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric, được làm khô và làm bay hơi. HPLC điều chế (20-90% axetonitril-nước-0,1% TFA) thu được hợp chất nêu ở đề mục (12mg, 3,0%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13,11 (br. s., 1H), 10,15 (br. s., 1H), 7,00-7,29 (m, 3H), 6,89 (d, *J*=6,82Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,65 (t, *J*=12,25Hz, 1H), 4,13 (d, *J*=5,56Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (q, 2H), 1,78 (d, *J*=12,13Hz, 2H), 1,51-1,72 (m, 3H), 1,28(q, 2H), 1,10(q, 1H).

Ví dụ 128



N-{[1-xyclohexyl-3-(1,1-dimetylpropyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

128a) 1-xyclohexyl-3-(1,1-dimetylpropyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

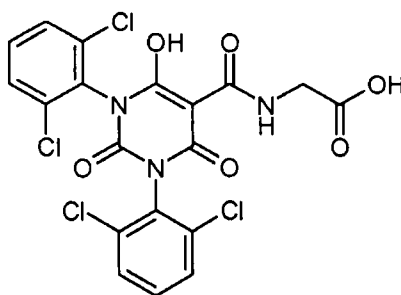
Hỗn hợp của t-amylamin (1,18ml, 10mmol) và xyclohexyl isoxyanat (1,28ml, 10mmol) trong clorofom (50ml) được khuấy qua đêm. Malonyl diclorua (1,16ml, 12mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi và được cho sắc ký nhanh (etyl

axetat 10-50% trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,9g, 68%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 4,54 (tt, $J=12,25$, 3,66Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,23 (ddd, $J=24,88$, 12,51, 3,54Hz, 2H), 2,06 (q, $J=7,58$ Hz, 2H), 1,77-1,91 (m, 2H), 1,52-1,72 (m, 9H), 1,35 (qt, $J=13,09$, 3,28, 3,16Hz, 2H), 1,22 (qt, $J=12,87$, 12,66, 3,28Hz, 1H), 0,83 (t, $J=7,45$ Hz, 3 H).

128b) *N*-{[1-xyclohexyl-3-(1,1-dimetylpropyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Hỗn hợp của 1-xyclohexyl-3-(1,1-dimetylpropyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (1,9g, 6,8mmol), diisopropyletylamin (2,35ml, 13,6mmol) và etyl isoxyanatoaxetat (915ul, 8,16mmol) trong diclometan (60ml) được khuấy trong 72 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần) và được làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (10ml), được phản ứng với 6mol natri hydroxit (5ml) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn này được kết tinh từ một lượng nhỏ axit axetic để thu được hợp chất nêu ở đề mục (960mg, 37%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,06 (br. s., 1H), 10,09 (br. s., 1H), 4,54 (t, $J=11,12$ Hz, 1H), 4,10 (d, $J=5,81$ Hz, 2H), 2,22 (qd, 1H), 2,06 (q, $J=7,33$ Hz, 2H), 1,78 (d, $J=12,38$ Hz, 2H), 1,46-1,69 (m, 9H), 1,28 (q, $J=13,05$ Hz, 2H), 1,11 (q, $J=12,88$ Hz, 1H), 0,77 (t, $J=7,45$ Hz, 3 H).

Ví dụ 129



N-{[1,3-bis(2,6-diclophenyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

129a) *N,N'*-bis(2,6-diclophenyl)ure

2,6-dicloanilin (3,47g, 21,4mmol) và carbonyldiimidazol (3,24g, 20mmol) cùng được gia nhiệt trong dimetylformamit (75ml) trong 4 giờ. Hỗn hợp này được làm mát và được chia thành etyl axetat và 1mol axit clohydric tạo ra chất rắn. Chất rắn này được thu gom, rửa bằng etyl axetat, hexan và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (940mg, 27%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8,44 (s, 2H), 7,52 (d, *J*=8,08Hz, 4H), 7,28-7,35 (m, 2 H).

129b) 1,3-bis(2,6-diclophenyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion

Hỗn hợp của *N,N'*-bis(2,6-diclophenyl)ure (850mg, 2,43mmol) và malonyl diclorua (240ul, 2,47mmol) trong clorofom (500ml) được gia nhiệt có hồi lưu trong 3 giờ. Dịch khác chứa malonyl diclorua (240ul, 2,47mmol) được bổ sung vào và được gia nhiệt tiếp trong 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc, được làm bay hơi và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (từ diclometan đến 2% metanol trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (200mg, 20%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7,66 (d, *J*=8,08Hz, 4H), 7,53 (t, *J*=8,08Hz, 2H), 4,93 (br. s, 2 H).

129c) *N*-{[1,3-bis(2,6-diclophenyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin

Hỗn hợp của 1,3-bis(2,6-diclophenyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidintrion (200mg, 0,478mmol), diisopropyletylamin (210ul, 0,96mmol) và etyl isoxyanatoaxetat (126ul, 0,574mmol) trong diclometan (50ml) được khuấy qua đêm. Phản ứng xảy ra rất chậm, vì vậy diisopropyletylamin (1,0ml, 3,4mmol) và etyl isoxyanatoaxetat (500ul, 2,6mmol) bổ sung được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt gián đoạn (3 lần, mỗi lần 20ml) trong lò phản ứng bằng vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng kết hợp này được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần) và được làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etanol (5ml), được phản ứng với 6mol natri hydroxit (5ml) và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng 1mol axit clohydric (2 lần), được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được kết tinh từ một

lượng nhỏ axit axetic để thu được hợp chất nêu ở đề mục (138mg, 55%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,25 (br. s., 1H), 10,11 (t, $J=5,68\text{Hz}$, 1H), 7,67-7,76 (m, 4H), 7,59 (dd, $J=8,84$, $7,58\text{Hz}$, 2H), 4,18 (d, $J=5,56\text{Hz}$, 2 H).

Cơ sở sinh học

Các tài liệu tham khảo dưới đây đưa ra thông tin về enzym đích, HIF prolyl hydroxylaza, và các phương pháp và vật liệu để đo sự ức chế enzym bởi các phân tử nhỏ.

M. Hirsilä, P. Koivunen, V. Günzler, K. I. Kivirikko and J. Myllyharju "Characterization of the Human Prolyl 4-Hydroxylases That Modify the Hypoxia-inducible Factor" *J. Biol. Chem.*, **2003**, 278, 30772-30780.

C. Willam, L.G. Nicholls, P. J. Ratcliffe, C. W. Pugh, P. H. Maxwell "The prolyl hydroxylase enzymes that act as oxygen sensors regulating destruction of hypoxia-inducible factor α " *Advan. Enzyme Regul.*, **2004**, 44, 75-92.

M. S. Wiesener, J. S. Jürgensen, C. Rosenberger, C. K. Scholze, J. H. Hörstrup, C. Warnecke, S. Mandriota, I. Bechmann, U. A. Frei, C. W. Pugh, P. J. Ratcliffe, S. Bachmann, P. H. Maxwell and K.-U. Eckardt "Widespread hypoxia-inducible expression of HIF-2 α in distinct cell populations of different organs" *FASEB J.*, **2003**, 17, 271-273.

S. J. Klaus, C. J. Molineaux, T. B. Neff, V. Guenzler-Pukall, I. Lansetmo Parobok, T. W. Seeley, R. C. Stephenson "Use of hypoxia-inducible factor α (HIF α) stabilizers for enhancing erythropoiesis" *PCT Int. Appl.* (**2004**), WO 2004108121 A1.

C. Warnecke, Z. Zaborowska, J. Kurreck, V. A. Erdmann, U. Frei, M. Wiesener and K.-U. Eckardt "Differentiating the functional role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and HIF-2 α (EPAS-1) by the use of RNA interference: erythropoietin is a HIF-2 α target gene in Hep3B and Kelly cells" *FASEB J.*, **2004**, 18, 1462-1464.

Đối với sự biểu hiện của EGLN3 xem:

R. K. Bruick and S. L. McKnight "A Conserved Family of Prolyl-4-Hydroxylases That Modify HIF" *Science*, **2001**, 294, 1337-1340.

Đối với sự biểu hiện của HIF2 α -CDDO xem:

a) P. Jaakkola, D. R. Mole, Y.-M. Tian, M. I. Wilson, J. Gielbert, S. J. Gaskell, A. von Kriegsheim, H. F. Hebestreit, M. Mukherji, C. J. Schofield, P. H. Maxwell, C. W. Pugh, P. J. Ratcliffe "Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau Ubiquitylation Complex by O₂-Regulated Prolyl Hydroxylation" *Science*, **2001**, 292, 468-472.

b) M. Ivan, K. Kondo, H. Yang, W. Kim, J. Valiando, M. Ohh, A. Salic, J. M. Asara, W. S. Lane, W.g. Kaelin Jr. "HIF α Targeted for VHL-Mediated Destruction by Proline Hydroxylation: Implications for O₂ Sensing" *Science*, **2001**, 292, 464-468.

Đối với sự biểu hiện của VHL, elongin b và elongin c xem:

A. Pause, S. Lee, R. A. Worrell, D. Y T. Chen, W. H. Burgess, W. M. Linehan, R. D. Klausner "The von Hippel-Lindau tumor-suppressorgene product forms a stable complex with human CUL-2, a member of the Cdc53 family of proteins" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1997**, 94, 2156-2161.

Thử nghiệm sinh học

Thử nghiệm EGLN3

Nguyên liệu:

His-MBP-EGLN3 (6HisMBPAttB1EGLN3(1-239)) đã biểu hiện trong *E. Coli* và được tinh chế từ cột ái lực amylaza. Biotin-VBC [6HisSumoCysVHL(2-213), 6HisSumoElonginB(1-118), và 6HisSumoElonginC(1-112)] và His-GB1-HIF2 α -CDDO (6HisGB1tevHIF2A(467-572)) được biểu hiện từ *E. Coli*.

Phương pháp:

HIF2 α CDDO được đánh dấu Cy5 và phức VBC đánh dấu biotin được sử dụng để xác định sự ức chế EGLN3. Sự hydroxyl hóa EGLN3 của chất nền

Cy5Codd dẫn đến sự nhận biết nó bởi biotin-VBC. Việc bổ sung Europi/streptavidin (Eu/SA) chelat dẫn đến trạng thái gần với Eu từ Cy5 trong sản phẩm, cho phép phát hiện nhờ sự truyền năng lượng. Tỷ lệ của Cy5 với sự phát ra Eu (tỷ lệ LANCE) là giá trị ghi lại cuối cùng dưới dạng thông số đã được chuẩn hóa mà có sự dao động nhỏ hơn nhiều so với sự phát ra của riêng Cy5.

Sau đó, 50nl chất ức chế trong DMSO (hoặc mẫu đối chứng DMSO) đã được dán nhãn trong khay Coming NBS có 384 giếng thể tích thấp, tiếp đó được bổ sung 2,5μl enzym [50ml dung dịch đệm (50mM HEPES/50mM KCl) + 1ml của 10mg/mL BSA trong dung dịch đệm + 6,25μl của dung dịch nước chứa 10mg/ml FeCl₂ + 100μl của dung dịch nước chứa axit ascorbic 200mM + 15,63μl, EGLN3] hoặc mẫu đối chứng [50ml dung dịch đệm + 1ml của 10mg/mL BSA trong dung dịch đệm + 6,25μl dung dịch nước chứa 10mg/ml FeCl₂ + 100μl của dung dịch nước chứa axit ascorbic 200mM]. Sau đó ủ 3 phút, 2,5μl chất nền [50ml dung dịch đệm + 68,6μl biotin-VBC + 70,4μl Eu (với nguyên liệu 710 ug/ml) + 91,6μl Cy5Codd + 50μl của dung dịch nước chứa axit 2-oxoglutaric 20mM + CHAPS 0,3mM] được bổ sung và được ủ trong 30 phút. Khay này được đưa vào trong PerkinElmer Viewlux để chụp ảnh. Đối với thử nghiệm đáp ứng liều, dữ liệu đã chuẩn hóa được xử lý bởi ABASE/XC50, sử dụng phương trình $y = a + (b-a)/(1+(10^x/10^c)^d)$, trong đó a là % hoạt tính nhỏ nhất, b là % hoạt tính lớn nhất, c là pIC₅₀ và d là hệ số góc Hill.

Tất cả các hợp chất được minh họa ở đây (các Ví dụ 1 đến 129) đã chứng minh hoạt tính ức chế EGLN3 *in vitro* trong thử nghiệm này và có IC₅₀ nằm trong khoảng từ 0,8nanomol đến 20micromol. Khoảng giá trị này là dữ liệu đã được tập hợp lại ở tại thời điểm nộp đơn. Thử nghiệm sau có thể biểu hiện sự biến đổi về dữ liệu IC₅₀ do sự thay đổi về các chất phản ứng, điều kiện và sự thay đổi về phương pháp được sử dụng từ các thử nghiệm thu được nêu trên. Vì vậy, các giá trị này chỉ nhằm để minh họa chứ không phải là các giá trị tuyệt đối. Do protein Epo được tạo ra bởi dòng tế bào Hep3B nhờ sử dụng phương pháp ELISA

Các tế bào Hep3B đã thu được từ bộ sưu tập môi trường kiểu Mỹ (ATCC-American Type Culture Collection) được cấy giống ở 2×10^4 tế bào/giếng trong môi trường Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) + 10% FBS trong khay có 96 giếng. Tế bào được ủ ở $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ /độ ẩm 90% (điều kiện ủ môi trường nuôi cấy tế bào chuẩn). Sau khi để qua đêm, môi trường được loại bỏ và được thay thế bằng DMEM không huyết thanh chứa hợp chất thử nghiệm hoặc mẫu đối chứng âm tính DMSO. Sau 48 giờ ủ, môi trường nuôi cấy tế bào được thu gom và được phân tích bằng ELISA để định lượng protein Epo.

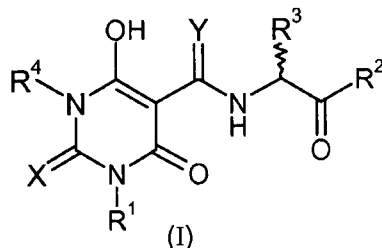
Trong số các hợp chất lấy làm ví dụ được thử nghiệm theo ngày, trừ các Ví dụ 8, 9, 31, 35, 39, 88, 91, 93 và 94, đã chứng minh rằng EC_{50} trong thử nghiệm Hep3B ELISA có giá trị nằm trong khoảng từ 0,4micromol đến 100micromol nhờ sử dụng chất phản ứng và các điều kiện đã được chỉ ra trên đây. Các ví dụ 8, 9, 31, 35, 39, 88, 91, 93 và 94, đã chứng minh EC_{50} trong thử nghiệm Hep3B ELISA có giá trị lớn hơn 100micromol, nồng độ lớn nhất được thử nghiệm. Khoảng giá trị này là dữ liệu đã được kết hợp ở tại thời điểm nộp đơn. Thử nghiệm sau đó có thể biểu hiện sự thay đổi về dữ liệu EC_{50} do sự thay đổi về các chất phản ứng, điều kiện và sự thay đổi về phương pháp được sử dụng từ các thử nghiệm thu được nêu trên. Vì vậy, các giá trị này chỉ nhằm mục đích minh họa chứ không phải là các giá trị tuyệt đối.

Các hợp chất này là hữu ích để điều trị bệnh như đã được xác định ở trên và không thấy có các tác dụng mà không chấp nhận được hoặc không thích hợp khi sử dụng hợp chất này theo phác đồ điều trị cho phép.

Các ví dụ và thử nghiệm nêu trên được đưa ra để minh họa sáng chế, sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ và thử nghiệm này. Phạm vi của sáng chế được xác định bởi phần yêu cầu bảo hộ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

mỗi R^1 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $-NR^5R^6$, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl- C_1 - C_{10} alkyl, C_5 - C_8 xycloalkenyl, C_5 - C_8 xycloalkenyl- C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_8 heteroxycloalkyl, C_3 - C_8 heteroxycloalkyl- C_1 - C_{10} alkyl, aryl, aryl- C_1 - C_{10} alkyl, heteroaryl và heteroaryl- C_1 - C_{10} alkyl;

R^2 là $-NR^7R^8$ hoặc $-OR^9$;

R^3 là H hoặc C_1 - C_4 alkyl;

trong đó mỗi R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl- C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_8 heteroxycloalkyl, C_3 - C_8 heteroxycloalkyl- C_1 - C_{10} alkyl, aryl, aryl- C_1 - C_{10} alkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_1 - C_{10} alkyl, $-C(O)C_1$ - C_4 alkyl, $-C(O)C_3$ - C_6 xycloalkyl, $-C(O)C_3$ - C_6 heteroxycloalkyl, $-C(O)$ aryl, $-C(O)$ heteroaryl và $-S(O)_2C_1$ - C_4 alkyl, hoặc, khi R^5 và R^6 được liên kết với cùng một nitơ, R^5 và R^6 cùng với nitơ mà chúng liên kết tạo ra vòng bão hòa có 5 hoặc 6 hoặc 7 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại khác được chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh,

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_3 - C_8 heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl, và

R^9 là H hoặc cation, hoặc C_1 - C_{10} alkyl không được thế hoặc được thế bằng

một hoặc nhiều phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₃-C₆xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl;

X là O hoặc S; và

Y là O hoặc S;

trong đó bất kỳ cacbon hoặc nguyên tử khác loại nào của R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thể độc lập được chọn từ C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, halogen, -OR¹⁰, -NR⁵R⁶, oxo, xyno, nitro, -C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)R¹⁰, -N(R⁵)C(O)OR¹⁰, -OC(O)NR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)NR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶, -N(R⁵)SO₂R¹⁰, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, C₃-C₆xycloalkyl, C₃-C₆heteroxycloalkyl, aryl, C₁-C₆alkyl-aryl, heteroaryl và C₁-C₆alkyl-heteroaryl, trong đó R⁵ và R⁶ là giống như đã được xác định ở trên và R¹⁰ được chọn từ hydro, C₁-C₁₀alkyl, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, -C(O)C₁-C₄alkyl, -C(O)aryl, -C(O)heteroaryl, -C(O)C₃-C₆xycloalkyl, -C(O)C₃-C₆heteroxycloalkyl, -S(O)₂C₁-C₄alkyl, C₃-C₈xycloalkyl, C₃-C₈heteroxycloalkyl, C₆-C₁₄aryl, aryl-C₁-C₁₀alkyl, heteroaryl và heteroaryl-C₁-C₁₀alkyl; hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

X là O;

Y là O;

mỗi R¹ và R⁴ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁-C₁₀alkyl, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, C₃-C₈xycloalkyl, C₃-C₈xycloalkyl-C₁-C₁₀alkyl, C₅-C₈xycloalkenyl, C₅-C₈xycloalkenyl-C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₈heteroxycloalkyl, C₃-C₈heteroxycloalkyl-C₁-C₁₀alkyl, aryl, aryl-C₁-C₁₀alkyl, heteroaryl và heteroaryl-C₁-C₁₀alkyl;

R² là -NR⁷R⁸ hoặc -OR⁹;

R³ là H hoặc C₁-C₄alkyl;

trong đó mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_3 - C_8 heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl, và

R^9 là H hoặc cation, hoặc C_1 - C_{10} alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_3 - C_6 xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl;

trong đó cacbon hoặc nguyên tử khác loại bất kỳ của R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, halogen, $-OR^{10}$, $-NR^5R^6$, oxo, xyano, nitro, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-N(R^5)C(O)R^{10}$, $-N(R^5)C(O)OR^{10}$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, $-SO_2NR^5R^6$, $-N(R^5)SO_2R^{10}$, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_3 - C_6 heteroxycloalkyl, aryl, C_1 - C_6 alkyl-aryl, heteroaryl và C_1 - C_6 alkyl-heteroaryl, trong đó R^5 và R^6 như đã xác định ở điểm 1 và R^{10} được chọn từ hydro, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, $-C(O)C_1$ - C_4 alkyl, $-C(O)$ aryl, $-C(O)$ heteroaryl, $-C(O)C_3$ - C_6 xycloalkyl, $-C(O)C_3$ - C_6 heteroxycloalkyl, $-S(O)_2C_1$ - C_4 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_3 - C_8 heteroxycloalkyl, C_6 - C_{14} aryl, aryl- C_1 - C_{10} alkyl, heteroaryl và heteroaryl- C_1 - C_{10} alkyl;

hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

X là O;

Y là O;

mỗi R^1 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl- C_1 - C_{10} alkyl, C_5 - C_8 xycloalkenyl, C_5 - C_8 xycloalkenyl- C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_8 heteroxycloalkyl, C_3 - C_8 heteroxycloalkyl- C_1 - C_{10} alkyl, aryl, aryl- C_1 - C_{10} alkyl, heteroaryl và heteroaryl- C_1 - C_{10} alkyl;

R^2 là $-OR^9$;

R^3 là H hoặc C_1 - C_4 alkyl;

R^9 là H hoặc cation, hoặc C_1 - C_{10} alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm C_3 - C_6 xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl;

trong đó cacbon hoặc nguyên tử khác loại bất kỳ của R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^9 không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, halogen, $-OR^{10}$, $-NR^5R^6$, oxo, xyano, nitro, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-N(R^5)C(O)R^{10}$, $-N(R^5)C(O)OR^{10}$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, $-SO_2NR^5R^6$, $-N(R^5)SO_2R^{10}$, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_3 - C_6 heteroxycloalkyl, aryl, C_1 - C_6 alkyl-aryl, heteroaryl và C_1 - C_6 alkyl-heteroaryl, trong đó R^5 và R^6 là giống như được xác định ở điểm 1 và R^{10} được chọn từ hydro, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, $-C(O)C_1$ - C_4 alkyl, $-C(O)$ aryl, $-C(O)$ heteroaryl, $-C(O)C_3$ - C_6 xycloalkyl, $-C(O)C_3$ - C_6 heteroxycloalkyl, $-S(O)_2C_1$ - C_4 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_3 - C_8 heteroxycloalkyl, C_6 - C_{14} aryl, aryl- C_1 - C_{10} alkyl, heteroaryl và heteroaryl- C_1 - C_{10} alkyl;

hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

X là O;

Y là O;

mỗi R^1 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl- C_1 - C_{10} alkyl, C_5 - C_8 xycloalkenyl, C_5 - C_8 xycloalkenyl- C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_8 heteroxycloalkyl, C_3 - C_8 heteroxycloalkyl- C_1 - C_{10} alkyl, aryl, aryl- C_1 - C_{10} alkyl, heteroaryl và heteroaryl- C_1 - C_{10} alkyl;

R^2 là $-OR^9$;

R^3 là H;

R^9 là H hoặc cation;

trong đó cacbon hoặc nguyên tử khác loại bất kỳ của R^1 , R^2 , R^3 , R^4 không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, halogen, $-OR^{10}$, $-NR^5R^6$, oxo, xyano, nitro, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-N(R^5)C(O)R^{10}$, $-N(R^5)C(O)OR^{10}$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, $-SO_2NR^5R^6$, $-N(R^5)SO_2R^{10}$, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_3 - C_6 heteroxycloalkyl, aryl, C_1 - C_6 alkyl-aryl, heteroaryl và C_1 - C_6 alkyl-heteroaryl, trong đó R^5 và R^6 là giống như được xác định ở điểm 1 và R^{10} được chọn từ hydro, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, $-C(O)C_1$ - C_4 alkyl, $-C(O)$ aryl, $-C(O)$ heteroaryl, $-C(O)C_3$ - C_6 xycloalkyl, $-C(O)C_3$ - C_6 heteroxycloalkyl, $-S(O)_2C_1$ - C_4 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_3 - C_8 heteroxycloalkyl, C_6 - C_{14} aryl, aryl- C_1 - C_{10} alkyl, heteroaryl và heteroaryl- C_1 - C_{10} alkyl;

hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng.

5. Hợp chất theo điểm 1, hợp chất này được chọn từ:

N-{[1-(4-clophenyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[1-{[2,4-bis(metyloxy)phenyl]metyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[1-(4-clophenyl)-6-hydroxy-4-oxo-3-(phenylmetyl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-({6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-1-phenyl-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin; và

N-[(1-(1,1-dimethylethyl)-3-{[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

hoặc muối hoặc solvat được dùng của chúng.

6. Hợp chất theo điểm 1, hợp chất này được chọn từ:

N-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1-(2-pyridinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[6-hydroxy-1-(2-nitrophenyl)-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[1-cyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[1-[(3-cyanophenyl)methyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-[(6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-{[1-[(3,4-dichlorophenyl)methyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[6-hydroxy-1-{[3-(methoxy)phenyl]methyl}-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[1-[(2,6-dichlorophenyl)methyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[6-hydroxy-1-methyl-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[1-cyclohexyl-3-(2-cyclopropylethyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[1-hexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{{[1-ethyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{{[6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{{[1-butyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{{[6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(2-phenyletyl)-3-(phenylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{{[3-{{[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}}-6-hydroxy-1-(1-metyletyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{{[1-xyclohexyl-3-{{[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{{[6-hydroxy-1,3-bis(1-metyletyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{{[3-{{(2-bromophenyl)metyl}}-1-(1,1-dimetyletyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{{[1-(2,6-diclophenyl)-3-{{[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{{[1-(2,4-diclophenyl)-3-{{[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl }glyxin;

N-{{[1-(2-bromophenyl)-3-{{[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{{[1-(2-biphenyl)-3-{{[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{{[6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(phenylmetyl)-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{{[3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-

1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl}glyxin;

N-{[3-{[4-(1,1-dimethyletyl)phenyl]methyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(2-thienyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl}glyxin;

N-({1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-[3-(4-morpholinyl)propyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[3-{[4-(1,1-dimethyletyl)phenyl]methyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(3-pyridinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl}glyxin;

N-({1-xyclohexyl-3-[(2-flophenyl)methyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-({3-[(2-clophenyl)methyl]-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-({1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-[(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphtalenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-({1-xyclohexyl-3-[(2,4-dimethylphenyl)methyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-({1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-[(2,4,6-triflophenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-[(1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-{[4-(1-methyletyl)phenyl]methyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-({1-xyclohexyl-3-[(2-etylphenyl)methyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-({1-xyclohexyl-3-[(4-etylphenyl)methyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-({1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-[(2,4,6-trimethylphenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[1-xyclohexyl-3-(2-xyclohexyletyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-

tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl} glyxin;

N-[(3-{[3,5-bis(metyloxy)phenyl]metyl}-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-{[1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-(2-naphtalenylmetyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl} glyxin;

N-({1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-[(4-metylphenyl)metyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[3-(4-biphenylmetyl)-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl} glyxin;

N-[(3-{[4-(1,3-benzoxazol-2-yl)phenyl]metyl}-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-({3-[2-(4-biphenyl)-2-oxoetyl]-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-[(1,3-bis{[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-{[1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-(4-metylxcyclohexyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl} glyxin;

N-({1-xyclohexyl-3-[4-(1,1-dimetyletyl)xcyclohexyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-[(1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-({1-xyclohexyl-3-[4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[1-xyclohexyl-3-(xcyclohexylmetyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl} glyxin;

N-[(3-xycloheptyl-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-[(3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-({1-[(1R,2R,4S)-bixyclo[2.2.1]hept-2-yl]-3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-(3-metylxyclohexyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-[(3-xyclohexyl-1-xyclopropyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-[(1-xyclobutyl-3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-[(3-xyclohexyl-1-xyclopentyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-{[6-hydroxy-1,3-bis(3-metylbutyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-[(6-hydroxy-1,3-bis{[2-(metyloxy)phenyl]metyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-({1,3-bis[(2-clophenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-[(1,3-dihexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-{[1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-(2-metylxyclohexyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-(2-naphtalenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-[(1-xyclohexyl-3-hexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-[(1,3-dixycloheptyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-

pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-[(1,3-dioxycyclopentyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-{[1-xyclohexyl-3-(2,3-dimethylxyclohexyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

axit 4-[5-{[(carboxymethyl)amino]carbonyl}-3-xyclohexyl-4-hydroxy-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyrimidinyl]xyclohexancarboxylic;

N-{[1-xyclohexyl-3-(4-ethylxyclohexyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

axit *cis*-4-[3-xyclohexyl-5-({[2-(etyloxy)-2-oxoethyl]amino}carbonyl)-4-hydroxy-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyrimidinyl]xyclohexancarboxylic;

N-{[1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-(1-methylxyclohexyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

axit 3-[5-{[(carboxymethyl)amino]carbonyl}-3-xyclohexyl-4-hydroxy-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyrimidinyl]xyclohexancarboxylic;

N-{[1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-[(1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-{2-[4-(metyloxy)phenyl]-2-oxoethyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-({1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-[2-(4-metylphenyl)-2-oxoethyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[1-xyclohexyl-3-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-({1-xyclohexyl-3-[2-(4-flophenyl)-2-oxoethyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-({3-[2-(4-xyanophenyl)-2-oxoethyl]-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-({3-[2-(1-benzofuran-2-yl)-2-oxoethyl]-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[3-xyclohexyl-6-hydroxy-1-(1-naphtalenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[3-xyclohexyl-1-(4,4-dimetylxyclohexyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-({1-xyclohexyl-3-[(2,3-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

Etyl N-[(1,3-dixyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonothioyl]glyxinat;

N-[(1,3-dixyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonothioyl]glyxin;

axit 6-[5-{[(carboxymethyl)amino]carbonyl}-3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3,4-dihydro-1(2*H*)-pyrimidinyl]hexanoic;

axit 6-[5-{[(carboxymethyl)amino]carbonothioyl}-3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3,4-dihydro-1(2*H*)-pyrimidinyl] hexanoic;

N-({1-xyclohexyl-3-[(3,4-diclophenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-[(1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-({3-xyclohexyl-6-hydroxy-1-[*trans*-4-(metyloxy)xyclohexyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-({1-[1,1'-bi(xyclohexyl)-4-yl]-3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[6-hydroxy-2,4-dioxo-1,3-bis(1-propylbutyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-({3-(2-xyclopropyletyl)-6-hydroxy-1-[3-(metyloxy)phenyl]-2,4-dioxo-

1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(4-phenylxyclohexyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-({1-xyclohexyl-3-[(3,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-({3-(2-xyclopropyletyl)-6-hydroxy-1-[4-(metyloxy)phenyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[3-(2-xyclopropyletyl)-6-hydroxy-1-(3-nitrophenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-({3-(2-xyclopropyletyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-[4-(2-thienyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[1,3-bis(1-etylpropyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-[(6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-[(1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-3-{[4-(triflometyl)phenyl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-[(1,3-dibutyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-({[1,3-bis(2-xyclopropyletyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-({[6-hydroxy-1,3-bis(2-metylpropyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-({3-(2-xyclopropyletyl)-6-hydroxy-1-[3-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-({3-(2-xyclopropyletyl)-6-hydroxy-1-[4-(2-metyl-1,3-thiazol-4-yl)phenyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(4-piperidiny)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-({3-(2-xyclopropyletyl)-1-[4-(2-furanyl)phenyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[1,3-bis(1,1-dimetylpropyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(3-piperidiny)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1-(1-{{[(phenylmetyl)oxy]carbonyl}-3-piperidiny)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-{[1-(1-axetyl-3-piperidiny)-3-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

N-[(1-xyclohexyl-3-{{[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-({3-[(2-bromophenyl)metyl]-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl }carbonyl)glyxin;

N-({1-xyclohexyl-3-[(2,6-diclophenyl)metyl]-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-[(3-{{[2-bromo-5-(metyloxy)phenyl]metyl}-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-[(3-{{[2,4-bis(triflometyl)phenyl]metyl}-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

N-({3-[(2-bromo-5-flophenyl)metyl]-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-[(3-{{[2-bromo-4-(1,1-dimetyletyl)phenyl]metyl}-1-xyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin;

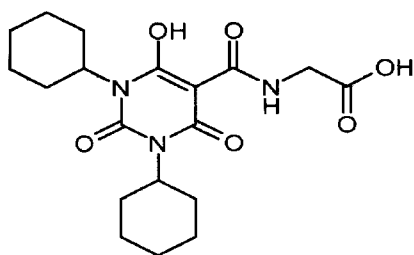
N-({1-xyclohexyl-6-hydroxy-3-[(2-metylphenyl)metyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl}carbonyl)glyxin;

N-{[1-xyclohexyl-3-(1,1-dimetylpropyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin; và

N-{[1,3-bis(2,6-diclophenyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonyl}glyxin;

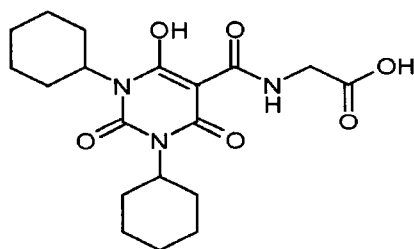
hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng.

7. N-[(1,3-dixyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin có công thức



hoặc muối được dụng của nó.

8. N-[(1,3-dixyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glyxin có công thức



9. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.

10. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 7 hoặc muối được dụng của nó và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.

11. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 8 và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.