

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

(21) **PI 0713446-0 A2**

(22) Data de Depósito: 22/06/2007
(43) Data da Publicação: 06/03/2012
(RPI 2148)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/47
A61K 31/495
C07D 487/08

(54) **Título:** INIBIDORES PROLILÁ HIDROXILASE

(30) **Prioridade Unionista:** 23/06/2006 US 60/805.602

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

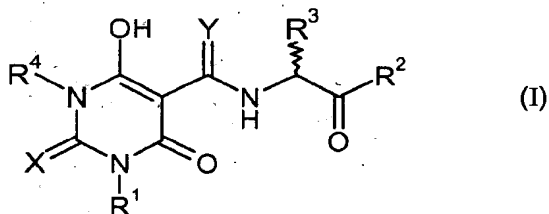
(72) **Inventor(es):** Antony N. Shaw, Duke M. Fitch, Jian Jin,
Kenneth Wiggall, Kevin J. Duffy, Ronggang Liu

(74) **Procurador(es):** Ricardo Pinho

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007071854 de
22/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/150011 de
27/12/2007

(57) **Resumo:** INIBIDORES PROLILÁ HIDROXILASE A invenção aqui descrita refere-se a determinadas derivados de glicina pirimidinotriônica N-substituída de fórmula I, I as quais são antagonistas de hidroxilases prolilá HIF e são úteis para tratamento de doenças que se beneficiam da inibição destas enzimas, sendo a anemia um exemplo.



"INIBIDORES PROLILAS HIDROXILASE"

Campo da Invenção

A invenção refere-se a determinados derivados glicina heteroaromática N-sustituída que são inibidores de hidroxilases prolila HIF, e assim tendo uso no tratamento de doenças que se beneficiam de inibidores desta enzima, sendo a anemia um exemplo.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A anemia ocorre quando há uma diminuição ou alguma anormalidade nas glóbulos vermelhos do sangue, que conduz a reduzidos níveis de oxigênio no sangue. A anemia ocorre com frequência em pacientes, particularmente aqueles submetidos a quimioterapias. A anemia é vista com frequência na população mais idosa, pacientes com doença renal, e em uma variedade de condições associadas com doença crônica.

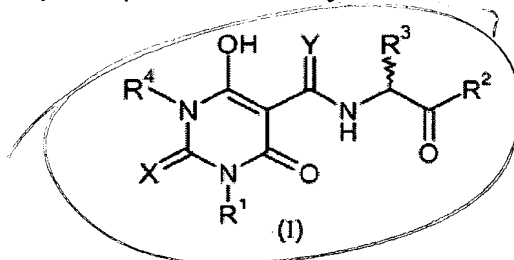
Com frequência, a causa da anemia é a produção reduzida de eritropoietina (Epo) resultante na prevenção de eritropoiesis (maturação de glóbulos vermelhos). A produção de Epo pode ser aumentada pela inibição de hidroxilases prolila que regula o fator inducível de hipoxia (HIF).

Uma estratégia para aumentar a produção de eritropoietina (Epo) é estabilizar e assim aumentar a atividade transcricional do HIF, as sub-unidades HIF (HIF-1 α , HIF-2 α , e HIF3- α) são rapidamente degradadas por proteossoma sob condições normoxicas sobre hidroxilação de resíduos de prolina por hidroxilases prolila (EGLN1, 2,3). A hidroxilação prolina permite a interação com a proteína de Von Hippel Lindau, um componente de um ligase ubiquitina E3. Isto conduz a ubiquitinação de HIF- α e subsequente degradação. Sob condições hipoxicas, a atividade inibitória da hidroxilases prolila é suprimida. As sub-unidades HIF- α ficam entretanto estabilizadas, e os genes HIF-responsivos, incluindo Epo, são transcritos. Desta forma a hidroxilases prolila resulta em aumentados níveis de HIF- α e desta forma aumenta a produção de Epo.

Os compostos da presente invenção proporcionam um meio para inibir estas hidroxilases, aumentando a produção de Epo, e daí tratando a anemia. Isquemia, infarto do miocárdio, derrame cerebral e citoproteção podem também se beneficiar pela administração deste compostos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

No primeiro exemplo, a presente invenção refere-se a um composto de fórmula (I):



R¹ e 4 são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hi-

drogênio, -NR⁵R⁶, C₁-C₁₀alquila, C—C₂. R<1> and R<4> , C₂-Ci₀alkynyl, C₃-C₈cycloalkyl, C₃-C₈cycloalkyl-Ci_Ci₀alkyl, C₅-C₈cycloalkenyl, C₅-C₈cycloalkenyl-Ci_Cioalkyl, C₃-C₈heterocycloalkyl, C₃-C₈heterocycloalkyl-Ci_Ci₀alkyl, aryl, aryl-Ci_Ci₀alkyl, heteroaryl and heteroaryl-Ci_Ci₀alkyl; R<2> is -NR<7>R<8> or -OR<9>; R<3> is H or Ci_C₄alkyl.

5 R₃ é H ou C₁-Calquila;

onde R₅ e R₆ são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, where R<5> and R<6> are each independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogenio, Ci-Cioalquila, C₃-C₈cilcoalquila, C₃-C₈cicloalquila-Ci_Ci₀alquila, C₃-C₈heterocicloalquila, C₃-C₈heterocicloalquila-Ci_Cioalquila, arila, arila-Ci_Cioalquila, heteroarila, heteroarila-Ci.Cioalquila, -C(O)C₁C₄alquila, -C(O)C₃-C₆cicloalquila, -C(O)C₃-C₆heterocicloalquila, -C(O)arila, -C(O)heteroarila e -S(O)₂CrC₄alquila, quando R₅ e R₆ são anexados ao mesmo nitrogênio, R₅ e R₆ tomados juntos com o nitrogênio para o qual eles estão anexados formam um anel saturado -5,-6, -7membrado opcionalmente contendo um outro heteroátomo selecionado de oxigênio, nitrogênio ou enxofre.

15 R₇ e R₈ são cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, C₁-C₁₀alquila, C₂-C₁₀alquenila, C₂-C₁₀alquinila, C₃-C₈cilcoalquila, C₃-C₈heterocicloalquila, arila e heteroarila, e

R₉ é H ou um cátion, ou C₁-C₁₀alquila que é insubstituída ou substituída com um ou mais substituintes, adequadamente de 1 a 6 substituintes, adequadamente de 1 a 3 substituintes, independentemente selecionados do grupo consistindo de C₃-C-cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila; X é O ou S; e

Y é O ou S;

onde qualquer carbono ou heteroátomo de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ é insubstituída ou, onde possível, é insubstituída com um ou mais substituintes, adequadamente de 1 a 6 substituintes, adequadamente de 1 a 3 substituintes, independentemente selecionados do Ci-C[β]alquil, Ci-C₆haloalquil, halogenio, -OR<10>, -NR<5>R<6>, oxo, ciano, nitro, -C(O)R<10>, -C(O)OR<10>, -SR<10>, -S(O)R<10>, -S(O)₂R<10>, -NR<5>R<6>, -CONR<5>R<6>, -N(R<5>)C(O)R<10>, -N(R<5>)C(O)OR<10>, -OC(O)NR<5>R<6>, -N(R<5>)C(O)NR<5>R<6>, -SO₂NR<5>R<6>, -N(R<5>)SO₂R<10>, C₂-C₁₀alquenil, C₂-Ci₀alquinil, C₃-C₆ciclolaquil, C₃-C₆heterocicloalquil, aril, Ci-C₆alquil-aril, heteroaril e Ci-C₆alquil- heteroaril em que R<5> e R<6> são os mesmos conforme definidos acima e R<10> é selecionado de hidrogen, Ci_Ci₀alkquila, C₂-Ci₀alquenila, C₂-Ci₀alquinila, -C(O)Ci-C₄alquila, -C(O)arila, -C(O)heteroarila, -C(O)C₃-C₆cicloalquila, -C(O)C₃-C₆heterocicloalquila, -S(O)₂Cr C₄alquila, C₃-C₈cicloalquila, C₃-C₈heterocicloalquila, C₆-Ci₄arila, arila-Ci_Ci₀alquila, heteroarila e heteroarila-Ci_Cioalquila; e um solvato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em um segundo aspecto da presente invenção, é proporcionado um composto de

fórmula (I) e/ou um solvato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso em uma terapia para um mamífero incluindo a terapia humana, por exemplo o tratamento de anemia. Um exemplo do alcance desta terapia é aquela em que o processo de tratamento de anemia que é efetivado pelo aumento da produção de Eritropoietina (Epo) pela inibição de hidroxilases prolila HIF compreende a administração de um composto de formula (I) e/ou um solvato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a um paciente em necessitando do mesmo, puro ou misturado com um excipiente ou excipientes farmaceuticamente aceitável, em uma quantidade suficiente para aumentar a produção de Epo.

Em um terceiro aspecto da presente invenção, é proporcionado uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), e/ou um solvato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um ou mais dos veículos, diluentes e excipientes farmaceuticamente aceitável.

Em um quarto aspecto, é proporcionado o uso de um composto de fórmula (I) e/ou um solvato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na preparação de uma medicamento para uso no trataento de um distúrbio mediado por inibição de hidroxilases prolila HIF, tal como uma anemia, que pode ser tratada por inibir hidroxilases prolila HIF.

Em um quinto aspecto, é proporcionado processo de co-administração para os presentemente inventados compostos de formula (I) com adicionais ingredientes ativos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Para evitar duvidas, exceto que de outra forma indicado, o termo “substituído” significa substituído por um ou mais grupos definidos. No caso onde grupos possam ser selecionados de um numero de grupos alternativos os grupos selecionados podem ser os mesmos ou diferentes.

O termo “independentemente” significa que onde mais que um substituinte é selecionado de um numero de possíveis substituintes, aqueles substituintes poder ser o mesmo ou diferente.

Uma “quantidade eficaz” significa que a porção de um fármaco ou agente farmacêutico que elicitará a resposta medica ou biológica de um tecido, de um sistema, um animal ou ser humano que está sendo procurado, por exemplo, por uma pesquisador ou um clinico. Adicionalmente, o termo “quantidade terapeuticamente eficaz” significa qualquer porção que, como comparado a um elemento correspondente que não tenha recebido a referida quantidade, resulta em tratamento aperfeiçoado, cura, prevenção, ou melhoriação de uma doença ou mal, distúrbio, ou efeito lateral, ou uma diminuição na taxa de avanço do mal ou distúrbio. O termo também inclui dentro do âmbito eficácia para aumentar a função fisiológica normal.

Conforme aqui usado o termo “alquila” refere-se a uma cadeia reta ou ramificada de hidrocarbono radical tendo o número especificado de átomos de carbono, assim por exemplo, conforme aqui usado, os termos “C1-C4alquila” e “C1-C10alquila” refere-se a um grupo

alquila tendo pelo menos 1 e acima de 4 a 10 átomos de carbono respectivamente. Exemplos de tais grupos alquila de cadeia reta ou ramificada útil na presente invenção incluem, porém não se limitam a, metila, etila, n-propila, isopropila, isobutila, n-butila, t-butila, n-pentila, isopentila, n-hexila, n-heptila, n-octila, n-nonila, e n-decila e análogos ramificados dos 5 últimos alcanos.

Quando o termo “alquenila” (ou “alquenileno”) é usado ele refere-se a cadeias retas ou ramificadas de hidrocarbono contendo o número específico de átomos de carbono e pelo menos 1 e acima de 5 de ligações dupla de carbono-carbono. Exemplos incluem etenila (ou etenileno) e propeila (ou propenileno).

Quando o termo “alquinila” (ou “alquinileno”) é usado ele refere-se a cadeias retas ou ramificadas de hidrocarbono contendo o especificado número de átomos de carbono e pelo menos de 1 a acima de 5 ligações triplas de carbono-carbono. Exemplos incluem etinila (ou “etinileno) e propinila (ou propenileno).

“Haloalquila” refere-se a um grupo alquila grupo que é substituído com um ou mais halo substituintes, adequadamente de 1 a 6 substituintes. Haloalquila inclui trifluormetila.

Quando “cicloalquila” é usado ele refere-se a um anel hidrocarbono, cíclico, saturado e não aromático contendo o número especificado de átomos de carbono. Assim, por exemplo, o termo “C3-C8cicloalquila” refere-se a um anel de hidrocarbono cíclico não aromático tendo de três a oito átomos de carbono.

Exemplarmente, grupos “C3-C8cicloalquila” úteis na presente invenção incluem, porém não se limitam a, ciclopropila, ciclobutila, ciclohexila, cicloheptila e ciclooctila.

O termo “C5-C8cicloalquenila” refere-se a um anel carboxicíclico monocíclico não aromático tendo o número especificado de átomos de carbono e acima de 3 ligações duplas de carbono-carbono.

“Cicloalquenila” inclui a título de exemplo ciclopentenila e ciclohexenila.

Onde “C3-C8heterocicloalquila” é usado, significa um anel heterocíclico não aromático contendo um número especificado de átomos de anéis sendo, saturado ou tendo um mais graus de insaturação e contendo um ou mais substituições de heteroátomos independentemente selecionado de O, S, e N,. Tal como um anel pode ser opcionalmente fundido a um ou outro mais anel(is) heterocíclicos ou anel(is) cicloalquílicos. Exemplos de porções “heterocíclicas” incluem, porém não se limitam a aziridina, tiirana, oxirana, azetidina, oxetana, teitana, tetrahidrofurano, pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidina, piperazina, 2,4-piperazinodiona, pirrolidina, imidazolina, pirazolidina, morfolina, tiomorfolina, tetrahidrotiopirana, tetrahidrotiofeno, e outro análogos.

“Arla” refere-se a grupos fundidos ou não fundidos policarbocíclico e monocíclico opcionalmente substituído tendo de 6 a 14 átomos de carbono e tendo pelo menos um anel aromático que conforma com a regra de Hückel. Exemplos de grupos arila são fenil, bifenil,

naftil, antracenil, fenanterenila e outros análogos.

“Heteroarila” significa sistemas de anel policarbocíclico fundido e anel monocíclico aromático opcionalmente substituído em que pelo menos um anel conforma-se com a Regra de Huckle, tem um número especificado de átomos de anéis, e cujo anel contém pelo menos um heteroátomo independentemente selecionado de N, O e S. Exemplos de grupos “heteroarila” incluem furanila, tiofenila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, oxo-piridila, tiadiazolila, isotiazolila, piridinila, piridazinila, pirazinila, pirimidinila, quinolinila, isoquinolinila, benzofuranila, benzotiofenila, indolila e indazolila.

O termo “opcionalmente” significa que o evento subsequente descrito pode ou não ocorrer, e inclui ambos os eventos, que ocorrem, e eventos que não ocorrem.

O termo “solvato” refere-se a um complexo de variáveis estequiométricas formadas por um soluto e um solvente. Tais solventes para o propósito da presente invenção podem não interferir com a atividade biológica do soluto. Exemplos de solventes adequados incluem, porém não limitados a, água, metanol, etanol, e ácido acético. Preferivelmente, o solvente usado é solvente aceitável. Exemplos de solventes farmacologicamente adequados incluem, sem limitação, água, etanol, e ácido acético. Mais preferivelmente o solvente usado é água.

Aqui, o termo “sais farmacologicamente aceitáveis” refere-se a sais que retêm a atividade biológica desejada do composto e exibem efeitos toxicológicos minimamente desejados. Estes sais farmacologicamente aceitáveis podem ser preparados *in situ* durante a isolamento e purificação final do composto, por reação separada do composto purificado em sua forma de base livre ou de ácido livre com uma base ou ácido adequados respectivamente.

Pelo termo “co-administering” e derivados dos mesmos conforme aqui usado quer significar indistintamente administração simultânea ou qualquer outra maneira de administração sequencial separada de um composto inibidor hidroxilases prolina conforme aqui descrito, e um adicional ingrediente ou ingredientes ativos, conhecidos por serem úteis no tratamento de doenças do sistema hematopoiético, particularmente anemias, incluindo EPO ou derivados do mesmo. O termo ingrediente ativo adicional ou mesmo ingredientes, conforme aqui usado, inclui qualquer composto ou agente terapêutico conhecido para ou que demonstra propriedades vantajosas quando administrado a um paciente em necessitando de tratamento para doenças do sistema hematopoiético, particularmente anemias ou qualquer composto conhecidos por ser útil quando usado na combinação com um composto inibidor hidroxilases prolina. Preferivelmente, se a administração não for simultânea, os compostos são administrados em um tempo bem próximo de outro. Aditivamente, não importa se os compostos são administrados na mesma forma de dosagem, por exemplo, um composto pode ser administrado topicamente e outro composto pode ser administrado oralmen-

te.

Em determinadas realizações, os compostos de acordo com a Formula I pode conter uma grupo funcional acidico, um acidico bastante para formar sais. Sais representativos incluem sais de metal farmaceuticamente aceitos tais como, sódio, potássio, lítio, cálcio, magnésio, alumínio e sais de zinco; carbonatos e bicarbonatos de cátion de metais farmaceuticamente aceitáveis tais como sódio, potássio, lítio, cálcio, magnésio, alumínio e zinco; aminas terciárias, secundárias, e primárias orgânicas farmaceuticamente aceitas incluindo aminas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas alifáticas, e alquilaminas hidroxi tais como metilamina, etilamina, 2-hidroxietilamina, dietilamina, trietilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, e ciclohexilamina.

Em determinadas realizações os compostos de acordo com a presente Fórmula pode conter um grupo funcional básico e são entretanto capazes de de formação de sais de adição ácida farmaceuticamente aceitáveis através de um tratamento com um ácido aceitável. Ácidos aceitáveis incluem ácidos inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis e ácidos orgânicos farmaceuticamente aceitáveis. Sais de adição ácido farmaceuticamente aceitáveis incluem hidrocloreto, hidrobrometo, nitrato, metilnitrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato, butyrato, isobutirato, valerato, maleato, hidroximaleato, acrilato, fumarato, malato, tartrato, citrato, salicilato, *p*-aminosalicilato, glicolato, lactato, heptonoato, ftalato, oxalato, succinato, benzonato, o-acetoxibenzoato, clorobenzeno, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, mandelato, tanato, formato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pantoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanosulfonato, (mesilato), etanosulfonato (esilato), 2-hidroxietanosulfonato, benzenosulfonato (besilato), *p*-aminobenzenosulfonato, *p*-toluenosulfonato (tosilato) e naftaleno-2-sulfonato.

Compostos de fórmula (I) que são de interesse particular incluem aqueles em que:

X é O

Y é O;

R1 e R4 são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio C1-C10alquila, C2-C10alquenila, C3-C8cicloalquila, C3-C8cicloalquila-C1-C10alquila, C5-C8cicloalquenila, C5-C8cicloalquenila, C1-C10alquila, C3-C8heterocicloalquila, C3-C8heterocicloalquila-C1-C10alquila, arila, arila-C1-C10alquila, heteroarila e heteroarila-C1-C10alquila

R2 é -NR7R8 ou -OR9;

R3 é H ou C1-C4alquila

Onde R7 e R9 são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, C1-C10alquila, C2-C10alquenila, C2-C10alquinila, C3-C8cicloalquila, C3-C8heterocicloalquila, arila e heteroarila e

R9 é H ou um cátion, ou C1-C10alquila que é insubstituída ou substituída com um ou mais substituintes, adequadamente de 1 a 6 substituintes, adequadamente de 1 a 3 substituintes, independentemente selecionados do grupo consistindo de C3-C6cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila.

5 onde qualquer carbono ou heteroatomo de R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 R9 é insubstituído ou, onde possível, é substituído com um ou mais substituintes adequadamente de 1 a 6 substituintes, adequadamente, de 1 a 3 substituintes, independentemente selecionados de C1-C6alquila, C1-C6haloalquila, halogenio, OR<10>, -NR<5>R<6>, oxo, ciano, nitro, -C(O)R<10>, -C(O)OR<10>, -SR<10>, -S(O)R<10>, -S(O)2R<10>, -NR<5>R<6>, -
 10 CONR<5>R<6>, -N(R<5>)C(O)R<10>, -N(R<5>)C(O)OR<10>, -OC(O)NR<5>R<6>, -N(R<5>)C(O)NR<5>R<6>, -SO2NR<5>R<6>, -N(R<5>)SO2R<10>, C2-Ci0alkenyl, C2-Ci0alquinil, C3-C6cicloalquil, C3-C6heterocicloalquil, arila, d-C6alquil-aril, heteroarila e Ci-C6alquil- heteroarila, em que R<5>, e R<6> são os mesmos conforme definido acima e R<10> é selecionado de hidrogenio, CiAalquil, C2.Ci0alquenil, C2.C10alquinil, -C(O)C1-C4
 15 alquil, -C(O)aril, -C(O)heteroarila -C(O)C3-C6cicloalquil, -C(O)C3-C6heterocicloalquil, -S(O)2C1-C4 alquil, C3-C8cicloalquil, C3-C8heterocicloalquil, C6-C14aril, aril-Ci_CiOalquil, heteroaril e heteroaril-Q.Qoalquil; e/ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Os compostos de fórmula (I) que são de adicional interesse são aqueles em que:

20 X é O;

Y é O; R1 e R4 são cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, C1-C10alquil, C2-C10alquenil, C2-C10alquinil, C3-C8cicloalquil, C3-C8cicloalquil-C1-C10alquil, C5-C8cicloalquenil-C1-C10alquil, C3-C8heterocicloalquil, C3-C8heterocicloalquil-C1-C10alquil, aril, aril-C1-C10alquil e heteroaril-C1-C10alquil;

25 R2 é-OR9

R3 é H ou C1-C4alquil

R9 é H ou um cátion, ou C1-C10alquila que é insubstituída ou substituída com um ou mais substituintes, adequadamente de 1 a 6 substituintes, adequadamente de 1 a 3 substituintes, independentemente selecionado do grupo consistindo de C3-C6cicloalquila, hetero, heterocicloalquila, arila ou heteroarila.
 30

onde qualquer carbono ou heteroatomo de R1, R2, R3, R4 e R9 é insubstituído ou, onde possível, é substituído com um ou mais substituintes, adequadamente de 1 a 6 substituintes, adequadamente de 1 a 3 substituintes, independentemente selecionados de. d-C6alquil-C6haloalquil, halogenio, -OR<10>, -NR<5>R<6>, oxo, ciano, nitro, -C(O)R<10>, -
 35 C(O)OR<10>, -SR<10>, -S(O)R<10>, -S(O)2R<10>, -NR<5>R<6>, -CONR<5>R<6>, -N(R<5>)C(O)R<10>, -N(R<5>)C(O)OR<10>, -OC(O)NR<5>R<6>, -N(R<5>)C(O)NR<5>R<6>, -SO2NR<5>R<6>, -N(R<5>)SO2R<10>, C2-Ci0alquenil, C2-

Ci0alquil, C3-C6coicloalquil, C3-C6heterocicloalquil, arill, d-C6alquil-aril, heteroaril e Ci-C6alquil- heteroarill, em que R<5>, e R<6> são os mesmos conforme definido acima e R<10> é selecionado de hidrogênio, C1-10alquil, C2-C10alquenil, C2-C10alquinil, -C(O)C1-C4 alquil, -C(O)aril,-C(O)heteroaril, -C(O)C3-C6cicloalquill, -C(O)C3-C6heterocicloalquil, -S(O)2C1-C4 alquil, C3-C8cicloalquil, C3-C8heterocicloalquil, C6-C14aril, aril-Ci_CiOalquil, heteroaril e heteroaril-C1-C10alquil e/ou um solvato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

De adicional interesse são aqueles compostos de formula em que:

X é O

10 Y é O;

R1 e R4 são cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, C1-C10cicloalquila, C2-C10alquenila, C2-C10alquinila, C2-C8cicloalquila, C3-C8cicloalquila-C1-C10alquila, C5-C8cicloalquenila, C5-C8cicloalquenila-C1-C10alquila, C3-C8heterocicloalquila, C3-C8heterocicloalquila-C1-C10alquila, arila, arila-C1-C10alquila, heteroarila e heteroarila-C1-C10alquila;

R2 é OR9;

R3 é H;

R9 é H o um cátion

Onde qualquer carbono o heteroátomo de R1, R2, R3, R4 é insubstituído ou, onde possível, é substituído com um ou mais substituintes, adequadamente de 1 a 6 substituintes, adequadamente de 1 a 3 substituintes, independentemente selecionado de C1-C6alquila, C1-C6haloalquila, halogênio, -OR10-Nr%R6, oxo, ciano, nitro, -C(O)R10, -SR10, -S(O)R10, -S(O)210, -NR5R6-CONR5R6,-N@C(O)OR10-OC(O)NR%R6, -N(R5)C(O)NR5R6, -N(R5)SO2R10, C2-C10alquenil, C2-C10alquinil, C3-C6cicloalquil, C3-C6heterocicloalquil, aril, C1-C6alquil-heteroaril em que R<5>, e R<6> são os mesmos conforme definido acima e R<10> é selecionado de hidrogênio, Ci_CiOalkyl, C2_Ci0alquenil, C2_C10alquinil, -C(O)CrC4alquil, -C(O)aril, -C(O)heteroaril, -C(O)C3-C6cicloalquil, -C(O)C3-C6heterocicloalquil, -S(O)2CrC4alquil, C3-C8cicloalquil, C3-C8heterocicloalquil, C6-C14aril, aril-Ci-C10alquil, heteroaril-C1-C10alquil e/ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Compostos específicos que são aqui exemplificados e que são úteis de acordo com a presente invenção N-{-4-clorofenila}-6-hidroxi-2,4-dioxo-3(fenilmetil)-1,2,3,4,-tetrahydro-5-pirimidila}carbonila}glicina;

N-{-1-{-2,4-bis(metiloxi)fenila}metila}-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pirimidnila}carbonila}glicina

N-{-1-(4-clorofenila)-6-hidroxi-4-oxo-3(fenilmetila)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pirimidilnila}carbonila}glicina

N-{6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-1-3(trifluormetila)fenila]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila}carbonila}glicina

N-[[6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila] carbonila}glicina

5 N-[[6-hidroxi-2,4-dioxo-1-fenila-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila]carbonila}glicina

N-[[1-(4-clorofenil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila]carbonila} glicina;

10 N- { [1 - { [2,4-bis(metiloxy)fenil]metila} -6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)- 1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila]carbonila}glicina;

N-[[1-(4-clorofenila)-6-hidroxi-4-oxo-3-(fenilmetil)-2-tioxi-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila]carbonila} glicina;

15 N-({6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-1-[3-(trifluorometil)fenila]- 1,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinila}carbonila)glicina;

N-[[6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila]carbonila} glicina;

N- {[6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 -fenila-3-(fenilmetila)- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinila-carbonila} glicina;

20 N- [(1 -(1 , 1 -dimetiletila)-3- { [4-(1 , 1 -dimetiletila)fenil]metila} -6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila)carbonila]glicina;

N- {[6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)- 1 -(2-piridinila)- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinicarbonilal} glicine;

25 N- {[6-Hidroxi- 1 -(2-nitrofenila)-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinila]carbonila}glicina;

N-[[1-Ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmethyl)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila]carbonila} glicina;

N-[[1-[(3-Cianofenila)metila]-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-1,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinila]carbonila}glicina;

30 N-[(6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-1{[4-(trifluorometila)fenila]metila}- 1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila)carbonila]glicine;

N-[[1-[(3,4-Diclorofenila)metila]-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-1,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinila]carbonila}glicina;

35 N- {[6-Hidroxi- 1 - {[3-(metiloxy)fenil]metila} -2,4-dioxo-3-(fenilmetila)- 1 ,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinila]carbonila} glicina;

N-[[1-[(2,6-diclorofenila)metila]-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-1,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinila]carbonila}glicina;

N-[[6-Hidroxi-l-metila-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-l,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidini-
la]carbonila} glicina;

N-[[l-Ciclohexila-3-(2-ciclopropiletila)-6-hidroxi-2,4-dioxo-l,2,3,4-tetrahidro-5- piri-
dinila]carbonila} glicina;

5 N-[(l,3-Diciclohexila-6-hidroxoy-2,4-dioxo-l,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidini-
la)carbonila]glicina;

N-[[l-Hexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-l,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidini-
la]carbonila} glicina;

10 N-[[l-Etila-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-l,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidini-
la]carbonila} glicina;

N- {[6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetilal)- 1 -propila-1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidini-
la]carbonila} glicina;

N-[[l-Butila-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-l,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidini-
a]carbonila} glicina;

15 N- { [6-Hidroxi-2,4-dioxo- 1 -(2-fenilmetila)-3-(fenilmetila)- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- piri-
midinila]carbonila} glicina;

N- { [3 - { [4-(1 , 1 -Dimetiletila)fenil]metila} -6-hidroxi- 1 -(1 -metiletila)-2,4-dioxo-
l,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila]carbonila}glicina;

20 N- [(l -ciclohexila-3- {[4-(l , 1 -dimetiletila)fenila]metil} -6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-
tetrahidro-5-pirimidinila)carbonila]glicina;

N-[[6-Hidroxi-l,3-bis(l-metiletila)-2,4-dioxo-l,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinila]carbonila}
glicina;

N- {[3-[(2-Bromofenila)metila]- 1 -(1 , 1 -dimetiletila)-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4- te-
trahidro-5-pirimidinila]carbonila}glicina;

25 N- [(l -(2,6-Diclorofenila)-3- {[4-(l , 1 -dimetiletila)fenil]metila} -6-hidroxi-2,4- dioxo- 1
,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila)carbonila]glicina;

N- [(l -(2,4-diclorofenila)-3- {[4-(l , 1 -dimetiletila)fenil]metil} -6-hidroxi-2,4- dioxo- 1
,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila)carbonila]glicina;

30 N- [(l -(2-Bromofenila)-3- {[4-(l , 1 -dimetiletila)fenil]metila} -6-hidroxi-2,4-dioxo-
l,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila)carbonila]glicina;

N- [(l -(2-Bifenila)-3- {[4-(l , 1 -dimetilletil)fenil]metil} -6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-
tetrahidro-5-pirimidinila)carbonila]glicina;

N- {[6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)- 1 -(tetrahidro-2H-pirano-4-yl)- 1 ,2,3,4- tetra-
hidro-5-pirimidinila]carbonila}glicina;

35 N- {[3-Ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 -(tetrahidro-2H-pirano-4-yl)- 1 ,2,3,4-
tetrahidro- 5 -pirimidinila] carbonila } glicina;

N- { [3- { [4-(1 , 1 -Dimetilletil)fenil]metil} -6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 -(2-tienila)- 1 ,2,3,4-

tetrahidro-5-pirimidinila]carbonil}glicina;

N-({[1-Ciclohexila-6-hidroxi-3-[3-(4-morfolinil)propila]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila] carbonil}glicina;

5 N- {[3- {[4-(1 -Dimetiletil)fenil]metila} -6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 -(3-piridinila)- 1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila]carbonila}glicina;

N-({[1-Ciclohexila-3-[(2-fluorofenila)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinila]carbonila}glicine;

N-({[3-[(2-Clorofenila)metila]-1-ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pi- rimidinila] carbonila}glicina;

10 N-({[1-Ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-[(5,5,8,8-tetrametila-5,6,7,8-tetrahidro-2- naf- talenila)metila]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila]carbonila}glicina;

N-({[1-Ciclohexila-3-[(2,4-dimetilfenila)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinila]carbonila}glicina;

15 N-({[1-Ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-[(2,4,6-trifluorofenila)metila]-1,2,3,4- tetrahi- dro-5-pirimidinila]carbonila}glicina;

N- {[1 -Ciclohexila-[omicron]-hidroxi-S- {[4-(1 -metiletila)fenilla]metila} -2,4-dioxo- 1 ,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinila]carbonila}glicina;

N-({[1-Ciclohexila-3-[(2-etilfenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi- nil]carbonila}glicina;

20 N-({[1-Cyclohexila-3-[(4-etilfenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pi- rimi- dinil]carbonila}glicina;

N-({[1-Ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metila]-1,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina;

25 N-[[1-Ciclohexila-3-(2-ciclohexiletila)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi- nil]carbonil} glicina;

N-([3-[[3,5-Bis(metiloxi)fenil]metil]-1-ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina;

N-[[1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(2-naftalenilmetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi- nil]carbonil} glicina;

30 N-({[1-Ciclohexila-6-hidroxi-3-[(4-metilfenil)metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pi- rimi- dinil]carbonil}glicina;

N- {[3-(4-Bifenilmetil)- 1 -ciclohexi-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi- nil]carbonil} glicina;

35 N- {[3- {[4-(1 ,3-Benzoxazol-2-yl)fenil]metil} - 1 -cyclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina;

N-({[3-[2-(4-Bifenilil)-2-oxoetil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina;

N- [(1 ,3-Bis {[4-(1 , 1 -dimetiletil)fenil]metil} -6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

N- {[1-Ciclohexila-6-hidroxi-3-(4-metilciclohexil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonil} glicina;

5 N-([1-Ciclohexila-3-[4-(1,1-dimetiletil)ciclohexila]-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;

N-([1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi-
ni)carbonil]glicina;

10 N-({ 1 -Ciclohexil-3-[4-(1 , 1 -dimetiletila)fenil]-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;

N { [1 -Ciclohexil-3-(ciclohexilmetil)-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- piri-
midinil]carbonil} glicina;

N-[(3-Cicloheptil- 1 -ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi-
nil)carbonil]glicina;

15 N-[(3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-triciclo[3.3.1.1<3>'<7>]dec-1-ila-1,2,3,4-
tetrahidro-5- pirimidinila)carbonil]glicina;

N-([1-([Lambd],2[Lambda],45)-Biciclo[2.2.1]hept-2-yl]-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-
dioxo-1,2,3,4- tetrahidro-S-pirimidinilcarbonila}glicina;

20 N- {[1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(3-metilciclohexila)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- piri-
dinil]carbonil} glicina;

Nu)-[(3-Ciclohexila- 1 -ciclopropila-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi-
nil)carbonila]glicina;

N-([1-Ciclobutil-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi-
nil)carbonil]glicina;

25 N- [(3-Ciclohexil- 1 -ciclopentil-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi-
nil)carbonil]glicina;

N- {[6-Hidroxi- 1 ,3-bis(3-metilbutil)-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbo-
nil} glicinea

30 N- [(6-Hidroxi- 1 ,3-bis { [2-(metiloxi)fenil]metil} -2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pi-
rimidinil)carbonil]glicina;

N-([1,3-Bis[(2-clorofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi-
nil)carbonil]glicina;

N- [(1 ,3-Dihexil-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;

35 N-([1-Ciclohexila-6-hidroxi-3-(2-metilciclohexila)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- piri-
midinila]carbonila} glicina;

[Nu)-[1-Ciclohexila-6-hidroxi-3-(2-naftaelenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi-
nilcarbonila] glicina;

N-[(1-Ciclohexila-3-hexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonilal} glicina;

N-[(1,3-Diciloheptila-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonilal} glicina;

5 N- [(1,3-Diciclopentila-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonilal} glicina ;

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

10 4-[5- { [(Carboximetila)amino]carbonila} -3-ciclohexila-4-hidroxi -2,6-dioxo-3,6-dihidro- 1 (2H)-pirimidinil]ciclohexano ácido carboxílico;

N-[(1-Ciclohexila-3-(4-etilciclohexila)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil]carbonil} glicina;

N {[(3-Ciclohexila-5-({[2-(etiloxi)-2-oxoetil]amino}carbonila)-4-hidroxi-2,6-dioxo-3,6-dihidro-1(2H) pirimidinil]ciclohexano ácido carboxílico;

15 N-[(1-Ciclohexila-6-hidroxi-3-(1-metilciclohexila)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonilal} glicina ;

3-[5- {[(Carboximetil)amino]carbonila}-3-ciclohexila-4-hidroxi-2,6-dioxo-3,6-dihidro- 1 (2[Eta])-pirimidinil]ciclohexano ácido carboxílico ;

20 N-[(1-Ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(2-oxo-2-feniletil)-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinila]carbonila} glicina;

N-[(1-Ciclohexila-6-hidroxi-3-{2-[4-(metiloxi)fenil]-2-oxoetila}-2,4-dioxo-1,2,3,4- tetrahidro-5- pirimidinilcarbonilal} glicina ;

N-({[1-Ciclohexila-6-hidroxi-3-[2-(4-metilfenil)-2-oxoetil]-2,4-dioxo-1,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinilcarbonilal} glicina ;

25 N-[(1-Ciclohexil-3-(3,3-dimetil-2-oxobutila)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonilal} glicina ;

N-({[1-Ciclohexila-3-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetila]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinila} carbonila)glicina;

30 N-({[3-[2-(4-Cianofenil)-2-oxoetil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4- tetrahidro-5- pirimidinilcarbonilal} glicina ;

N-({[3-[2-(1-Benzofurano-2-yl)-2-oxoetila]-1-ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1,2,3,4- tetrahidro-5- pirimidinilcarbonilal} glicina ;

5- N- {P-Ciclohexilal-[omicron]-hidroxi- 1 -(1-naftalenila)-2,4-dioxo- 1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonilal} glicina ;

35 N- { [3-Ciclohexila- 1 -(4,4-dimetilciclohexila)-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonilal} glicina ;

N-({[1-Ciclohexila-3-[(2,3-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1,2,3,4- tetrahidro-5-

pirimidinilcarbonila} glicina ;

Etil N- [(1 ,3-diciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidini-
la)carbonotioila]glicinato;

5 N-[(1,3-Diciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidini-
la)carbonotioila]glycine;

N-[5- {[(Carboximetil)amino]carbonil}-3-ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-
(2H)-pirimidinil]acido hexanoico;

6-[5- {(Carboximetil)amino]carbonotioila} -3-ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4- dihi-
dro- 1 (2H)-pyrimidinil]acido hexanoico;

10 N-([1-Ciclohexila-3-[(3,4-diclorofenil)metila]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4- tetrahidro-5-
pirimidinilcarbonil} glicina ;

N- [(1 -Ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonil} gli-
cina ;

15 N-({3-Ciclohexila-6-hidroxi-1-alfa]-4-(metiloxi)ciclohexila]-2,4-dioxo- 1,2,3,4- tetrahi-
dro-5-pirimidinil}carbonila)glicina;

N-({ 1 -[1 , 1 '-Bi(ciclohexila)-4-yl]-3-ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-
tetrahidro-5- pirimidinila}carbonila)glicina;

N- {[6-[Eta]idroxi-2,4-dioxo- 1 ,3-bis(1 -propilbutil)- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil-
carbonil} glicina ;

20 N-({3-(2-Ciclopropiletil)-6-hidroxi- 1 -[3-(metiloxi)fenil]-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4- tetrahidro-
5- pirimidinilcarbonil} glicina ;

N-([3-Ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(4-fenilciclohexil)-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi-
nilcarbonil} glicina ;

25 N-([1-Ciclohexila-3-[(3,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4- tetrahidro-5-
pirimidinilcarbonila} glicina

-({3-(2-Cyclopropylethyl)-6-hydroxy- 1 -[4-(methyloxy)phenyl]-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4- te-
trahydro-5-pyrimidinil} carbonyl)glycine;

N- {[3-(2-Ciclopropiletil)-6-hidroxi- 1 -(3-nitrofenil)-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pi-
rimidinilcarbonila} glicina ;

30 N-({3-(2-Ciclopropiletil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-[4-(2-tienil)fenil]-1,2,3,4- tetrahidro-5- pi-
rimidinilcarbonila} glicina ;

N-([1,3-Bis(1-etilpropil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonila} gli-
cina ;

[Nu]-[(6-Hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonila} glicina ;

35 N- [(1 -Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3- { [4-(trifluorometil)fenil]metil} - 1 ,2,3,4- tetra-
hidro-5- pirimidinilcarbonila} glicina ;

N- [(1 ,3-Dibutil-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonila} glicina;

N-[[1,3-Bis(2-ciclopropiletil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonila} glicina ;

N- {[6-Hidroxi- 1 ,3-bis(2-metilpropil)-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonila} glicina ;

5 N-({3-(2-Ciclopropiletil)-6-hidroxi- 1 -[3-(5-metil- 1 ,2,4-oxadiazol-3-ila)fenil]-2,4- dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonila} glicina

N-({3-(2-Ciclopropiletil)-6-hidroxi- 1 -[4-(2 -metil- 1 ,3-tiazol-4-ila)fenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonila} glicina ;

10 N- { [3-Ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 -(4-piperidinila)- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- piri- midinil]carbonilal} glicina;

N-({3-(2-Ciclopropiletil)- 1 -[4-(2-furanilal)fenila]-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4- tetrahi- dro-5- pirimidinilcarbonila} glicina ;

N- {[1 ,3-Bis(1 , 1 -dimetilpropila)-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi- nilcarbonila} glicina ;

15 N- {[3-Ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 -(3-piperidinila)- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- piri- midinilcarbonila} glicina;

N-[[3-Ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(1-[[[fenilmetil]oxi]carbonila]-3- piperidinila)- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonila} glicina ;

20 N-[[1-(1-Acetil-3-piperidinila)-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- piri- midinilcarbonila} glicina ;

N-[[1-Ciclohexila-3- {[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinila)carbonila]glicina;

N-({3-[(2-Bromofenila)metila]-1-ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pi- rimidinilcarbonila} glicina ;

25 N-({1-Ciclohexila-3-[(2,6-diclorofenilnila)metila]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4- tetrahidro- 5- pirimidinilcarbonila} glicina -[({3-[(2-Bromo-5-(metiloxi)fenil]metil)-1-ciclohexila-6-hidroxi-2,4- dioxo- 1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonila} glicina ;

N-[(3-[(2,4-Bis(trifluorometilal)fenil]metil)-1-ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1,2,3,4- tetrahidro-5- pirimidinilcarbonila} glicina ;

30 N-({3-[(2-Bromo-5-fluorofenil)metila]- 1 -ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4- te- trahidro-5- pirimidinilcarbonila} glicina ;

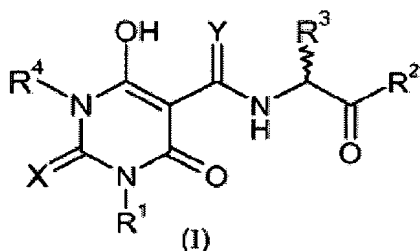
N- [(3 - { [2-Bromo-4-(1 , 1 -dimetiletil)fenil]metil} - 1 -ciclohexil-6-hidroxi-2,4- dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonila} glicina ;

35 N-({1-Ciclohexila-6-hidroxi-3-[(2-metilfelenil)metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- piri- midinilcarbonila} glicina ;

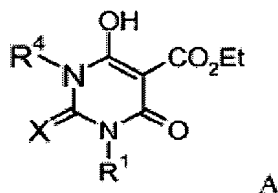
N- { [1 -Ciclohexila-3-(1 , 1 -dimetilpropila)-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro- 5- pirimidinilcarbonila} glicina ; e

N-{[1,3-Bis(2,6-diclorofenil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarboni-
la} glicina .

Processos para preparação do composto de Formula (I) estão também dentro do
âmbito da presente invenção. Para ilustrar, um processo para preparação de um composto
de fórmula (I)



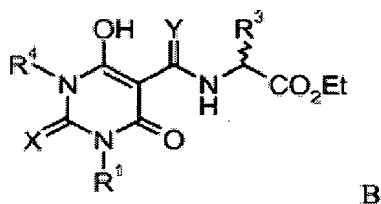
X , Y , R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são os mesmos conforme definido acima para a fórmula (I), o
processo compreendendo o tratamento um composto de fórmula A.



N.T Veja a fórmula na página 16 do original em que:

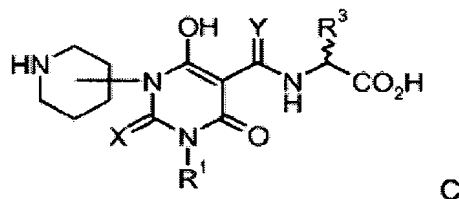
R^1 e R^4 são os mesmos como para aqueles grupos na formula (I) com base apro-
priada e glicina, tais como 1,8-diazabicyclo[5.4]undec-7-eno, em um solvente apropriado, tal
como etanol, sob quer condições termais convencionais ou por irradiação de micro ondas,
para formar um composto de formula (I) onde Y é O , R^2 é $-OH$ e R^3 é H ;

Ou um processo para preparação de um composto de fórmula (I) em que x , Y , R^1 ,
 R^2 , R^3 e R^4 são os mesmos conforme definido acima para a fórmula (I), o processo com-
preende o tratar de um composto de fórmula B;



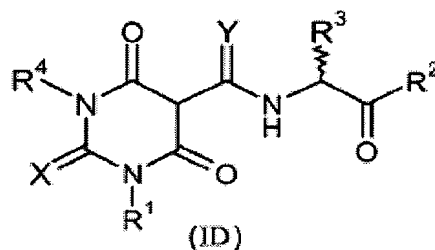
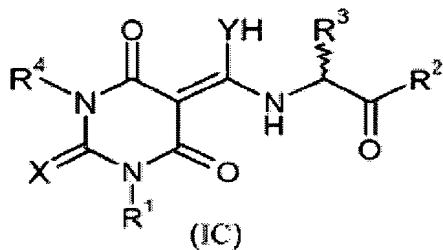
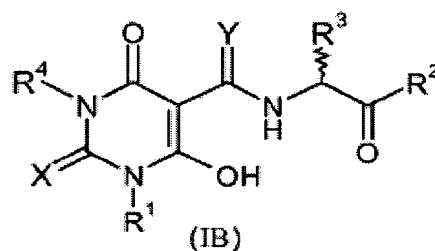
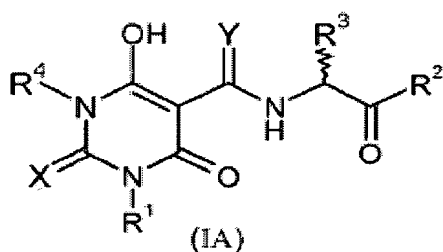
X , Y , R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são as mesmas como para aqueles grupos na formula (I)
com uma alquila tal como hidróxido de sódio, em um solvente apropriado, tal como um eta-
nol aquoso, em uma temperatura ambiente adequada tal como temperatura ambiente, para
formar um composto de fórmula (I) onde R^2 é $-OH$;

Ou um processo para preparação de um composto de fórmula (I) em que X , Y , R^1 ,
 R^2 , R^3 são os mesmos conforme definido acima para a fórmula (I) e R^4 é piperidinil, o pro-
cesso compreendendo tratamento de um composto de fórmula C:



X, Y, R¹ e R³ são como os mesmos para aqueles grupos de fórmula (I) com um agente acilante tal como anidrido acético, em uma solvente apropriado, tal como ácido acético, em uma temperatura adequada, tal como 130° C, para formar um composto de fórmula (I) onde R² é –OH, e R⁴ é acilpiperidinila;

- 5 Será apreciado por aqueles versados na técnica que os compostos de fórmula (I) podem existir em uma ou mais formas tautoméricas tais como:



- 10 Todas as formas tautoméricas dos compostos aqui descritos, incluindo misturas dos mesmos, são pretendidas ser incorporadas dentro do âmbito da presente invenção; De forma geral, os compostos aqui exemplificados foram concedidos nomes com base na estrutura do tautomero de fórmula (IA). Deve ser compreendido que qualquer referencia aos nomeados compostos da presente invenção é pretendido incorporar todos os tautômeros e qualquer misturas dos tautômeros dos compostos nomeados.

- 15 Os compostos de formula (I) podem ser preparados em forma cristalina e não cristalina, e, se cristalina, pode opcionalmente ser solvata, por exemplo como o hidrato. A presente invenção inclui dentro de seu escopo estequiométrico os solvatos (por exemplo hidratos) assim como os compostos contendo quantidades variáveis de solventes (por exemplo água).

 Alguns dos compostos descritos aqui podem conter um ou mais átomos quirais, ou

podem de outra forma serem capazes de existir como dois enantiômeros. Os compostos reivindicados abaixo incluem misturas de enantiômeros assim como enantiômericamente misturas enriquecidas. Também incluídas dentro do âmbito da presente invenção são isômeros individuais dos compostos representados pela fórmula (I) abaixo, assim como de forma total ou parcialmente equilibradas misturas dos mesmos. A presente invenção também cobre os isômeros individuais dos compostos reivindicados como misturas com isômeros dos mesmos em que uma ou mais centros quirais são invertidos.

Onde há formas isoméricas diferentes eles podem ser separados ou resolvidos um do outro por processos convencionais, ou qualquer isômero dado pode ser obtido por processos sintéticos convencionais ou por síntese estereoespecífica ou assimétrica.

Enquanto for possível que, para uso em terapia, um composto de fórmula (I), assim como sais, solvatos e análogos, podem ser administrados como uma preparação pura, isto é sem um veículo adicional. A prática mais usual é fazer presente o ingrediente ativo produzido com um veículo ou diluente. Desta forma, a invenção adicionalmente proporciona composições farmacêuticas, que incluem um composto de fórmula (I) e sais, solvatos e outros, e um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis, diluentes ou excipientes. Os compostos de fórmula (I) e sais, solvatos, etc. são como descritos acima. Os veículos, diluentes ou excipientes devem ser aceitáveis no sentido de serem compatíveis com outros ingredientes da formulação e não deletéria para os recipientes dos mesmos. De acordo com um outro aspecto da presente invenção é também proporcionadora de um processo para preparação de uma formulação farmacêuticamente incluindo admissão um composto de fórmula (I), ou sais, solvatos etc.. com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis, diluentes ou excipientes.

Será apreciado por aqueles versados na arte que determinados derivados protegidos dos compostos de fórmula (I), que pode ser feita anterior ao estágio final de desproteção, pode não possuir atividade farmacológica tais como, porém pode, em determinados casos, serem administrados oral ou parenteralmente e em seguida serem metabolizadas no corpo para formar compostos da presente invenção que são farmacologicamente ativos. Tais derivados podem entretanto serem descritos como "pro-farmacos". Adicionalmente, certos compostos de acordo com a presente invenção agir como pro-farmacos de outros compostos de acordo com a presente invenção. Todos os derivados protegidos dos compostos são incluídos dentro do âmbito da presente invenção. Será aditivamente apreciado por aqueles versados na arte, que certas porções, conhecidas por aqueles versados na técnica como "pré-porções" podem ser colocadas em funcionalidades apropriadas quando tais funcionalidades estejam presente dentro dos compostos da presente invenção. Pro fármacos preferidos para compostos da presente invenção incluem: ésteres, ésteres carbonatos, hemi-ésteres, ésteres fosfatos, ésteres nitros, ésteres sulfatos, sulfoxidos, amidas, carbamatos,

compostos azos, fosfamidas, glicosídeos, éteres, acetais e cetais.

Composições farmacêuticas podem ser apresentadas em forma de dose única contendo uma predeterminada quantidade de ingrediente ativo por dose única. Tal como, uma unidade pode conter, por exemplo, 0,5 mg a 1 g, preferivelmente 1 mg a 700 mg, mais preferivelmente de 5 mg a 100 mg de um composto de fórmula (I), dependendo da condição sendo tratada, a via de administração e a idade, peso e condição do paciente, ou de composições farmacêuticas podem estar presentes em forma de dose única contendo uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo por dose única. Composições preferidas de dosagem única são aquelas contendo uma dose diária ou sub-dose acima mencionada, ou uma fração apropriada da mesma, de um ingrediente ativo. Adicionalmente, tais como composições farmacêuticas podem ser preparadas por qualquer dos métodos bem conhecidos na técnica farmacológica.

Composições farmacêuticas podem ser adaptadas para administração por qualquer das vias adequadas, por exemplo por via oral (incluindo bucal ou sublingual), retal, nasal, topical (incluindo bucal, sublingual ou transdermal), vaginal, ou parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa, ou intradermal). Tais composições podem ser preparadas por qualquer processo conhecido na arte farmacológica, por exemplo por trazer para associação um composto de fórmula (I) com os veículos ou excipientes.

Composições farmacêuticas adaptadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades discretas tais como cápsulas ou tabletes; pós ou grânulos; soluções ou suspensões em líquidos aquosos ou não aquosos; espumas e cremes comestíveis; ou emulsões líquidas óleo-aquosas ou emulsões líquidas aquo-oleosas.

Cápsulas são feitas pela preparação de uma mistura de pós, conforme descrito acima, e folhas formadas de gelatina. Elementos lubrificantes e escorregadios tais como sílica, talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio ou polietileno glicol sólido podem ser adicionados às misturas de pós antes da operação de carga. Um agente desintegrante ou solubilizante tais como agar-agar, carbonato de cálcio ou carbonato de cálcio podem ser adicionados para aperfeiçoar a disponibilidade do medicamento quando a cápsula é ingerida.

Contudo, quando desejado ou necessário, ligantes adequados, lubrificantes, agentes desintegrantes e agentes colorizantes podem também serem incorporados nas misturas. Ligantes adequados incluem amido, açúcares naturais tais como glicose ou beta glicose, adoçantes de milho, gomas sintéticas e naturais tais como acácia, tragacante ou alginato de sódio, carboximetilcelulose, polietileno glicol, ceras e análogos. Os lubrificantes usados nestas formas de dosagens incluem oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, bezoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio, e outros.

Desintegradores incluem, sem limitação, amido, metil celulose, agar, bentonita, goma xantano e outros. Tabletes são formulados, por exemplo, pela preparação de uma mistu-

ra de pó, granulação ou slugging, adicionando um lubrificante e um desintegrante e pressionando para formação de tabletes. Uma mistura de pós é preparada pela mistura do composto, adequadamente administrado, com um diluente ou uma base conforme descrito acima, e opcionalmente, com um ligante tal como carboximetilcelulose, um aliginato, gelatina, ou polivinil pirrolidona, uma solução tal como parafina, um acelerador resorption tal como um sal quaternário e/ou um agente de absorção tal como bentonita, caulim, ou fosfato de cálcio. A mistura de pó pode ser granulada formando tabletes que jazem por meio da adição de ácido esteárico, um sal estearato, talco ou óleo mineral. A mistura lubrificante é então comprimida em tabletes. Os compostos da presente invenção pode também ser combinada com um veículo inerte de fluxo livre e comprimido em tabletes diretamente sem transitar através da granulação ou etapas de slugging. Um revestimento protetivo opaco ou claro consistindo de um revestimento selante de shellac, um revestimento de açúcar ou material polimérico e um revestimento de polimento de cera pode ser proporcionado. Massas corantes podem ser adicionados a estes revestimentos para distinguir diferentes unidades de dosagens.

Fluidos orais tais como solução, charopes e elixires podem ser preparados em unidade em forma de dosagem de modo que uma certa dada quantidade contém uma porção predeterminada de um composto de fórmula (I). Xaropes podem ser preparados por dissolver do composto em uma solução aquosa aromatizada adequadamente, enquanto elixires são preparados através do uso de um veículo alcoólico não tóxico. Suspensões podem ser formulados pelo dispersar do composto em um veículo não tóxico. Solubilizadores e emulsificadores tais como álcoois isostearila etoxilado e éteres sorbitol etileno polioxi, preservativos, aditivos flavorizantes tais como óleo de hortelã ou adocicantes naturais ou sacarina ou outros adoçantes artificiais, e análogos podem também ser adicionados.

Onde apropriado, composições farmacêutica de dosagem única para administração oral pode ser microencapsulado. A formulação pode também ser preparada para prolongar ou sustentar a liberação como por exemplo pelo revestimento ou encamisação do material particulado nos polímeros em cera ou análogos.

Composições farmacêuticas adaptadas para administração retal podem ser apresentadas como supositórios ou como enemas.

Composições farmacêuticas adaptadas para administração vaginal podem ser apresentadas como , pessaries, tampões, cremes, géis, pastas, espumações ou formulações aspersantes.

Composições farmacêuticas adaptadas para administração parenteral incluem soluções de injeções estéreis aquosas e não aquosas que podem conter anti-oxidantes, tampoadores, bacterioestatos e solutos que rendem a composição isotônica com o sangue do recebedor pretendido; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes suspensores e agentes adelgadores. As composições farmacêuticas podem ser

apresentadas em recipientes de dose única ou de dose múltipla, por exemplo ampolas seladas e tubos, e podem ser armazenadas em uma condição de armazenamento de congelamento a seco (liofilizada) necessitando somente a adição do veículo líquido estéril, por exemplo água para injeções, imediatamente anterior ao uso. Soluções injetáveis extemporâneas e suspensões podem ser preparadas de pós estéreis, grânulos e tabletes.

Deve ser compreendido que em adição ao ingredientes particularmente acima mencionado, a composição pode incluir outros agentes convencionais na arte tendo consideração para o tipo de formulação em questão, por exemplo aqueles adequados para administração oral pode incluir agentes flavorizantes.

Uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção dependerá de um número de fatores incluindo, por exemplo, a idade e peso do recebedor pretendido, condição precisa necessitante de tratamento e sua rigorosidade, a natureza da formulação, e a via de administração, e será derradeiramente a descrição do prescritor da medicação. Contudo, uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I para o tratamento da anemia de forma geral estar na faixa de 0,001 a 100 mg/kg por peso corporal do recebedor por dia, adequadamente na faixa de 0,1 a 10 mg/kg em peso corporal por dia. Para um adulto mamífero de 70 kg, a presente porção por dia adequadamente poderá ser de 7 a 700 mg e esta porção pode ser dada em uma dose simples por dia ou em um número (tal como dois, três, quatro, cinco ou seis) de sub-doses por dia tal como aquela da dose diária total é a mesma. Uma porção eficaz de sal ou solvato, etc., pode ser determinada como uma proporção da porção eficaz do composto de fórmula (1) de *per se*. É visualizado que dosagens similares seriam apropriadas para o tratamento de outras condições referidas acima.

Definições

CDI = di-imizdole carbonila

DBU= 1,8,1,8-diazabicyclo[4,0]unde-7-eno

DIAD=azodicarboxilato diisopropila

DAM = N,N-dimetilacetamida

DMF = N,N-dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfoxido

HPLC = high pressure liquid chromatography = Cromatografia líquida de alto desempenho

LC/MS = liquid chromatography/mass spectrometry = cromatografia líquida/ espectrometria de massa

NMR = nuclear magnetic resonance = ressonância magnética nuclear

rt = room temperature = temperatura ambiente

TFA = trifluoroacetic acid = ácido trifluoracético

THF = tetrahidrofurano

Fundamentos Químicos

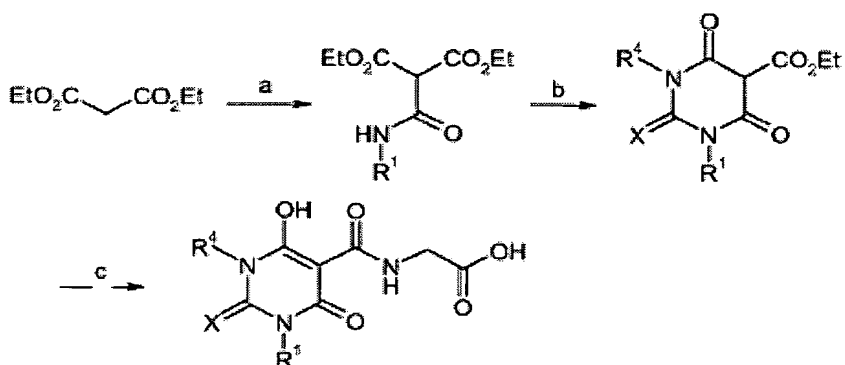
Os compostos da presente invenção podem ser feitos através de uma variedade de processos, incluindo a química padrão. Quaisquer variáveis previamente definidas continuarão a ter o significado previamente definido exceto que se de outra forma indicado. Processos sintéticos ilustrativos em geral são apresentados abaixo e em seguida os compostos específicos da presente invenção conforme preparado são dados nos exemplos.

Os compostos de formula geral (I) podem ser preparados por processos conhecidos na arte dos sintéticos orgânicos conforme apresentados na parte dos seguintes esquemas de sínteses. Em todos os esquemas descritos abaixo, é bem compreendido que grupos de proteção para

grupos reativos ou sensíveis são empregados onde necessário de acordo com a os princípios gerais da química. Grupos de proteção são manipulados de acordo com a processos padrão de síntese orgânica. (T. W. Green and P.G.M. Wuts (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis = Grupos de Proteção em Síntese Orgânica, John Wiley & Sons). Estes grupos são removidos em uma estágios conveniente da síntese de composto usando processos que estão prontamente aparente para aqueles versados na arte. A seleção dos processos assim como as condições de reação em os propósitos de suas realizações serão consistentes com a preparação dos compostos de formula (1). Aqueles versados na técnica reconhecerão se um estereocentro existe em compostos de formula (1). Em consequência, a presente invenção inclui ambas possíveis estereoisômeros e inclui não somente compostos racêmicos porém assim como os enantiômeros individuais. Quando um composto é desejado como um simples enantiômero, pode ser obtido por síntese estereoespecífica ou por resolução do produto final ou qualquer intermediário conveniente. A resolução do produto final, um intermediário, ou um material de partida pode ser efetivado por qualquer processo adequado conhecido na arte. Veja, por exemplo, Stereochemistry of Organic Compounds – Estereoquímica do Compostos Orgânicos por E.L. Eliel, S.H. Wilen, e L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)

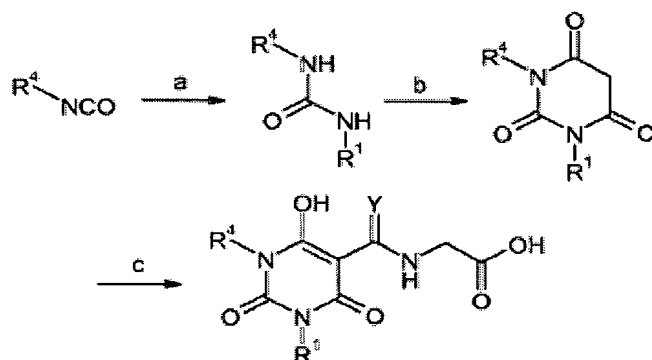
Processos Ilustrados de Preparação

Esquema 1



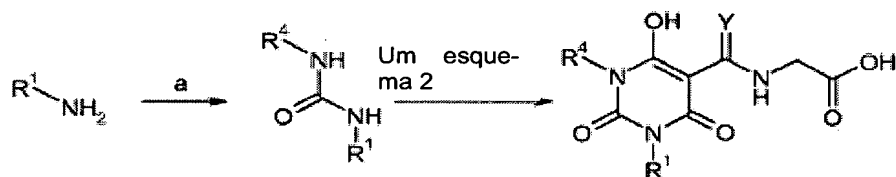
a) 1. NaH, THF, rt 2. $R^{<1>NCO}$, 60 $<0>C$; b) 1. NaH, THF ou dioxana, rt 2. $R^{<4>NCX}$, aquecida; c) $H_2NCH_2CO_2H$, DBU, EtOH, 160 $<0>C$, microonda.

Esquema 2



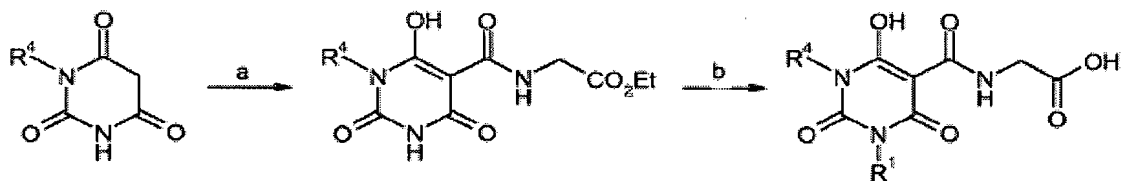
a) $R^{<1>NH_2}$, CH_2Cl_2 or $R^{<1>NH_2-HCl}$, base, CH_2Cl_2 ; b) $CH_2(C(O)Cl)_2$, CH_2Cl_2 , refluxo ou $CH_2(CO_2Et)_2$, NaOEt, $MeO(CH_2)_2OH$, refluxo ou 1. EtO_2CCH_2COCl , $CHCl_3$, 70 $<0>C$ 2.

DBU, $CHCl_3$, 70 $<0>C$; c) 1. $YCNCH_2CO_2Et$, $EtPr'_2N$, $CHCl_3$ or CH_2Cl_2 2. aq NaOH, EtOH, temperatura ambiente.

Esquema 3 (para $R^{<1>} = R^{<4>}$)

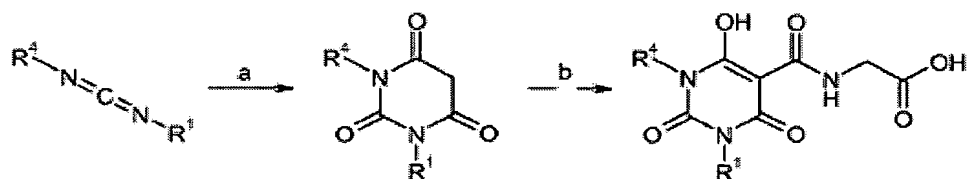
a) CDI, DMF, 70 $<0>C$ or , EtOAc, temperatura ambiente

Esquema 4



a) $OCNCH_2CO_2Et$, $EtPr'_2N$, $CHCl_3$ or CH_2Cl_2 ; b) 1. $R^{<1>Hal}$, Na/ K_2CO_3 , DMF or DMA, 100 $<0>C$ or $R^{<1>Hal}$, pol-BEMP, DMF, 120 $<0>C$, microonda 2. aq NaOH, MeOH or EtOH, temperatura ambiente.

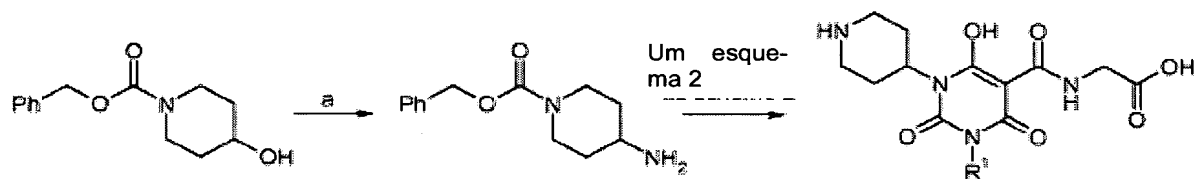
Esquema 5



a) 1. $CH_2(CO_2H)_2$, THF, 0 $<0>C$ - rt 2. EtOH, refluxo; b) 1. $OCNCH_2CO_2Et$, Et-

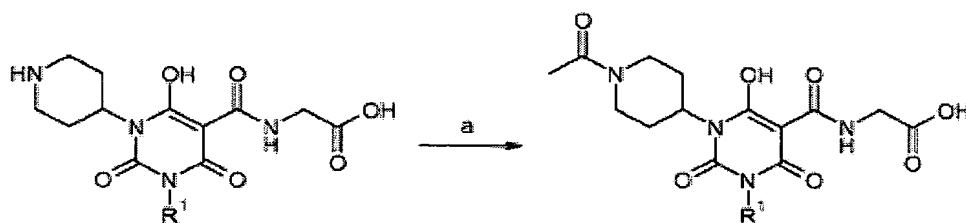
Pr'2N, CH₂Cl₂ 2. aq NaOH, EtOH, temperatura ambiente.

Esquema 6



a) 1. Phthalimide, DIAD, PPh₃, THF 2. (NH₂)₂, EtOH, refluxo.

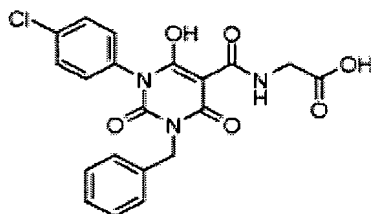
Esquema 7



5 a) Ac₂O, AcOH, 130 <0>C.

Experimentos

Exemplo 1



N-{[1-(4-Clorofenila)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenimetila)-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidini-
la]carbonila} glicina

10 1a) Dietil{[fenilmetil]amino}carbonila}propanodioato

Uma solução de dietil malonato (1,52 ml, 10,0 mmols) em tetrahidrofurano seco (20 ml) foi adicionado a uma suspensão de hidreto de sódio (60% de suspensão em óleo mineral, 500 mg, 12,5 mmoles) sob atmosfera de argônio a temperatura ambiente. Após agitação por 14 minutos, uma solução de isocianato de benzila (1,33 ml, 10,0 mmols) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 60° durante 3 horas. A mistura foi resfriada, cuidadosamente acidificada com 1 ácido hidroclico molar e o tetrahidrofurano evaporado. A mistura foi diluída com água e extraída duas vezes com clorofórmio. Os extratos combinados foram lavados duas vezes com salmoura, secada e evaporada. A cristalização do etr-hexano forneceu um pequeno composto como um sólido branco 1,2 g, 40%. IH NMR (400 MHz, DMSO-⁶) [delta] ppm 1.20 (t, J=7.20 Hz, 6 H) 4.11 - 4.20 (m, 4 H) 4.33 (d, J=6.06 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 Hz, 1 H).

1b) Etil 1-(4-clorofenil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-

pirimidinacarboxilato. Dietil {[fenilmetil)amino]carbonila}propanodioato (293 mg, 1.0 mmoles) foi adicionado a uma suspensão de hidreto de sódio (60% de suspensão em óleo mineral, 100 gm, 2,5 mmoles) em tetrahydrofurano seco (50 ml) e agitado por 10 minutos sob argônio. Isocianato de 4-clorofenil foi adicionado e a mistura foi aquecida sob refluxo por 2 horas, resfriada, acidificada com 1 ácido hidroclico molar e extraído com etil acetato.

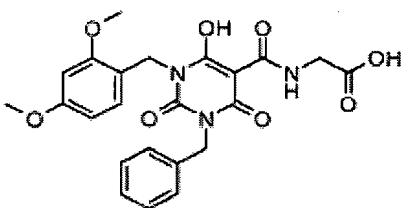
Cromatografia rápida (acetato hexano etil) forneceu pequeno composto (225 mg, 56%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) [delta] ppm 1.06 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 3.45 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 5.00 (s, 2 H) 7.25 - 7.28 (m, 1 H) 7.30 - 7.37 (m, 6 H) 7.53 (d, J=8.59 Hz, 2 H).

1c) N-{[1-(4-clorofenil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila]carbonila} glicina;

Uma mistura de etil 1-(4-clorofenil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxilato (225 mg, 0,56 mmoles), DBU (200 mg, 1,31 mmoles) e glicina (100 mg, 1,33 mmoles) em etanol (10 ml) foi selado em um frasco e aquecido em um reator de micro onda a 160° C por uma hora. A mistura de reação foi evaporada, dissolvida em clorofórmio e lavada com 1 ácido hidroclico molar. A vaporização do resíduo e a separação por HPLC (10-80% acetonitrila-aquosa-0,1% TFA) forneceu o composto titulado (25 mg, 10%)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) [delta] ppm 4.13 (d, J=5.81 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 Hz, 2 H) 7.52 - 7.58 (m, 2 H) 10.07 (s, 1 H) 13.11 (s, 1 H)

Exemplo 2



N- { [1 - { [2,4-bis(metiloxy)fenil]metila} -6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)- 1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila]carbonila}glicina

2a) etil 1-(2,4-bis(metiloxy)fenil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)- 1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila]carbonila}glicina. Dietil{[(fenilmetil)amino]carbonila}propanodioato (20 g, 2.8 mmoles) foi adicionado a uma suspensão de hidreto de sódio (60% de suspensão em óleo mineral, 280 mg, 7.0 mmoles) em tetrahydrofurano seco (50 ml) e agitado por 10 minutos sob argônio, isocianato- de 2,4-dimetoxibenzila (1,0, 60 mmoles) foi adicionado e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 3 horas, resfriada, acidificada com 1 ácido hidroclico molar e extraído com acetato de etila. Cromatografia rápida (30% de metanol em diclorometano) forneceu composto titulado (480 mg, 39%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) [delta] ppm 1.15 (t, J=6.69 Hz, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 4.09 (q, J=5.05 Hz, 1 H) 4.81 (s, 2

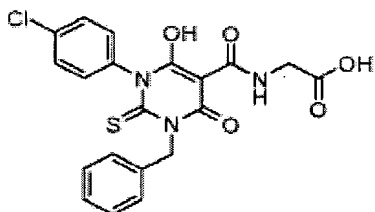
H) 4.92 (s, 2 H) 6.40 - 6.59 (m, 3 H) 6.62 - 7.26 (m, 5 H)

2b) N- { 1 - (2,4-bis(metiloxy)fenilmetil) -6-hidroxi-2,4-dioxo-3 -(fenilmetil)- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonila} glicina.

Uma mistura de etil 1- {[2,4-bis(metiloxy)fenil]metil} -6-hidroxi

5 -2,4-dioxo-3-(fenilmetil)- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinacarboxilato (110 mg, 0.25 mmoles), DBU (76 mg, 0.5 mmoles) and glicina (38 mg, 0.5 mmoles) emn etanol (5 mL) foi selada em um frasco e aquecido em um retor de micro ondas 160°C por 1 hora. A mistura da reação foi dilida com 1 ácido hidroclico molar e extraído com acetato de etil. A purificação por HPLC preparado (10-80% acetonitrila-aquosa-0.1%TFA) forneceu composto do
10 titulo (50 mg, 42%) IH NMR (400 MHz, DMSO-⁶) [delta] ppm 3.71 - 3.81 (m, 6 H) 4.13 (d, J=5.31 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 Hz, 1 H) 7.24 - 7.36 (m, 5 H) 10.10 (s, 1 H) 13.10 (s, 1 H)

Exemplo 3



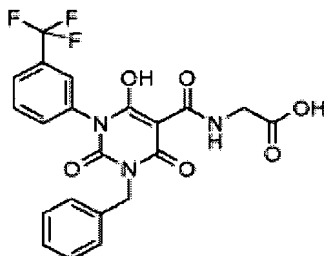
15 N- {[1-(4-Clorofenil)-6-hidroxiy-4-oxo-3-(fenilmetil)-2-tioxo-1.2.3.4-tetrahidro-5- pirimidil]carboni}glicina

3a) Etill 1 -(4-clorofenil)-6-hidroxi-4-oxo-3-(fenilmetil)-2-tioxo- 1.2.3.4-tetrahidro- 5-pirimidinacarboxilato. Dietil {[[(fenilmetil)amino]carbonil]propanodioate (400 mg, 1.36 mmoles) foi adicionado a uma suspensão de hidreto de sódio (60% de suspensãoem óleo mineral, 200 mg, 5.0 mmoles) em dioxano seco (15 mL) e agitado por 10 minutos sob argônio. Isotiocianato 4-Clorofenil (340 mg, 2.0 mmoles) foi adicionado e a mistura selada em um frasco de pressão aquecido em um rreator de micro onda a 100°C por uma hora. A mistura foi extraída em diclorometano, lavada com 1 acido hidroclico molar e secado. Realizada uma cromatografia rápida (acetato de hexano-etil) forneceu composto do titulo (85 mg, 20%) IH [Nu]MR (400 MHz, DMSO-⁶) [delta] ppm 1.18 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 4.01 - 4.06 (q, J=7.20 Hz, 2 H) 4.89 (s, 2 H) 7.10 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.26 - 7.31 (m, 5H) 7.39 (d, J=8.59 Hz, 2 H).
25

3b) N-{1-(4-Clorofenil)-6-hidroxi-4-oxo-3-(fenilmetil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilalcarbonila} glicina. Uma de etil 1-(4-clorofenil)-6-hidroxi-4-oxo-3- (fenilmetil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxilato (85 mg, 0.21 mmoles), DBU (90 mg, 0.6 mmoles) e glicina (60 mg, 0.8 mmoles) em etanol (5 mL) foi selado em um frasco e aquecido em um
30 reator de micro ondas a 160]C por uma hora. A mistura de reação foi diluida com um ácido hidroclico molar e extraído duas vezes com acetato de etila. Os extratos combinados foram vezes e lavados com 1 ácido hidroclico molar, seecado, e evaporado. A purificação

feita por HPLC preparativo (10-80% acetonitrila-aquosa-0.1%TFA) forneceu composto do título (23 mg, 24%) ¹H [Nu]MR (400 MHz, DMSO-(Z6) [delta] ppm 4.14 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 5.67 (s, 2 H) 7.24 (t, J=6.95 Hz, 1 H) 7.29 - 7.40 (m, 7 H) 7.54 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 10.10 (s, 1 H) 13.11 (s, 1 H)

5 Exemplo 4

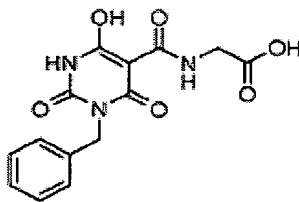


N-((6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)- 1 -[3-trifluorometila]fenil- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil} carbonil) glicina

4a) Etil 6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)- 1 -[3-(trifluorometil)fenil]- 1,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinacarboxilato. Dietil {[[(fenilmetil)amino]carbonil]propanodioate (200 mg, 0.68 mmoles) foi adicionado a uma suspensão de hidreto de sódio (60% de suspensão em óleo mineral, 100 mg, 2.5 mmoles) em dioxano seco (5 mL) e agitado por 10 minutos sob argônio. Isocianato 3- Trifluorofenil (140 mL, 1.02 mmoles) foi adicionado e a mistura selada em uma frasco de pressão aquecido em um reator de micro ondas a 100°C por 40 minutos. A mistura foi extraída em diclorometano, lavada com 1 ácido hidroclico molar e secado. A mistura foi evaporada e azeotropada com etanol. O resíduo foi escurrida em éter dietil para dar o composto do título (110 mg, 37%) ¹H NMR (400 MHz, OMSO-d6) [delta] ppm 1.10 (t, J=6.95 Hz, 3 H) 3.39 (q, J=6.99 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-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-l-[3-(trifluorometila]fenil]-l,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil)glicina. Uma mistura de etil 6-hidroxi-2,4-dioxo-3- (fenilmetil)- 1 -[3-(trifluorometil)fenil]- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxilato (110 mg, 0.25 mmoles), DBU (100 mg, 0.6 mmoles) e glicina (40 mg, 0.5 mmoles) em etanol (5 mL) foi selado em um frasco e aquecido em um reator de micro ondas a 160°C for 1 hora. A mistura de reação foi diluída com 1 ácido hidroclico molar e extraído duas vezes com diclorometano. A purificação foi realizada por HPLC preparativo (10-80% acetonitrila-aquosa-0.1%TFA) forneceu composto de título (15 mg, 13%) ¹H [Nu]MR (400 MHz, DMSO-^6) [delta] ppm 3.79 (d, J=5.05 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)

Exemplo 5

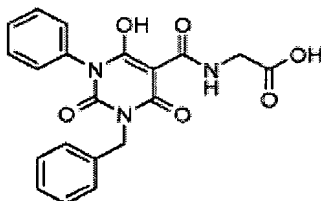


N- {6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinilcarbonil} glycine

5a) Etil 6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)- 1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxilato.

Etil 1 - { [2,4-bis(metioxi)fenilmetil]metil} -6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)- 1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxilato (260 mg, 0.59mmoles) foi agitado em uma mistura de ácido sulfúrico (5.0 mL) e água (1.0 mL) por 3 horas. A mistura foi despejada sobre gelo e o sólido foi coletado. O aquoso foi ajustado o seu pH para 3 e extraído por 3 vezes acetato de etila. Os extratos foram secados e evaporados e combinados com o sólido coletado. A purificação foi realizada por HPLC preparativo (acetonitrila-aquosa -0.1% TFA) deu o composto de título (106 mg, 62%) ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMIO [delta] ppm 1.28 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 4.14 (q, J=7.16 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).

Exemplo 6



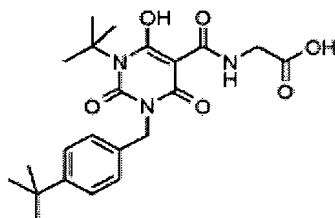
N- {6-Hidroxi-2,4-dioxo- 1 -fenil-3-(fenilmetil)- 1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonil}glicina

6a) Etil 6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 -fenil-3-(fenilmetil)- 1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinacarboxilato. Dietil [[[fenilmetil]amino]carbonil]propanodiolato (420 mg, 1.43 mmoles) foi adicionado a uma suspensão de hidreto de sódio (60% de suspensão em óleo mineral, 220 mg, 5.5 mmoles) em dioxano seco (10 mL) e agitado por 10 minutos sob argônio. Foi adicionado isocianato de fenila (240 mL, 2.21 mmoles) e a mistura foi selada em um frasco de pressão aquecido em um reator de micro ondas a 110° por 1 hora. A mistura foi extraída em diclorometano, lavada com ácido hidrocloreico molar e evaporado em gel de sílica. A cromatografia (acetato de etila) deu o composto do título (300 mg, 57%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-^d₆) [delta] 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-Hidroxi-2,4-dioxo- 1 -fenil-3-(fenilmetil)- 1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonil]glicina. Uma mistura de etil 6-hidroxi-2,4-dioxo-1-fenil-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxilato (300 mg, 0.82 mmoles), DBU (150 mg, 1.0 mmoles) e glicina (120 mg, 1.6 mmoles) em etanol (15 mL) foi selado em um frasco e aquecido em um reator de

micro ondas a 160°C por 1 hora. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado diluído com diclorometano e lavado com 1 ácido hidroclicórico molar. O aquoso foi extraído com diclorometano e os extratos combinados secados e evaporados para dar o composto do título (50 mg, 15%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-^d₆) [delta] 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)

Exemplo 7



N-[(1,1-Dimetiletil-3- ([4-(1,1 -dimetiletil)fenil]metil -6-hidroxi-2,4-dioxo- 1.2.3.4- tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

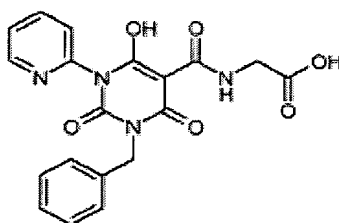
7a) 1-(1,1 -Dimetiletil-3- ([4-(1,1 -dimetiletil) -2,4,6(1H,3H,5H)- pirimidinatriona. Uma mistura de isocianato de butila (571 uL, 5.0 mmoles) e 4-t-butilbenzilamine (880 uL, 5.0 mmoles) em diclorometano seco foi agitado por 1 hora. Dicloromalonato (486 uL, 5.0 mmoles) foi adicionada e a mistura foi aquecida sob refluxo por 1 hora. A mistura foi lavada com ácido 1N hidroclicórico e evaporada sobre gel de sílica. Uma cromatografia rápida y (10-35% de acetato-hexano de etila) deu o composto do título (1.3 g, 79%) ¹[Eta] [Nu]MR (400 MHz, CLOROFORMIO) [delta] 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 Hz, 4 H).

7b) Etill N- IY 1 -(1,1 -dimetiletil)- 3 - { [4-(1 , 1 -dimetiletil)fenilmetil} -6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonilglicinato. 1-(1,1-Dimetiletil-3-{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil})-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona (1.3 g, 3.93 mmoles) e diisopropiletilamina (1.36 mL, 7.86 mmoles) foram agitados juntos em clorofórmio seco (25 mL) e tratado com isocianatoacetato de etila (335 mL, 3.93 mmoles). A mistura foi agitada por 3 horas, lavada duas vezes com ácido hidroclicórico molar, secado e evaporado para dar o composto do título (1.8 g, quant.) ¹[Eta] NMR (400 MHz, CHLOROFORM-^d₁) [delta] ppm 1.32 (t, J= 7.07 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 -Dimetiletil)-3- {[4-1,1 -dimetiletil)fenilmetil} -6-hidroxi-2,4-dioxo- 1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina. Uma mistura de N-[(1-(1,1-dimetilrilyl)- 3- { [4-(1 , 1 -dimetiletil)fenil]metil} -6-hidroxi-2,4-dioxo- 1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil)carbonil]glicinato de etila (1.8 g, 3.9 mmoles) e uma solução de hidróxido de sódio molar (6.0 mL) em etanol (5.0 mL) foi agitada por 1 noite. A reação foi incompleta, porém 6 hidróxido de sódio molar foi adicionado. Após 2 horas, a mistura foi partida entre acetato de etila e 1 ácido hidroclicórico molar, a solução orgânica foi lavada com 1 ácido hidroclicórico molar, secado e evaporado.

O composto do título foi obtido por cristalização de hexano frio (700 mg, 41%) ¹H [Nu]MR (400 MHz, DMSO-(Z6) [delta] ppm 1.25 (s, 9 H) 1.65 (s, 9 H) 4.11 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 4.93 (s, 2 H) 7.20 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.34 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 10.06 (t, J=5.56 Hz, 1 H) 13.06 (s, 1 H).

5 Exemplo 8



N- {6-Hidroxi-2.4-dioxo-3-(fenilmetil)- 1 -(2-piridinil)- 1.2.3.4-tetrahidro-5- pirimidinil]carbonil]glicina

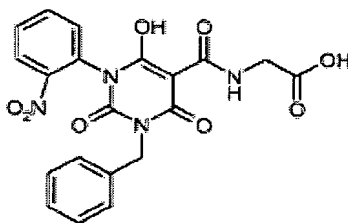
8a) 2-Isocianatopiridina. Ácido 2-Picolínico (1.0 g, 8.0 mmoles) foi agitado em tolueno (25mL) e tratado com azido difenilfosfonil (2.0 mL, 9.3 mmoles) a temperatura ambiente sob argônio. Trietilamina (1.34 mL, 9.6 mmoles) foi adicionado por gotejamento, agitado por 30 minutos em seguida aquecido 80°C por 2 horas. The mistura foi resfriada , o sólido coletado, lavado com com um pouco de acetado d e etila, hexano e secado a vácuo para dar o composto do título (750 mg, 78%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-(Z6) [delta] ppm 8.62 (dd, J=4.93, 1.14 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=6.32 Hz, 1 H), 8.04 (td, J=7.71, 2.02 Hz, 1 H), 7.91 (ddd, J=8.84, 6.95, 1.64 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.51 - 7.55 (m, 1 H), 7.17 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.00 (td, J=6.95, 1.26 Hz, 1 H).

8b) Etil 6-hidroxi-2.4-dioxo-3-(fenilmetil)-l-(2-piridinil)-1.2.3.4-tetrahidro-5- pirimidinacarboxilato. 2-Isocianatopiridina (265 mg, 2.2 mmoles) foi adicionado para uma suspensão de hidreto de sódio (200 mg, 5 mmoles) e dietil {[(fenilmetil)amino]carbonil}propanodioate (exemplo 1a, 425 mg, 1.45 mmoles) em dioxano anidro (10 mL). A mistra foi aquecida em um reator de micro ondas a 110°C POR 1 hora, resfriado, dissolvido em diclorometano, lavado com 1 ácido hidroclico molar e purificado por cromatografia rápida (acetato de etila - 10% de metanol em acetato de etila) para dar o composto do título (90 mg, 12%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) [delta] ppm 8.93 (dd, J=7.20, 1.39 Hz, 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-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)- 1 -(2-piridinil)- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonil] glicina. Uma mistura de N- {[6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-l-(2- piridinil)-l,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina (90 mg, 0.24 mmoles), glicine (90 mg, 1.2 mg) e DBU (150 mg, 1.0 mmoles) em etanol (5 mL) foi aquecido a 170°C por 1 hora em reator de micro ondas. A purificação por HPLC preparativa (acetonitrila - 0.1% TFA em água, 20-100%) deu o composto do título (17 mg, 18%). ¹H [Nu]MR (400 MHz, OMSO-*d*₆) [delta] ppm

13.13 (s, 1 H), 10.07 (s, 1 H), 8.58 (dd, J=4.93, 1.14 Hz, 1 H), 8.01 (td, J=7.71, 1.77 Hz, 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).

Exemplo 9



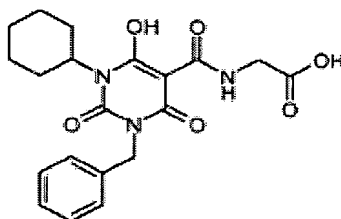
N-{6-Hidroxi-1-(2-nitrofenil)-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcar-

5 bonil} glicina

9a) Etil 6-hidroxi-1-(2-nitrofenil)-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinacarboxilato. Dietil {[fenilmetil]amino]carbonil}propanodioato (420 mg, 1.43 mmoles) foi adicionado a uma suspensão de hidreto de sódio (60% suspensão em óleo mineral, 220 mg, 5.5 mmoles) em dioxano seco (10 mL) e agitado por 10 minutos sob argônio. Isocianato de 2-Nitrofenil (360 mg, 2.20 mmoles) foi adicionado e a mistura selada em um frasco de pressão aquecido em um reator de micro ondas a 110°C por 1 hora. A mistura foi extraída em diclorometano, lavada com 1 ácido hidrocloreico molar e evaporado sobre gel de sílica. Uma cromatografia rápida foi realizada (hexano para 0.5% de ácido fórmico em acetato de etila) deu o composto do título (59 mg, 7%) IH NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [delta] ppm 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=5.31 Hz, 2 H), 0.97 - 1.31 (m, 3 H)

9b) N- {6-Hidroxi-2,4-dioxo-1-fenil-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonil}glicina. Uma mistura de etil 6-hidroxi-1-(2-nitrofenil)-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxilato (59 mg, 0.14 mmoles), DBU (80 mg, 0.52 mmoles) e glicina (40 mg, 0.53 mmoles) em etanol (3 mL) foi selado em um frasco e aquecido em um reator de micro ondas a 170°C por 1 hora. A mistura da reação foi despejada em 1 ácido hidrocloreico molar e extraído com diclorometano duas vezes e lavado com 1 ácido hidrocloreico molar. O composto foi obtido por purificação por HPLC preparativo (10-80% acetonitrila-aquosa-0.1%TFA)(17 mg, 28%) IH NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [delta] ppm 13.14 (br. s., 1 H), 10.04 (br. s., 1 H), 8.25 (dd, J=8.21, 1.14 Hz, 1 H), 7.93 (dt, J=7.71, 1.26 Hz, 1 H), 7.71 - 7.81 (m, 2 H), 5.06 (s, 2 H), 4.14 (d, J=5.56 Hz, 2 H)

Exemplo 10

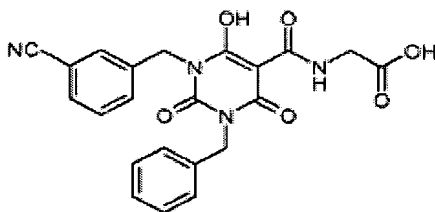


N- {1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonil} glicina

Um tubo de micro ondas contendo hidreto de sódio (60% suspensão em óleo, 46 mg, 1.15 mmoles) em dioxano (3 mL) foi tratado com dietil [[(fenilmetil)amino]carbonil]-propanodioato (exemplo 1a, 100 mg, 0.34 mmoles) e agitado sob argônio até que a evolução cessasse. Isocianato de ciclohexil (90 mL, 0.7 mmoles) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 100°C por 30 minutos em um reator de micro ondas. Glicina (48 mg, 0.65 mmoles) e DBU (4 gotas) foi adicionado, o frasco re-selado e aquecido a 160°C por 1 hora em um reator de micro ondas. A mistura foi despejada em ácido hidroclico molar e extraído com diclorometano 3 vezes. Os extratos combinados foram lavados com 1 ácido hidroclico molar e e salmoura, secados e evaporados para dar o produto bruto. A purificação por HPLC preparativo (acetonitrila -aquosa - 0.1% TFA, 20-100%) deu o composto do título (10 mg, 7%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-^d₆) [delta] ppm 10.12 (t, J=5.18 Hz, 1 H), 7.23 - 7.34 (m, 6 H), 4.99 (s, 2 H), 4.65 (t, J=1.62 Hz, 1 H), 4.10 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 2.21 - 2.32 (m, 2 H), 1.78 (d, J=12.63 Hz, 2 H), 1.62 (s, 3 H), 1.22 - 1.33 (m, 3 H), 1.06 - 1.17 (m, 1H).

Exemplo 11



N-[[1-[(3-Cianofenil)metila]-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-1,2,3,4- tetrahidro-5- pirimidinila]carbonila]glicina

11a) Etill N-[[6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(phenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil]carbonil]glicinato. Isocianato de etila (2.24 mL, 20 mmoles) foi adicionado por gotejamento a uma solução de 1l-(fenilmetil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona (4.4 g, 20 mmoles) e diisopropilamina de etila (6.9 mL, 40 mmoles) em diclorometano (120 mL) e agitado por uma noite sob argônio. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclico polar, água e salmoura, secada e evaporada. O sólido foi escorrido em eter dietila, coletado, lavado com éter dietila e hexano, secado para dar o composto do título (5.1 g, 73 %).

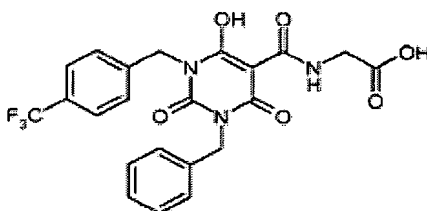
¹[Eta] NMR (400 MHz, DMSO-^d₆) [delta] ppm 12.13 (br. s., 1 H), 9.84 (br. s., 1 H), 7.13 - 7.48 (m, 5 H), 4.95 (s, 2 H), 4.17 (d, 2 H), 4.15 (q, 2 H), 1.21 (t, J=7.20 Hz, 3 H)

11b) Etil N- {[1(3-cianofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinilcarbonil]glicinato. Uma mistura de N-[[6-hidroxi-2,4-dioxo-3- (fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicinato de etila (350 mg, 1.0 mmoles), brometo de 3-cianobenzila (250 mg, 1.22 mmoles) e carbonato de sódio (300 mg, 2.9 mmoles) em dimetilformamida (5.0 mL) foi agitada sob argônio 100°C por 2 horas. A mistura foi resfriada, des-

pejada em 1 ácido hidroclicorico molar e extraído com acetato de etila (2 x). Os extratos combinados foram lavados com água e salmoura. A purificação por HPLC preparativo (acetonitrila aquosa - 0.1% TFA, 20-100%) deu o composto do titulo (300 mg, 65%). IH [Nu]MR (400 MHz, DMSO-⁶) [delta] ppm 10.12 (t, J=5.81 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.71 - 7.76 (m, 1 H), 7.66 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.54 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=4.29 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 Hz, 2 H), 4.15 (q, J=7.07 Hz, 2 H), 1.21 (t, J=7.20 Hz, 3 H)

11c) N- {[(1-[(3-Cianofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)- 1,2,3,4- tetrahydro-5-pirimidinilcarbonil} glicina. Etil N- { [1 - [(3 -cianofenil)metil] -6-hidroxi-2,4- dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pirimidinil]carbonil}glicinatoe (280 mg, 0.6 mmoles) foi dissolvido em metanol (5 mL) e tratado com uma solução de hidróxido de sódio molar (4 ml) e agitado por 3 horas. A mistura foi acidificada e extraída em acetato de etila. A purificação por HPLC preparativa (acetonitrila-aquosa - 0.1% TFA, 20-100%) e a cristalização de etanol-aquoso deu o composto do titulo (50 mg, 20%). IH [Nu]MR (400 MHz, OMSO-d₆) [delta] ppm 13.11 (s, 1 H), 10.11 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.74 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.55 (t, J=7.71 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 Hz, 2 H).

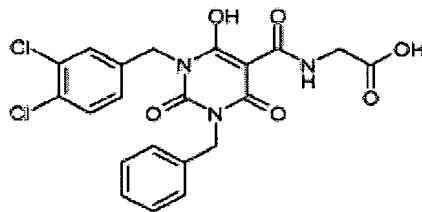
Example 12



N-[(6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-1-[(4-(trifluorometila)fenila]metila)- 1,2,3,4-tetrahydro-5-pirimidinil]carbonila]glicine

Uma mistura de N-[[6-hidroxi-2,4-dioxo-3- (fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pirimidinil]carbonil]glicinato de etila (exemplo 11a 356 mg, 1.03 mmoles), brometo de 4-trifluormetilbenzila (175 ml, 1.13 mmoles) e carbonato de sódio (330 mg, 3.1 mmoles) em dimetilformamida (6,0 ml) foi agitado sob argônio a 100°C por 2.5 horas. A mistura foi resfriada, despejada em 1 ácido hidroclicorico molar e extraído com acetato de etila (2 x). O Ester foi hidrolisado por agitação em uma mistura de etanol (3 ml) e uma solução de hidroxido de sódio molar (3 ml) por 3 horas. A mistura foi acidificada e extraída com acetato d etila. A purificação por HPLC preparativo (acetonitrila-aquosa 0,1%, 20-100%) e a cristalização de etanol-aquoso deu o composto do titulo (150 mg, 30%). IH [Nu]MR (400 MHz, DMSO-⁶) [delta] ppm 13.12 (s, 1 H), 10.12 (t, J=5.56 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.53 (d, J=8.08 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 Hz, 2 H).

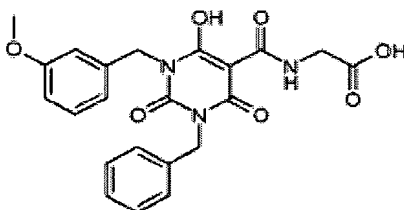
Exemplo 13



N-([1-[(3,4-Diclorofenila)metila]-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-1,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinila]carbonila}glicina

Uma mistura de N-[[6-hidroxi-2,4-dioxo-3- (fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicinato de etila (example 11a, 357 mg, 1.03 mmoles), brometo de 3,4-diclorobenzila (193 mL, 1.13 mmoles) e carbonato de sódio (330 mg, 3.1 mmoles) em dimetilformamida (6.0 mL) foi agitada sob argônio a 100°C por 2.5 horas. A mistura foi resfriada, despejada em 1 ácido hidroclicorico e extraído com acetato de etila (2 x). O ester foi hidrolisado por agitação em uma mistura de etanol (3 ml) e uma solução de hidróxido de sódio molar (3 ml) por 3 horas. A mistura foi acidificada e extraída com acetato de etila. A purificação por HPLC preparativa (acetonitrila -aquosa - 0.1% TFA, 20-100%) e cristalização de etanol-aquoso deu o composto do título (50 mg, 10%). IH NMR (400 MHz, DMSO-^d₆) [delta] ppm 13.13 (s, 1 H), 10.11 (t, J=5.68 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J=5.18, 3.16 Hz, 2 H), 7.24 - 7.34 (m, 6 H), 5.01 (s, 2 H), 5.02 (s, 2 H), 4.14 (d, J=5.81 Hz, 2 H).

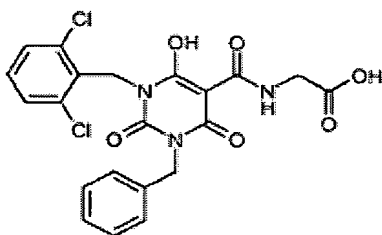
Exemplo 14



N- {[6-Hidroxi- 1 - {[3-(metiloxo)fenil]metila} -2,4-dioxo-3-(fenilmetila)- 1 ,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinila]carbonila} glicina

Uma mistura de N-[[6-hidroxi-2,4-dioxo-3- (fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicinato de etila (example 11a, 369 mg, 1,06 mmoles), brometo de 3-metoxibenzila (163 ml, 1.17 mmoles) e carbonato de sódio (330 mg, 3.1 mmoles) em dimetilformamida (6.0 mL) foi agitada sob argônio a 100°C por 2.5 horas. A mistura foi resfriada, despejada em 1 ácido hidroclicorico molar e extraído com acetato de etila (2 x). O ester foi hidrolisado por agitação em uma mistura de etanol (3 mL) e uma solução de hidróxido de sódio molar (3 mL) por 3 horas. A mistura foi acidificada e extraída com acetato de etila. A purificação pr HPLC preparativo (acetonitrila-aquosa- 0.1% TFA, 20-100%) e cristalização de etanol-aquoso deu o composto do título (50 mg, 11%). IH NMR (400 MHz, DMSO-^d₆) [delta] 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 Hz, 2 H), 3.71 (s, 3 H).

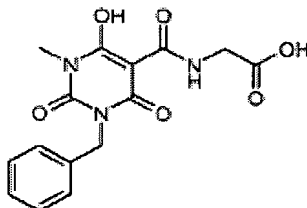
Example 15



N- {[6-Hidroxi- 1 - {[3-(metiloxo)fenil]metila} -2,4-dioxo-3-(fenilmetila)- 1 ,2,3,4- tetra-
hidro-5-pirimidinila]carbonila} glicina

Uma mistura de N-[[6-hidroxi-2,4-dioxo-3- (fenilmetil)-l,2,3,4-tetrahidro-5-
5 pirimidinil]carbonil]glicinato de etila (example 11a, 388 mg, 1.12 mmoles), brometo de 2,6-
diclorobenzila (295 ml, 1.23 mmoles) e carbonato de sódio (330 mg, 3.1 mmoles) em dimetil-
formamida (6.0 mL) foi agitado sob argon a 100°C por 2,5 horas. A mistura foi resfriada,
despejada em ácido hidroclico molar e extraído com acetato de etila (2 x). O ester foi hi-
drolisado por agitação em uma mistrura de etanol (3 mL) e 1 solução de hidróxido de sódio
10 molar (3 mL) por 3 horas 3 horas. A mistura foi acidificadae extraída com acetato de etila. A
purificação por HPLC preparativa (acetonitrila -aquosa - 0.1 % TFA, 20- 100%) e a cristali-
zação de etanol-aquoso deu o composto titulado (60 mg, 11%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-
d₆) [delta] 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 Hz, 2 H).

15 Exemplo 16



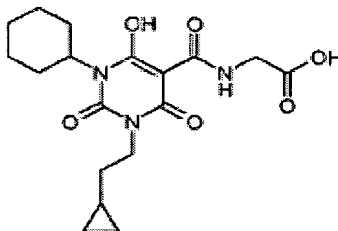
N-[[6-Hidroxi-l-metila-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-l,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidini-
la]carbonila} glicina

Uma mistura de N-[[6-Hidroxi-l-metila-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-l,2,3,4-tetrahidro-5-
pirimidinila]carbonila} glicina

20 Etila (295mg, 0,85 mmoles), metiliodo (62 mL, 1.0 mmoles) e carbonato de sódio
(320 mg, 3.0 mmoles) em dimetilformamida (5.0 mL) foi agitada sob argonio a 100°C por
2.5 horas. A mistura foi resfriada, despejada em um acido hidroclico molar e extraído com
acetato de etila (2 x). O ester foi hidrolisado por agitação em uma mistura de etanol (5 mL)
e uma solução de hidróxido de sódio molar (4 mL) por 4 horas. A mistura foi acidificada e
25 extraída com acetato de etila. A purificação por HPLC preparativo (acetonitrila-aquosa -
0.1% TFA, 20-100%) e a cristalização do eter-hexano deu o composto do titulo (80 mg
28%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [delta] ppm 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=5.81 Hz, 2 H), 3.21 (s, 3 H).

Exemplo 17



N-{1-Ciclohexil-3-(2-ciclopropiletil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonil} glicina

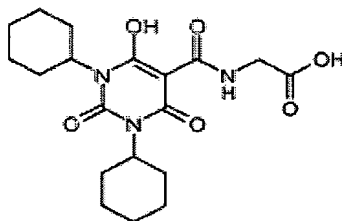
5 17a) N-Ciclohexil-N-(2-ciclopropiletil)uréia. Isocianato ciclohexila (564 ml, 4.7 mmoles) foi adicionado a uma solução de hidrocloreto de ciclopropiletilamina (537 mg, 4.4 mmoles) e trietilamia (615 ml, 4.4 mmoles) in cloroformio (10 ml) sob argônio à temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 1 hora, lavada com ácido hidrocloreto molar, secado e evaporado. Trituração com hexano deu um sólido (550 mg, 59%). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMIO-*d*) [delta] ppm 4.55 (br. s., 1 H), 3.47 - 3.59 (m, 1 H), 3.27 (t, J=6.95 Hz, 2 H), 1.95 (dd, J=12.63, 3.54 Hz, 2 H), 1.67 - 1.79 (m, 2 H), 1.58 - 1.67 (m, 1 H), 1.43 (q, J=6.99 Hz, 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)

15 17b) 1-Ciclohexil-3-(2-ciclopropiletil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinetriona. Dicloreto malonil (250 ml, 2.57 mmoles) foi adicionado a uma solução de N-ciclohexil-N''-(2-ciclopropiletil)uréia (500 mg, 2.38 mmoles) em diclorometano sob argônio. A mistura foi agitada por uma noite em seguida aquecida sob refluxo por duas horas. Cromatografia rápida (hexano a 20% acetato-hexano de etila) deu o composto do título (230 mg, 35%). ¹[Eta] NMR (400 MHz, CLOROFORMIO-*d*) [delta] ppm 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=13.39 Hz, 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).

25 17c) N-{1-ciclohexil-3-(2-ciclopropiletil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinilcarbonil} glicina. Um solução de 1-ciclohexil-3-(2-ciclopropiletil)-2,4,6(1H, 3H, 5H)-pirimidinetriona (225 mg, 0.8 mmoles) e diisopropiletilamina (280 ml, 1.6 mmoles) em cloroformio (10 ml) foi tratado com 2-isocianatoacetato de etila (91 ml, 0.81 mmoles) e agitado por 1 hora. A mistura foi lavada com uma solução de ácido hidrocloreto (2 x) e evaporada. O resíduo foi dissolvido em etanol (3 ml) e tratada com uma solução de hidróxido de sódio molar e agitada por 3 horas. A mistura foi partida entre acetato de etila e e um ácido hidrocloreto de etil acetato, separado e a solução orgânica lavada com salmoura, secada e evaporada. O resíduo solico foi reprecipitado de éter-hexano para dar o composto do título (190 mg, 63%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-(*Z*6)) [delta] ppm 13.07 (br. s, 1 H), 10.14 (t, J=5.81 Hz, 1

H), 4.64 (s, 1 H), 4.12 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 3.87 - 3.92 (m, 2 H), 2.22 - 2.34 (m, 2 H), 1.79 (d, J=13.14 Hz, 2 H), 1.61 (t, J=12.13 Hz, 3 H), 1.45 (q, J=7.16 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)

Exemplo 18



5 N-[(1,3-diciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina Processo 1

18.1a) 1,3-Diciclohexil-2A6(1H,3H,5H)-pirimidinetriona. Diciclohexilurea (3.0 g, 13.39 mmoles) foi agitada em cloroformio (80 mL) e tratada com uma solução de dicloreto de malonil (1.3 mL, 13.39 mmoles) em cloroformio (20 mL), adicionada por gotejamento sob argônio. A mistura foi aquecida a 50°C por 4 horas, lavada com 1 ácido hidroclico molar e evaporado sobre gel de sílica. Cromatografia rápida (10-30% de acetato de etila em hexano) para dar o composto do título (2.13 g, 55%). ¹[Eta] NMR (400 MHz, OMSO-d6) [delta] ppm 4.46 (tt, J=12.13, 3.54 Hz, 2 H), 3.69 (s, 2 H), 2.15 (qd, J=12.46, 3.28 Hz, 4 H), 1.77 (d, J=13.14 Hz, 4 H), 1.59 (t, J=12.76 Hz, 6 H), 1.26 (q, J=12.97 Hz, 4 H), 1.04 - 1.16 (m, 2 H)

15 18.1b) N-[(1,3-diciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

Isocianatoacetato de etila (802 ml, 7.15 mmoles) foi adicionado à mistura de 1,3-diciclohexil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinetriona (2.1 g, 7.15 mmoles) e diisopropiletilamina (2.47 mL, 14.3 mmoles) em diclorometano (100 mL) e agitado por uma noite. A mistura de reação foi lavada com 1 ácido hidroclico molar (2x) e evaporada. O resíduo foi dissolvido em etanol (10 ml) e tratado com um hidróxido de sódio molar (5 mL). A mistura foi agitada 72 horas, acidificada e extraída no acetato de etila. Algum ester permaneceu, contudo, a solução foi evaporada e o resíduo foi dissolvido em uma solução de hidróxido de sódio molar com aquecimento e agitação por 2 horas. A mistura foi acidificada com 1M HCl e extraída com acetato de etila (2 x). Os extratos combinados foram lavados com 1 ácido hidroclico molar, secados e evaporados até um sólido que foi escorrido em uma mistura de éter dietil e hexano, coletado, lavado com a mesma mistura solvente e secado para dar o composto do título (1.86 g, 66%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) [delta] ppm 13.07 (br. s., 1 H), 10.19 (t, J=5.31 Hz, 1 H), 4.63 (t, J=10.99 Hz, 2 H), 4.12 (d, J=5.56 Hz, 2 H), 2.27 (q, J=1.71 Hz, 4 H), 1.79 (d, J=12.88 Hz, 4 H), 1.50 - 1.69 (m, 6 H), 1.28 (q, J=12.97 Hz, 4 H), 1.12 (q, J=12.72 Hz, 2 H)

Processo 2

18.2a) 1,3-Diciclohexil-2,4,6-tris(hidroxi)-6,7,8-trioxo-5,6,7,8-tetra-hidro-5-pirimidinatriona. Uma solução de N,N-diciclohexilcarbodiimida (254 g; 1.23 mol.) em anidroTHF (700 mL) foi adicionado por gotejamento para um ponto frio 0°C, uma solução de ácido malônico (64.1 g; 0.616 mol.) em anidro THF (300 mL) por um período de 30 minutos. A mistura foi agitada e liberada para aquecer à temperatura ambiente por 2 horas. Após 1 hora a mistura tornou-se bem grossa com o precipitado, desta forma em anidro THF (500 mL) foi adicionado para facilitar a agitação. A mistura foi filtrada e o filtrado evaporado para fornecer um sólido amarelo que foi imediatamente escorrido no etanol (1 L) e aquecido para temperatura de refluxo. A mistura foi então liberada para resfriar à temperatura ambiente e em seguida filtrada e o sólido lavado com etanol gelado (250 mL) para fornecer o composto do título (129.4 g; 72%) como um sólido sem cor. ¹[E_t] NMR (400 MHz, DMSO-(D₆) [delta] ppm 1.03 - 1.18 (m, 2 H) 1.18 - 1.34 (m, 4 H) 1.59 (t, J=13.14 Hz, 6 H) 1.76 (d, J=12.88 Hz, 4 H) 2.04 - 2.24 (m, 4 H) 3.69 (s, 2 H) 4.35 - 4.54 (m, 2 H).

18.2b) N-[(1,3-diciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil] glicinato de etila

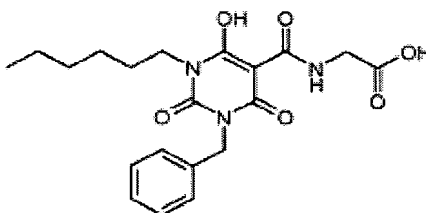
Um solução de 1,3-diciclohexil-2,4,6-tris(hidroxi)-6,7,8-trioxo-5,6,7,8-tetra-hidro-5-pirimidinatriona (120.0 g; 0.41 mol.) e diisopropiletilamine (105.8 g; 0.82 mol.) em diclorometano (1 L) foi agitado e tratado por gotejamento com uma solução de isocianatoacetato de etila (53.0 g; 0.41 mol.) em diclorometano (500 mL) e a mistura foi então agitada à temperatura ambiente por uma noite. A mistura foi então tratada por gotejamento com ácido hidrocloreico 6M aq. (500 mL) e a camada orgânica separada foi secada e evaporada. O sólido resultante foi escorrido em hexanos (500 mL) e aquecido à temperatura de refluxo. A mistura foi então liberada para esfriar e filtrada para fornecer N-[(1,3-diciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato etil (159.1 g; 92%) como um pó cremoso. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMIO-d₃) [delta] 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 Hz, 2 H) 4.28 (q, J=7.24 Hz, 2 H) 4.74 (s, 2 H) 10.37 (t, J=4.67 Hz, 1 H).

18.2c N-[(1,3-diciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

Uma suspensão agitada de [Nu]-[(1,3-diciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etila (159.0 g; 0.377 mol.) no etanol (1.5 L) foi tratado por gotejamento com hidróxido de sódio 6M aq. (250 mL) e agitado à temperatura ambiente por 3 horas. A solução foi então acidificada por adição por gotejamento de ácido hidrocloreico hidróxido de sódio 6M aq. (300 mL), diluído com água (1L) e em seguida filtrado. O sólido bruto foi escorrido em água (2 L) em seguida agitada vigorosamente e aquecida 35°C por 1 h e filtrado e seco. O material sólido (~ 138 g) foi então cristalizado a partir do ácido acético glacial (1.5 L) (com filtração quente para remover uma pequena quantidade de

material insolúvel). O sólido, que cristalizado sob resfriamento, foi coletado e lavado com ácido acético glacial (3x 100 ml) para fornecer N-[(1,3-diciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina (116.2 g; 78%) como um sólido sem cor. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) [delta] ppm 1.11 (d, J=12.88 Hz, 2 H) 1.27 (q, J=12.80 Hz, 4 H) 1.62 (s, 6 H) 1.70 - 1.90 (m, J=12.88 Hz, 4 H) 2.11 - 2.44 (m, 4 H) 4.11 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 4.45 - 4.77 (m, 2 H) 10.19 (t, J=5.81 Hz, 1 H) 13.08 (s, 1 H).

Example 19



N-[(1-Hexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenil,etil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

10 19a) N-Hexil-N-(fenilmetil)ureia.-

Isocianato de hexila (620 uL, 4.24 mmoles) foi adicionado a uma solução de hidrocloreto de benzilamina (610 mg, 4.24 mmoles) e diisopropiletilamina (735 mL, 4.24 mmoles) no cloroformio (10 mL). A mistura foi agitada por uma hora, lavada com ácido hidrocloreto molar (2x), secado e evaporado para dar o composto do título (993 mg, 91%). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMIO-*d*₁) [delta] ppm 7.18 - 7.45 (m, 5 H), 4.37 (s, 2 H), 3.15 (t, J=7.20 Hz, 2 H), 1.42 - 1.53 (m, 2 H), 1.23 - 1.36 (m, 6 H), 0.84 - 0.94 (m, 3 H).

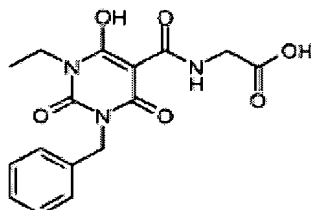
19b) 1-Hexil-3-(fenilmetil)-2A6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona. Dicloreto malonil dichloride (411 mL, 4.2 mmoles) foi adicionado a uma solução de N-hexil-N'-(fenilmetil)uréia (900 mg, 3.8 mmoles) em diclorometano (25 mL) e a mistura foi aquecida sob refluxo por 3 horas. A mistura foi lavada com 1 ácido hidrocloreto molar e evaporado. Cromatografia rápida foi realizada (10-15% ethyl acetate in hexane) deu o composto do título (480 mg, 42%). ¹[Eta] NMR (400 MHz, CHLOROFORMIO-*d*₁) [delta] ppm 7.46 (dd, J=7.83, 1.52 Hz, 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).

25 19c) N-{1-Hexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinilcarbonil} glicine.

Uma mistura de 1-hexil-3-(fenilmetil)-2,4,6(1H,3H,5H)- pirimidinatriona (470 mg, 1.55 mmoles), diisopropiletilamina (280 mL, 1.6 mmoles) e 2-isocianatoacetato de etila (132 mL, 1.55 mmoles) foi agitado em clorofórmio (10 mL) por 3 horas. A mistura foi lavada com ácido hidrocloreto (2 x) e evaporada. O resíduo foi dissolvido em etanol (15 mL), tratado com uma solução de hidróxido de sódio molar e agitado por 4 horas. A mistura foi partida entre acetato de etila 1 ácido hidrocloreto molar. O aquoso foi extraído com acetato de etila e o

extrato combinado lavado com 1 ácido hidroclicorico molar e salmoura, secado e evaporado. Um solido foi obtido do dietil eter-hexano e recrystalizado a partir do tolueno-hexano para dar o composto do titulo (280 mg, 46%). ¹[Eta] NMR (400 MHz, DMSO-(Z6) [delta] ppm 13.11 (s, 1 H), 10.10 (s, 1 H), 7.24 - 7.34 (m, 5 H), 5.01 (s, 2 H), 4.13 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 3.77 - 3.86 (m, 2 H), 1.54 (d, J=6.82 Hz, 2 H), 1.26 (s, 6 H), 0.81 - 0.89 (m, 3 H).

Exemplo 20



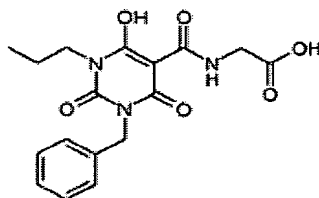
N-{1-Etil-6-hidroxi-2.4-dioxo-3-(fenilmetil)-1.2.3.4-tetrahidro-5-pirimidinilcarbonyl} glicina

20a) 1-Etil-3-(fenilmetil)-2.4.6(1H.3H.5H)-pirimidinatriona. Dicloreto malonil (411 ml, 4.2 mmoles) foi adicionado a uma solução de N-etil-7V-(fenilmetil)uréia (685 mg, 3.84 mmoles) em diclorometano (25 ml) e a mistura foi aquecida sob refluxo por 1 hora. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclicorico molar evaporado. Cromatografia rápida (10-30% acetato de etila no hexano) deu o composto do titulo (390 mg, 42%). ¹[Eta] NMR (400 MHz, CLOROFORMIO-cO [delta] 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 Hz, 2 H), 3.64 (s, 2 H), 1.20 (t, J=7.07 Hz, 3 H).

20b) N-[[1-Etil-6-hidroxi-2.4-dioxo-3-(fenilmetil)-1.2.3.4-tetrahidro-5-pirimidinilcarbonyl] glicina.

Uma solução de 1-etil-3-(fenilmetil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona (390 mg, 1.58 mmoles) e diisopropietilamina (546 ml, 3.16 mmoles) em cloroformio (10 mL) foi tratada com isocianatoacetato de etila (135 uL, 1.58 mmoles) e agitado por 2 horas sob argônio. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclicorico molar (2 x), secado e evaporado. O resíduo foi dissolvido em etanol (10 ml) tratado com 1 solução de hidróxido de sódio molar (5 mL) e agitado por uma noite. A mistura foi acidificada e extraída no acetato de etila e solução orgânica secou e evaporou. A cristalização do metanol-aquoso deu o composto do titulo (350 mg, 64%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-⁶) [delta] ppm 13.12 (br. s, 1 H), 10.10 (s, 1 H), 7.24 - 7.35 (m, 5 H), 5.01 (s, 2 H), 4.14 (d, J=5.56 Hz, 2 H), 3.87 (q, J=6.99 Hz, 2 H), 1.14 (t, J=6.95 Hz, 3 H).

Example 21



N- {6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1 -propil -1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbo-
nil} glicina

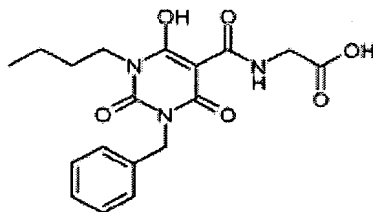
21a) 1-(feilmetil) -3-propil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona. Dicloreto malonil (427 ml, 4.4 mmoles) foi adicionado a uma solução de N-(fenilmetil) -N-propillureia (778 mg, 4.04 mmoles) em diclorometano (25 mL) e a mistura foi aquecida sob refluxo por 1 hora. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclico molar e evaprada. Cromatografia rápida (10- 20% acetato de etila em hexano) deu o composto do titulo (730 mg, 70%). 1[Etal] [Nu]MR (400 MHz, CLOROFORMIO-cO [delta] ppm 7.46 (dd, J=8.08, 1.52 Hz, 2 H), 7.29 - 7.38 (m, 3 H), 5.07 (s, 2 H), 3.79 - 3.87 (m, 2 H), 3.69 (s, 2 H), 1.57 - 1.69 (m, 2 H), 0.94 (t, J=7.45 Hz, 3 H)

21b) N- {6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil) - 1 -propil- 1.2.3.4-tetrahidro-5- pirimidi-
nil]carbonil}glicina

Uma solução de 1-(fenilmetil)-3-propil-2,4,6(1H,3H,5H)- pirimidinatriona (730 mg, 2.8 mmoles) and diisopropiletilamina (970 ml, 5.6 mmoles) em cloroformio (12 ml) foi tratada com isocianatoacetato de etila

(239 ml, 2.8 mmoles) e agitado por 2 horas sob argonio. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclico molar (2 x), secado e evaporado. O resíduo foi dissolvido em etanol (10 mL), tratado com uma solução de hidróxido molar (5 mL) e agitado por uma noite. A mistura foi acidificada e extraída no acetato de etila e solução orgânica secada e evaporada. A cristalização do etanol-aquoso deu o composto do titulo (800 mg, 71%). 1[Etal] [Nu]MR (400 MHz, DMSO-⁶) [delta] ppm 13.11 (s, 1 H), 10.11 (s, 1 H), 7.24 - 7.34 (m, 5 H), 5.01 (s, 2 H), 4.13 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 3.75 - 3.84 (m, 2 H), 1.52 - 1.63 (m, 2 H), 0.86 (t, J=7.45 Hz, 3 H)

Exemplo 22



N-{1-Butil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonil}
glicina

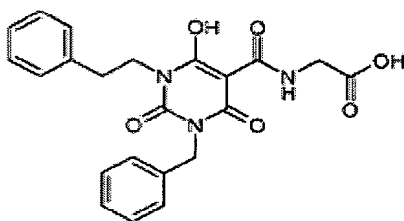
22a) 1-Butil-3-(fenilmetil),4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona. Dicloreto malonil (497 ml, 5.1 mmoles) foi adicionado a uma solução de N-butil-N-(fenilmetil)uréia (959 mg, 4.65 mmoles) em diclorometano (25 mL) e a mistura foi aquecida sob refluxo por 1 hora. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclico molar e evaporada. Cromatografia rápida (0- 15% acetat de etila em hexano) deu o composto do titulo (676 mg, 53%). 1[Etal] [Nu]MR (400 MHz, OMSO-d6) [delta] 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, 7.33 Hz, 2 H), 0.88 (t, J=7.33 Hz, 3 H).

22b) N- {6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)- 1 -propil- 1.2.3.4-tetrahidro-5- pirimidinil-

carbonil]glicine.

Uma solução de 1-butil-3-(fenilmetil)-2,4,6(1H,3H,5H)- pirimidinatriona (676 mg, 2.46 mmoles) e diisopropiletilamina (826 ml, 4.93 mmoles) em cloroformio (12 ml) foi tratada com isocianaacetato de etila (211 uL, 2.46 mmoles) e agitado por 3 horas sob argônio. A mistura foi lavada com 1 ácido hidrocloreico molar(2 x), secada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em etanol (10 ml) tratado com uma solução de hidróxido de sódio (7 mL) e agitada por uma noite. A mistura foi acidificada e extraída no acetato de etila e a solução orgânica secou e evaporou. A cristalização do etanol-aquoso deu o composto do título (580 mg, 63%). 1[Etal] [Nu]MR (400 MHz, DMSO-⁶) [delta] 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, 7.41 Hz, 2 H), 1.29 (dq, J=14.97, 7.39 Hz, 2 H), 0.89 (t, J=7.45 Hz, 3 H).

Exemplo 23



N- {6-Hidroxi-2,4-dioxo- 1 -(2-feniletil) -3-(fenilmetil) -1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil}carbonil} glicina

23a) N-(2-feniletil) -N-(fenilmetil) uréia. Isocianato de fenetil (612 uL, 4.42 mmoles) foi adicionado a uma solução agitada de hidrocloreto de benzilamina (635 mg, 4.42 mmoles) e diisopropilamina (766 uL, 4.42 mmoles) em cloroformio sob argônio e agitada por 1 hora. A mistura foi lavada com 1 ácido hidrocloreico molar(2 x), secada e evaporada para dar o composto do título (1.0 g, 89%). 1H NMR (400 MHz, CLOROFORMIO-¹) [delta] ppm 7.20 - 7.41 (m, 8 H), 7.18 (d, J=6.82 Hz, 2 H), 4.34 (s, 1 H), 3.47 (t, J=6.82 Hz, 2 H), 2.82 (t, J=6.95 Hz, 2 H).

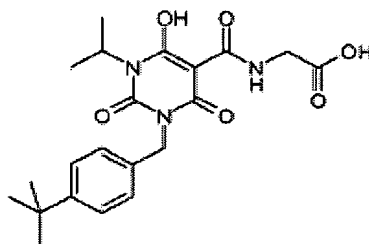
23b) 1-(2-feniletil)-3-(fenilmetil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona. Dicloreto malonil (546 uL, 5.6 mmoles) foi adicionado à solução de N-(2-feniletil)-N-(fenilmetil) uréia (1.0 g, 3.93 mmoles) em diclorometano (25 mL) ea mistura foi aquecida sob refluxo por 1 hora. A mistura foi lavada com 1 ácido hidrocloreico molar e evaporada. Cromatografia rápida (10-25% acetato de etila em hexano) deu o composto do título (930 mg, 73%). 1[Etal] NMR (400 MHz, CLOROFORMIO-¹) [delta] ppm 7.43 (dd, J=7.96, 1.64 Hz, 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-Hidroxi-2,4-dioxo- 1 -(2-feniletil)-3-(fenilmetil)- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pimidinilcarbonil} glicina.

Uma solução de 1-(2-feniletil)-3-(fenilmetil)- 2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona (930 mg, 2.89 mmoles) e

diisopropyletilamina (1.0 mL, 5.78 mmoles) em cloroformio (15 mL) foi tratada com isocianatoacetato de etila (250 μ L, 2.89 mmoles) e agitado por 3 horas sob argônio. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclico molar (2 X), secado e evaporado. O resíduo foi dissolvido em etanol (10 mL), tratado com uma solução de hidróxido de sódio molar (10 mL) e agitado por noite. A mistura foi acidificada e extraída no acetato de etila e a solução orgânica secou e evaporou um sólido. O sólido foi escorrido em éter dietil, coletado, lavado com éter dietil e hexano e secado para fornecer o composto do título (580 mg, 47%). ¹[Et] NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) [delta] ppm 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 Hz, 2 H), 3.98 - 4.10 (m, 2 H), 2.87 (t, 2 H)

Example 24



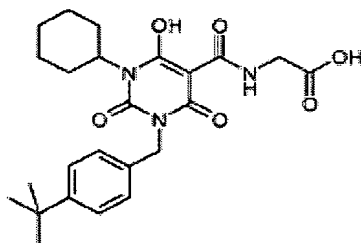
N-((4-(4-(dimethylethyl)phenyl)methyl)-6-hydroxy-1-(1-methylethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl)glycine

24a) N-((4-(4-(dimethylethyl)phenyl)methyl)-6-hydroxy-1-(1-methylethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl)glycine. A mixture of 4-*t*-butylbenzylamine (704 μ L, 4.0 mmoles) and isopropyl isocyanate (392 μ L, 4.0 mmoles) was stirred in chloroform (10 mL) for 1 hour. Malonyl dichloride (388 μ L, 4.0 mmoles) was added and the mixture was heated at 45[deg.]C for 1 hour. The mixture was washed with 1 molar hydrochloric acid and purified by flash chromatography (10-25% ethyl acetate - hexane) to give the title compound (385 mg, 30%). ¹[Et] NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*₁) [delta] ppm 7.34 - 7.43 (m, 4 H), 5.03 - 5.09 (m, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 3.66 (s, 2 H), 1.45 (d, J=7.07 Hz, 6 H), 1.32 (s, 9 H).

24b) N-((4-(4-(dimethylethyl)phenyl)methyl)-6-hydroxy-1-(1-methylethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl)glycine. A solution of 1-((4-(1-(dimethylethyl)phenyl)methyl)-3-(1-methylethyl)-2,4,6-trihydroxy-5-pyrimidinyl)carbonyl)glycine (385 mg, 1.21 mmoles) and diisopropylethylamine (418 μ L, 2.42 mmoles) in chloroform (10 mL) was treated with ethyl isocyanatoacetate (103 μ L, 1.21 mmoles) and stirred for 3 hours under argon. The mixture was washed with 1 molar hydrochloric acid (x2), dried and evaporated. The residue was dissolved in ethanol (5 mL), treated with 1 molar sodium hydroxide solution (8 mL) and stirred for 3 hours. The mixture was acidified and extracted into ethyl acetate and the organic solution dried and evaporated. A solid was obtained by trituration in hexane plus a little diethyl ether, collected, washed with hexane to give the title compound (338 mg, 67%). ¹[Et] NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) [delta] ppm 13.09 (br.s, 1 H), 10.12 (br.s, 1 H), 7.34 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.22 (d, J=8.59 Hz, 2 H), 5.06 (ddd, J=13.52, 6.69, 6.57

Hz, 1 H), 4.96 (s, 2 H), 4.13 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 1.41 (d, J=7.07 Hz, 6 H), 1.25 (s, 9 H)

Exemplo 25



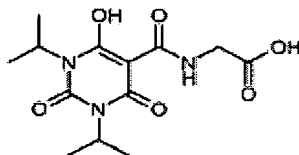
N-[(1-ciclohexil-3-[(4-(1,1-dimetiletil)fenil)metil]-[omicron]-hidroxi^[Lambda]-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

- 5 25a) 1-Ciclohexil-3-[(4-(1,1-dimetiletilfenilmetil)-2,4,6(1 H,3H,5H)-pirimidinatriona. Uma mistura de 4-[butilbenzilamine (880 uL, 5.0 mmoles) e isocianato de ciclohexil isocyanate (638 uL, 5.0 mmoles) foi agitada em diclorometano (40 ml) por 1 hora. Dicloreto malonil (388 ml, 4.0 mmoles) foi adicionado e a mistura foi aquecida sob um refluxo delicado por 1 hora. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclico molar e purificado por cromatografia
- 10 rápida (10-25% ethyl acetate - hexane) para dar o composto do título (1.23 g, 69%). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*i*) [delta] 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 Hz, 2 H), 1.65 (t, J=16.42 Hz, 3 H), 1.20 - 1.43 (m, 11 H)

25b) N-[(1-Ciclohexila-3-[(4-(1,1-dimetiletil)fenilmetil)-[omicron]-hidroxi^[Lambda]-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-S-pirimidinil)carbonil]glicina.

- 15 Uma solução de 1-ciclohexil-3-{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil}-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona (1.23 g, 3.45 mmoles) e diisopropiletilamina (1.2 mL, 6.9 mmoles) em cloroformio (20 mL) foi tratada com isocianatoacetato (295 uL, 3.45 mmoles) e agitada por uma noite sob argônio. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclico molar (2 x), secada e evaporada.
- 20 O resíduo foi dissolvido em etanol (8 mL), tratada com uma solução de hidróxido de sódio molar (8 mL) e agitada por 3 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila. Lavada do 1 ácido hidroclico molar (2 x), secada e evaporada. Um sólido foi obtido do etanol-aquoso para dar o composto do título (1.3 g, 82%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) [delta] ppm 13.10 (br. s., 1 H), 10.14 (br. s., 1 H), 7.34 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.22 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 4.95 (s, 2 H), 4.65 (t, J=1.75 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 2.14 - 2.37 (m, 2 H), 1.79 (d, J=12.63 Hz, 2 H), 1.62 (d, J=1.62 Hz, 3 H), 1.19 - 1.37 (m, 11 H), 1.04 - 1.19 (m, 1 H)

Exemplo 26

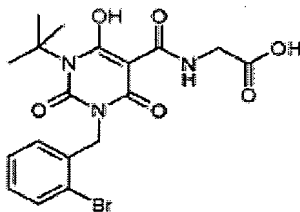


N- { 6-Hidroxi 1.3-bis(1-metiletil)-2.4-dioxo- 1.2.3.4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonil} glicina

26a) 1.3-Bis(1 -metiletil)-2.4.6(1H.3H.5H)-pirimidinatriona. Uma solução do isopropilamina (520 uL, 6.11 mmoles) foi agitada em diclorometano (25 mL) sob nitrogênio, tratada com isocianato isopropila (600 uL, 6.11 mmoles) em diclorometano (25 ml) e agitada por 1 hora. Dicloreto malonil (593 ml, 6.11 mmoles) foi adicionado e a mistura foi aquecida sob um refluxo lento por 1 hora. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclico molar e purificado por cromatografia rápida (10-30% acetato-hexano de etila) para dar o composto do título (900 mg, 69%). ¹[Et] NMR (400 MHz, CHLOROFORM- α) [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-Hidroxi-1,3-bis(pi)-metiletil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonil} glicina. Uma solução de 1,3-bis(1-metiletil)-2,4,6(1H,3H,5H)- pirimidinatriona (900 mg, 4.24 mmoles) e diisopropiletilamina (1.47 ml, 8.48 mmoles) em cloroformio (15 ml) foi tratada com isocianatoacetato de etila (362 uL, 4.24 mmoles) e agitada por 4 horas sob nitrogênio. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclico molar(2 x),secada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em etanol (6 mL), tratada com uma 1 solução de hidroxido de sodio molar (8 mL) e agitada por uma noite. A mistura foi filtrada com acetato de etila lavada com 1 ácido hidroclico molar(2 x), secada e evaporada para formar um sólido que cristalizou do éter-hexano dietilapara dar o composto do título (925 mg, 69%). ¹[Et] [Nu]MR (400 MHz, DMSO-(Z6) [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)

Exemplo 27



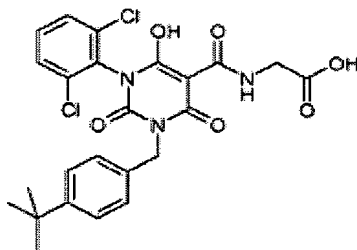
N- { [3- (2-Bromofenil)metil- 1 -(1 -dimetiletil)- 6-hidroxi-2.4-dioxo- 1.2.3.4-tetrahidro- 5- pirimidinilcarbonil} glicina

27a) 1 -(2-Bromofenil)metil-3-(L 1 -dimetiletil)-2.4.6(1H.3H.5H)-pirimidinametriona. t-isocianato de butila (571 ml, 5.0 mmoles) foi adicionado a uma solução de hidrocloreto de 2-bromobenzilamina 1.112 g, 5.0 mmoles) and diisopropiletilamina (864 ml, 5.0 mmoles) em cloroformio (50 ml) e a mistura agitada por 1 hora. Dicloreto de maloni (486 uL, 5.0 mmoles) foi adicionado e a mistura foi agitada a 50°C por 1 hora. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclico molar e evaporada. Cromatografia rápida (10-35% acetato -hexano de etila) forneceu o composto do título (500 mg, 28%). ¹[Et] [Nu]MR (400 MHz, CLOROFORMIO-,/) [δ] ppm 7.59 (dd, J =8.08, 1.26 Hz, 1 H), 7.26 - 7.32 (m, 1 H), 7.12 - 7.19 (m, 1 H), 6.99

(dd, J=7.58, 1.52 Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 3.72 (s, 2 H), 1.63 (s, 9 H)

27b) N- {3-(2-Bromofenil) metil- 1 -(1.1 -dimetil)-6-hidroxi-2.4-dioxo- 1.2.3.4- tetrahidro-5-pirimidinilcarbonil} glicina. 1 - [(2-Bromofenil)metil] -3 -(1 , 1 -dimetiletil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona (500 mg, 1.41 mmoles) e diisopropiletilamina (490 uL, 2.82 mmoles) foram agitados juntos em cloroformio seco (15 ml) e tratado com isocianatoacetato de etila (121 uL, 1.41 mmoles). A mistura foi agitada por 3 horas, lavadas duas vezes com 1 ácido hidroclico molar, secada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em etanol (5.0 ml) e tratado com 1 solução de hidroxido de sodio molar (6.0 mL) e agitado por uma noite. A mistura foi partida entre acetato de teila e 1 ácido hidroclico molar, a solução orgânica lavada com 1 ácido hidroclico molar, secado e evaporado. O composto do título foi obtido por cristalização do etanol-aquoso (390 mg, 61%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) [delta] ppm 13.08 (s, 1 H), 10.05 (s, 1 H), 7.65 (dd, J=8.08, 1.01 Hz, 1 H), 7.34 (t, J=6.95 Hz, 1 H), 7.22 (td, J=7.71, 1.52 Hz, 1 H), 7.03 (d, J=6.57 Hz, 1 H), 4.96 (s, 2 H), 4.12 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 1.66 (s, 9 H).

Exemplo 28



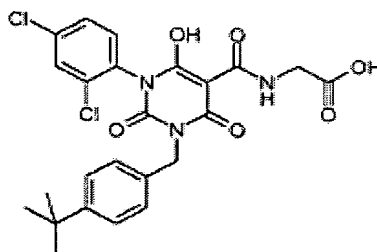
N-(1-(2.6-Diclorofenil)-3-{4-(1,1-dimetiletil)fenilmetil}-6-hidroxi-2.4-dioxo- 1.2.3.4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonilglicina

28a) 1 (2.6-Diclorofenil)-3- { [4-(1.1 -dimetiletilfenilmetil] -2[6-hidroxi-2,4- dioxo(1H.3H.5H)- pirimidinatriona. Uma mistura de 2,6-diclorofenilisocianato (1.47 g, 7.82 mmoles) e 4-t-butillbenzilamina (1.38 g, 7.82 mmoles) in dichloromethane (100 mL) was stirred under argon for 1 hour. Malonyl dichloride (760 uL, 7.82 mmoles) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 40°C por 1 hora. A mistura foi lavadaa com 1 ácido hidroclico molar e evaporado. Cromatografia rápida (-25% acetato-hexano de etil) forneceu o composto do título (2.2 g, 67%). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMIO) [delta] ppm 7.50 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.48 (d, J=0.51 Hz, 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-Dichlorophenyl)-3-{4-(1-dimetiletil)fenilmetil}-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina. 1l-(2,6-diclorofenil)-3-{[4-(l,l- dimetiletilfenil]metil}-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona (2.3 g, 5.48 mmoles) e diisopropiletilamina(1.9 ml, 10.97 mmoles) foram agitados juntos e clorofórmio seco (50 ml) e tratado com isocianatoacetato de etila (469 uL, 5.48 mmoles). A mistura foi agitada por uma noite, lavada duas vezes com 1 ácido hidroclico molar, secado e evaporado. Cromatografia rápida (diclorome-

tano) deu um ester puro que foi dissolvido em etano (10 ml) e tratado com 1 solução de hidróxido de sódio molar (5.0 ml) e agitado por uma noite. A mistura foi partida entre acetato de etila e 1 ácido hidrocloreto molar, a solução orgânica foi lavada com 1 ácido hidrocloreto molar, secado e evaporado. O composto do título foi obtido por cristalização do etanol-aquoso (1.8 g, 63%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-(Z6) [delta] ppm 13.20 (s, 1 H), 10.08 (s, 1 H), 7.67 - 7.74 (m, 2 H), 7.54 - 7.61 (m, 1 H), 7.37 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.22 (d, J=8.59 Hz, 2 H), 5.06 (s, 2 H), 4.15 (d, J=5.56 Hz, 2 H), 1.26 (s, 9 H).

Exemplo 29



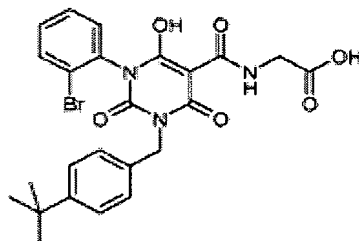
N-1-[2,4-diclorofenil]-3-{4-(1,1-dimetiletil)fenilmetil}-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

29a) 1-(2,4-diclorofenil)-3-(4-(1,1-dimetiletil)fenilmetil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona. Uma mistura de 2,4-diclorofenilisocianato (1.43 g, 7.6 mmoles) e 4-t-butilbenzilamina (1.34 ml, 7.6 mmoles) em diclorometano (100 ml) foi agitado sob argônio por 1 hora. Dicloreto de malonil (739 uL, 7.6 mmoles) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 40°C por 1 hora. A mistura foi lavada com 1 ácido hidrocloreto molar e evaporada. Cromatografia rápida (10-25% acetato-hexano de etila) forneceu o composto do título 2.6 g, 82%). ¹[Eta] NMR (400 MHz, CLOROFORMIO/) [delta] ppm 7.58 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 5 H), 7.21 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 5.10 - 5.17 (m, 1 H), 5.01 - 5.07 (m, 1 H), 3.89 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 1.33 (s, 9 H)

29b) N-[(1-(2,4-Diclorofenil)-3-{4-(1,1-dimetiletil)fenilmetil}-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina 1-(2,4-diclorofenil)-3-{4-(1,1-dimetiletil)fenilmetil}-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona (2.57 g, 6.13 mmoles) e diisopropiletilamina (2.12 mL, 12.26 mmoles) foram agitados juntos em clorofórmio seco (50 mL) e tratado com isocianatoacetato de etila (524 uL, 6.13 mmoles). A mistura foi agitada por uma noite, lavada duas vezes com 1 ácido hidrocloreto molar, secada e evaporada. Cromatografia rápida (diclorometano) deu um ester puro que foi dissolvido em etanol (10 ml) e tratado com 1 solução de hidróxido de sódio molar de 6 molar (5.0 mL) e agitada por uma noite. A mistura foi partida entre acetato de etila e 1 ácido hidrocloreto molar, a solução orgânica foi lavada com 1 ácido hidrocloreto molar, secado e evaporado. O composto do título foi obtido como um sólido por trituração com hexano (680 mg, 51 %). ¹ [Eta] [Nu]MR (400 MHz, DMSO-(Z6) [delta] ppm 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=8.59 Hz, 2 H), 5.02 (d, J=2.27 Hz, 2 H), 4.15 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 1.26 (s, 9 H).

Exemplo 30

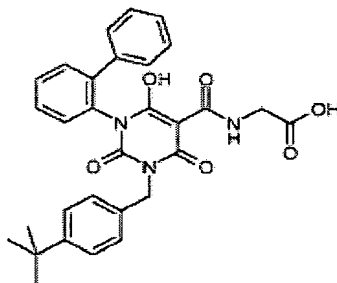


N-((2-Bromophenyl)-3-((4-(1,1-dimethylethyl)phenyl)methyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)glycine

5 30a) 1-(2-Bromofenil)-3-((4-(1,1-dimetiletilfenil)metil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatrio-
na. Uma mistura de 2-bromofenilisocianato (1.11 g, 5.6 mmoles) e 4-t-butilbenzilamina (1.0
ml, 5.6 mmoles) em diclorometano (100 mL) foi agitada sob argônio por 2 horas. Dicloreto
malonil (739 ml, 7.6 mmoles) foi adicionado, a mistura foi aquecida 40°C por 3 horas. A mis-
tura foi lavada com 1 ácido hidrocloreto molar e evaporada. Cromatografia rápida (10-35%
10 acetato-hexano de etila) forneceu o composto do título (1.75 g, 72%). ¹[Et] NMR (400 MHz,
CLOROFORMIO) [delta] ppm 7.74 (dd, J=7.96, 1.39 Hz, 1 H), 7.47 (td, J=7.71, 1.52 Hz, 1
H), 7.41 - 7.44 (m, 2 H), 7.35 - 7.40 (m, 3 H), 7.28 (dd, J=7.83, 1.77 Hz, 1 H), 5.11 - 5.18 (m,
1 H), 5.02 - 5.09 (m, 1 H), 3.90 (d, J=6.57 Hz, 2 H), 1.33 (s, 9 H)

15 30b) N-1-((2-Bromofenil)-3-((4-(1,1-dimetiletil)fenil)metil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-
1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina 1-(2-Bromofenil)-3-((4-(1,1-
dimetile-
til)fenil)metil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatrio-
na (1.7 g, 3.96 mmoles) e diisopropiletilamina
(1.37 mL, 7.92 mmoles) foram agitados juntos em diclorometano seco (20 mL) e tratado
com isocianatoacetato de etila (338 uL, 3.96 mmoles). A mistura foi agitada por 4 horas, la-
vadas duas vezes com 1 ácido hidrocloreto molar, secada e evaporada. O resíduo foi dissol-
vido em etanol (10 ml) e tratado com 1 solução de hidróxido de sódio molar (6.0 mL) e
20 agitado por uma noite. A mistura foi partida entre acetato de etila e 1 ácido hidrocloreto molar,
a solução orgânica foi lavada com 1 ácido hidrocloreto molar, secada e evaporada até for-
mar uma espuma. O composto do título foi obtido como um sólido por trituração com hexano
e permaneceu por uma noite (1.3 mg, 62%). ¹[Et] [Nu]MR (400 MHz, OMSO-d₆) [delta]
25 ppm 13.14 (s, 1 H), 10.09 (s, 1 H), 7.80 (dd, J=8.08, 1.26 Hz, 1 H), 7.55 - 7.61 (m, 1 H), 7.53
(td, J=7.58, 1.26 Hz, 1 H), 7.43 (td, J=7.58, 1.77 Hz, 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=5.81 Hz, 2 H), 1.26 (s, 9 H).

Exemplo 31



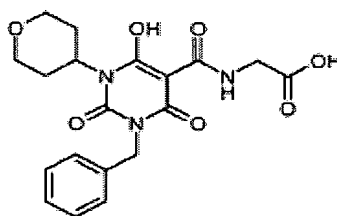
N-[(1-(2-bifenilil)-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil] glicina

31a) 1-(2-bifenilil)-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona.

Uma mistura de 2-bifenilisocinato (858 uL, 5.0 mmoles) e 4-t-butilbenzilamina (881 uL, 5.0 mmoles) em diclorometano (50 ml) foi agitada sob argônio por uma noite. Dicloreto malonil (486 ml, 5.0 mmoles) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 40°C por 3 horas. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclico molar e evaporada. Cromatografia rápida (10-35% acetato-hexano de etila) forneceu o composto do título como uma goma (1.86 g, 87%).
 1H [Nu]MR (400 MHz, DMSO-⁶) [delta] ppm 7.48 - 7.57 (m, 2 H), 7.44 (dd, J=7.07, 2.02 Hz, 1 H), 7.30 - 7.41 (m, 4 H), 7.26 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.13 (d, J=6.82 Hz, 2 H), 6.89 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 4.74 - 4.85 (m, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 1.28 (s, 9 H).

31b) N-[(1-(2-bifenilil)-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil] glicina. 1-(2-bifenilil)-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona (1.8 g, 4.22 mmoles) e diisopropiletilamina (730 uL, 4.22 mmoles) foram agitadas juntas em diclorometano seco (50 mL) e tratada com isocianatoacetato de etila (474 uL, 4.22 mmoles). A mistura foi agitada sob argônio por uma noite, lavada duas vezes com 1 ácido hidroclico molar, secada, e evaporada. O resíduo foi dissolvido em etanol I (10 mL) e tratado com 1 solução de hidroxido de sódio molar (1.0 mL) e 6 ácidos hidroclicos molares (2.0 mL) e agitado por 24 horas. A mistura foi partida entre acetato de etila e 1 ácido hidroclico molar, solução orgânica foi lavada com 1 ácido hidroclico molar, secada e evaporada. O coti foi obtido como um sólido por trituração com uma pequena quantidade de diclorometano em hexano (1.3 mg, 58%).
 1H [Nu]MR (400 MHz, DMSO-⁶) [delta] ppm 13.09 (br. s, 1 H), 10.01 (t, J=5.68 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 Hz, 2 H), 6.89 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 4.89 (s, 2 H), 4.11 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 1.28 (s, 9 H).

Exemplo 32

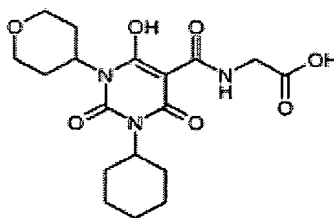


N- {6-Hidroxi-2.4-dioxo-3-(fenilmetil)- 1 -(tetrahydro-2H-piran-4-il)- 1.2.3.4-tetrahydro-5- pirimidinilcarbonil]glicina

32a) 1(fenilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,4,6(1H,3H,5H) piimidinariona. Uma mistura de tetrahydro-2H-piran-4-ilamine (400 mg, 3.96 mmoles) e benzil isocianato (490 uL, 3.96 mmoles) em cloroformio (40 ml) foi agitada sob atmosfera inerte por 4 horas. Dicloreto malonil (388 uL, 4.0 mmoles) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 50°C por 3 horas. A mistura foi lavada com 1 ácido hidrocloreto molar e evaporada. Cromatografia rápida (10-40% acetato-hexano de etila) forneceu o composto do título (980 mg, 82%). 1[Eta] NMR (400 MHz, DMSO-⁶) [delta] ppm 7.23 - 7.35 (m, 5 H), 4.91 (s, 2 H), 4.69 - 4.79 (m, J=12.06, 12.06, 3.92, 3.79 Hz, 1 H), 3.91 (dd, J=1.12, 4.29 Hz, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 3.33 (t, J=1.12 Hz, 2 H), 2.41 (qd, J=12.38, 4.55 Hz, 2 H), 1.49 (dd, J= 12.00, 2.15 Hz, 2 H).

32b) N- {6-Hidroxi-2.4-dioxo-3-(fenilmetil)- 1 -(tetrahydro-2H-piran-4-il)- 1.2.3.4- tetrahydro-5-pirimidinil]arbonil]glicina. 1 -(fenilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)- 2,4,6(1H,3H,5H) pirimidinatriona (970 mg, 3.21 mmoles) and diisopropiletilamina (1.11 mL, 6.42 mmoles) foram agitados juntos em diclorometano seco (50 ml) e tratada com isocianatoacetato de etila (360 uL, 3.21 mmoles). A mistura foi agitada por sob argônio por uma noite, lavada duas vezes com 1 ácido hidrocloreto molar, secado e evaporado. O resíduo foi dissolvido em etanol (15 mL) e tratada com 1 solução de hidróxido de sódio molar (2.0 mL) e 6 solução de hidróxido de sódio molar (2.0 mL) foi agitada por 4 horas. A mistura foi partida entre acetato de etila e 1 ácido hidrocloreto molar, a solução orgânica foi lavada com 1 ácido hidrocloreto molar, secada e evaporada para formar um sólido, foi triturada com éter dietil, coletada. Lavada com uma pequena quantidade de éter dietil e hexano para fornecer o composto do título d (1.05 g, 81 %). 1[Eta] [Nu]MR (400 MHz, DMSO-(Z6) [delta] ppm 13.11 (br. s, 1 H), 10.15 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 7.24 - 7.35 (m, 5 H), 5.00 (s, 2 H), 4.86 - 4.96 (m, J=1.91, 11.91, 3.85, 3.66 Hz, 1 H), 4.14 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 3.93 (dd, J=11.12, 4.04 Hz, 2 H), 3.37 (d, J=1.37 Hz, 2 H), 3.32 (s, 1 H), 2.53 - 2.59 (m, 1 H), 1.55 (d, J=10.36 Hz, 2 H).

Exemplo 33



N- {3-Ciclohexil-6-hidroxi-2.4-dioxo- 1 -(tetrahydro-2H-piran-4-yl)- 1.2.3.4-tetrahydro-5- pirimidinilcarbonil] glicina

33a) 1-Ciclohexil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2A6(1H,3H,5H)-pirimidilmetriona.

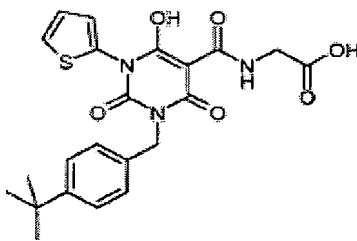
Uma mistura de tetrahydro-2H-pran-4-iamine (400 mg, 3.96 mmoles) e de isocianato ciclohexil (505 uL, 3.96 mmoles) em cloroformio (40 mL) foi agitada sob atmosfera inerte por

4 horas. Dicloreto malonil (388 uL, 4.0 mmoles) foi adicionado e a mistura foi aquecida 50°C por 3 horas. A mistura foi lavada com 1 ácido hidrocloreto molar e evaporada. Cromatografia rápida (10- 35% acetato-hexano de etila) forneceu o composto do título (900 mg, 77%).

1[Eta] NMR (400 MHz, DMSO-⁶) [delta] ppm 4.72 (tt, J=12.09, 3.95 Hz, 1 H), 4.42 - 4.51 (m, J=12.16, 12.16, 3.60, 3.41 Hz, 1 H), 3.91 (dd, J=1.12, 4.29 Hz, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 3.33 (t, J=10.99 Hz, 3 H), 2.42 (qd, J=12.38, 4.80 Hz, 2 H), 2.15 (qd, J=12.51, 3.41 Hz, 2 H), 1.77 (d, J=13.14 Hz, 2 H), 1.55 - 1.65 (m, 3 H), 1.48 (dd, J=1.87, 2.27 Hz, 2 H), 1.21 - 1.32 (m, 2 H), 1.12 (tt, J=12.85, 3.06 Hz, 1 H).

33b) N- {3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 -(tetrahydro-2H-piran-4-yl)- 1,2,3,4-tetrahydro- 5-pyrimidinilcarbonil] glicina. 1l-Ciclohexil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,4,6(1H,3H,5H)- pirimidinatriona (900 mg, 3.06 mmoles) e diisopropiletilamina (1.06 mL, 6.12 mmoles) foram agitados juntos em diclorometano seco (50 mL) e tratado com isocianato de acetato de etila (360 uL, 3.21 mmoles). A mistura foi agitada sob argônio por um anoite, lavada duas vezes com 1 ácido hidrocloreto molar, secada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em etanol (15 ml) e foi partido com 1 solução de hidróxido de sódio molar (2.0 mL) e 6 molar de solução de hidróxido de sódio (2.0 mL) e agitado por 4 horas. A mistura foi partida entre acetato de etila 1 ácido hidrocloreto molar, a solução orgânica foi lavada com 1 ácido hidrocloreto molar, secada, e evaporada até formar um sólido. O sólido foi triturado com éter dietil, coletado, lavado com uma pequena quantidade de éter dietil e hexano para fornecer o composto do título (570 mg, 47%). 1[Eta] [Nu]MR (400 MHz, DMSO-(Z6) [delta] ppm 13.10 (br. s, 1 H), 10.19 (t, J=5.56 Hz, 1 H), 4.83 - 4.94 (m, 1 H), 4.63 (t, J=1.49 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 3.93 (dd, J=1.12, 4.04 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 Hz, 2 H), 1.61 (s, 3 H), 1.52 (d, J=10.61 Hz, 2 H), 1.28 (q, J=12.97 Hz, 2 H), 1.11 - 1.18 (m, 1 H).

Exemplo 34



N- {3- {4- 1 -Dimetiletil)difenilmetil} -6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 -(2-tienil)- 1 ,2,3,4- tetrahydro-5-pirimidinilcarbonil} glicina

34a) 1-(1,1-dimetiletilfenilmetil)-3-(2-tienil-2,4,6(1H,3H,5H)- pirimidinatriona.

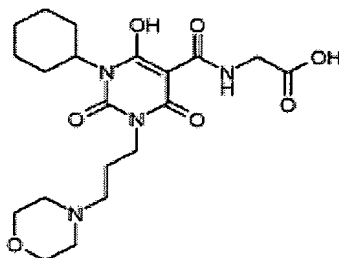
Uma mistura de 2-tienil isocianato (970 mg, 7.76 mmoles) e 4-t- butilbenzilamine (1.38 mL, 7.76 mmoles) em diclorometano (100 ml) foi agitada sob atmosfera inerte por 2 horas. Dicloreto malonil (754 uL, 7.76 mmoles) foi adicionado (tornou-se escuro na adição) e a mistura foi aquecida sob refluxo por 1,5 horas. A mistura foi lavada com 1 ácido hidro-

clórico molar e evaporada. Cromatografia rápida (10-35% ethyl acetate - hexane) afforded the title (274 mg, 10%). ¹[Eta] [Nu]MR (400 MHz, DMSO-⁶) [delta] ppm 7.57 (dd, J=5.56, 1.52 Hz, 1 H), 7.27 - 7.36 (m, 4 H), 7.04 (dd, J=5.43, 3.66 Hz, 1 H), 6.96 (dd, J=3.66, 1.39 Hz, 1 H), 4.90 (s, 2 H), 3.94 (s, 2 H), 1.26 (s, 9 H).

34b) N- ([3- ([4-(1,1 -dimetildietilfenilmetil)-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 -(2-tienil)V 1.2.3.4- tetrahidro-5-pirimidinilcarbonil)glicina.

1 - ([4-(1,1 -dimetiletil)fenil]metil) -3-(2- tienil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona (270 mg, 0.66 mmoles) e diisopropilatlamina (228 uL, 1.32 mmoles) foram agitados juntos em cloroformio seco (5 ml) e tratado com isocianatoacetato de etila (56.4 uL, 0.66 mmoles). A mistura foi agitada sob argonio por uma noite, lavada duas vezes com 1 ácido hidroclórico molar, secada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em etanol (5 ml) e tratado com uma solução de hidróxido de sódio de 6 molares (1.5 mL) e agitada por uma noite. A mistura foi partida entre acetato de etila e 1 ácido hidroclórico molar, a solução organica foi lavada com 1 ácido hidroclórico molar e evaporada e extraída em um éter dietil e aquecida com carvão descolorizando. A mistura foi filtrada e evaporada a uma espuma O sólido foi triturado com hexano e coletado. HPLC preparativo (10-100% acetonitrila -aquosa -0.1% TFA) deu o composto do titulo (120 mg, 40%). ¹[Eta] [Nu]MR (400 MHz, OMSO-d₆) [delta] ppm 13.15 (br. s, 1 H), 10.09 (br. s, 1 H), 7.60 (dd, J=5.05, 1.77 Hz, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 2 H), 7.26 - 7.31 (m, 2 H), 7.04 - 7.10 (m, 2 H), 4.98 (s, 2 H), 4.12 - 4.19 (m, 2 H), 1.26 (s, 9 H).

Exemplo 35



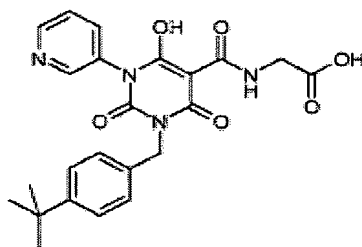
N-({1-Cciclohexil-hidroxi-3-3-(4-morfolinil)propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- piimidinil } carbonil) glicina

35a) 1-Cciclohexil-3-3-(4-morfolinil)propil-2,4,6(1H,3H,5H)-piyrimidinatriona. Uma mistura de isocianato de ciclohexila (638 mg, 5.0 mmoles) e e 3-morfolinopropilamina (730 niL, 5.0 mmoles) em diclorometano (50 ml) foi agitada sob atmosfera inerte por 3 horas. Dicloret o malonil (486 uL, 5.0 mmoles) foi adicionado e a mistura foi aquecida sob refluxo por 3 horas. A mistura foi lavada com água, solução de bicarbonato de sódio e evaporada. Cromatografa rápida (0-5% metanol - diclorometane) forneceu o titulado (785 mg, 47%).

35b) N-({1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-3-(4-morfolinilpropil-2.4-dioxo-1.2.3.4-tetrahidro-5-pirimidil]carbonil]glicina 1-Ciclohexil-3-[3-(4-morfolinnil]propil}-2,4,6(1H,3H,5H)- pirimidinatriona (785 mg, 2.32 mmoles) e diisopropiletilamina (805 ml 4.65 mmoles) foram agitados juntos

em diclorometano seco (50 mL) e tratada com isocianatoacetado de etila (60ml, 2.32 mmoles). A mistura foi agitada sob argônio por uma noite, lavada com água e salmoura, secada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em etanol (10 mL) e tratado com 1 solução de hidróxido de sódio (2.0 mL) e solução de hidróxido de sódio de 6 molaes (1.0 mL) e agitada por 2 horas. A mistura foi diluída com 1 ácido hidrocloreico molar e extraído com acetato de etila (3 x), a solução orgânica foi lavada com salmoura e evaporada. O resíduo foi purificado por HPLC prepaativo (10-70% acetonitrila - aquosa - 0.1%TFA) para dar o composto do título (90 mg, 9%). 1[Et] NMR (400 MHz, DMSO-⁶) [delta] ppm 13.16 (br. s., 1 H), 10.15 (br. s., 1 H), 4.64 (t, J=1.62 Hz, 1 H), 4.15 (d, J=3.28 Hz, 2 H), 3.88 (t, J=6.44 Hz, 6 H), 2.86 - 3.31 (br. m, 6 H), 2.18 - 2.39 (m, 2 H), 1.90 - 2.05 (m, 2 H), 1.88 - 2.05 (m, 2 H), 1.80 (d, J=12.88 Hz, 2 H), 1.63 (s, 3 H), 1.21 - 1.38 (m, 2 H), 1.03 - 1.20 (m, 1 H)

Exemplo 36



N- ((3- ((4-(1,1 -Dimetiletil)difenilmetil)-[omicron]-hidroxi[Lambda]-dioxo- 1 -(3-piridinil)- 1.2.3.4- tetrahidro-5-piimidinilcarbonil]glicina

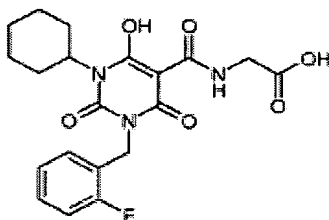
36a) 1-[[1-(4-(1,1 -Dimetiletilfenilmetil)-4 -3-pirimidinil)-2,4,6-hidroxi(1H,3H,5H)- pirimidinatriona. Uma mistura de piridina 3-isocianato (622 mg, 5.18 mmoles) e 4-t- butilbenzilaamine (912 uL, 5.18 mmoles) em diclorometano (50 ml) foi agitada por uma noite. A urea foi purificada por cromatografia rápida (acetato de etila), extraída em metoxietanol (10 mL), tratada com malonato de etila (1.0 mL, 6.58 mmoles) e etóxido de sódio (1.0 mL de uma solução molar 21 em etanol) e aquecida sob refluxo por 24 horas em uma atmosfera inerte.

A mistura foi resfriada, diluída com acetato de etila e lavada com salmoura. A solução orgânica foi evaporada e purificada por cromatografia rápida (10-100% acetato de etila em hexano) para dar o composto do título (340 mg, 19%). 1[Et] [Nu]MR (400 MHz, DMSO-⁶) [delta] ppm 8.62 (dd, J=4.80, 1.52 Hz, 1 H), 8.48 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J=8.21, 4.93 Hz, 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 -dimetiletil)fenil]metil] -6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 -(3-piridinil)- [Lambda]-tetrahidro-S-pirimidinil]carbonil]glicina. 1- [[4-(1,1 -dimetiletil)fenil]metil]dimetiletil)fenil]metil -3 - (3-piridinil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona (340 mg, 0.96 mmoles) e diisopropiltilamina (334 uL, 1.93 mmoles) foram agitadas juntas em cloformio seco (25 mL) e tratadas com isocianatoacetato de etila(108 uL, 0.96 mmoles). A mistura foi agitada sob argônio por uma noite, lavada com 1 ácido hidrocloreico molar e salmoura, secada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em etanol (5 mL) e tratada com uma

solução de hidróxido de sódio de 1 molar (2.0 mL) e solução de hidróxido de sódio de 6 molares (2.0 mL) e agitado por uma noite. A mistura foi diluída com 1 ácido hidroclicórico molar e extraído com acetato de etila (2 x), a solução orgânica foi lavada com salmoura e evaporada. O resíduo sólido foi escorrido em etanol quente, coletado e recristalizado do etanol-aquoso para dar o composto do título (100 mg, 23%). ¹[Et] [Nu]MR (400 MHz, DMSO-*d*₆) [delta] ppm 13.11 (s, 1 H), 10.09 (s, 1 H), 8.62 (dd, J=4.67, 1.39 Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 7.86 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J=8.08, 4.80 Hz, 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).

Exemplo 37



10 N-[(1-cyclohexyl-3-(2-fluorophenyl)methyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl]carbonylglycine

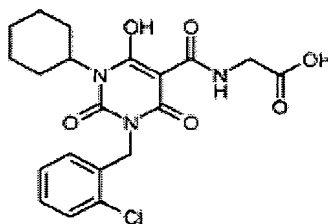
37a) N-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)dicarbonil] glicinato de etila.

Isocianatoacetato de etila (9.7 mL, 86.32 mmoles) em diclorometano (80 mL) foi adicionado por gotejamento para uma solução agitada de 1-ciclohexilpirimidina (16.5 g, 78.5 mmoles) e diisopropiletilamina (27.2 mL, 157 mmoles) em diclorometano (120 mL). A mistura foi agitada por 3 horas, 1 ácido hidroclicórico molar, promovendo o composto do título a precipitar. O sólido foi coletado e lavado com 1 ácido hidroclicórico molar. O sólido foi escorrido em éter dietílico, coletado, lavado com éter dietil e hexano para dar o composto do título (23 g, 86%). ¹H [Nu]MR (400 MHz, DMSO-*d*₆) [delta] ppm 11.92 (br. s., 1 H), 9.91 (br. s., 1 H), 4.57 (s, 1 H), 4.15 (q, J=6.99 Hz, 4 H), 2.26 (d, J=1.62 Hz, 2 H), 1.78 (d, J=12.63 Hz, 2 H), 1.50 - 1.68 (m, 3 H), 1.17 - 1.36 (m, 5 H), 1.11 (q, J= 13.05 Hz, 1 H)

37b) N-[(1-ciclohexil-3-(2-fluorofenil)metil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina. Uma mistura de N-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etil (340 mg, 1.0 mmoles), carbonato de potássio pulv. (740 mg, 5.35 mmoles) e brometo de 2-fluorobenzil (380 mg, 2.0 mmoles) em dimetilformamida (5 mL) foi vigorosamente agitada a 100°C por 3 horas. A mistura foi despesada em 1 ácido hidroclicórico molar e extraída com acetato de etila. A solução orgânica foi lavada com 1 ácido hidroclicórico molar e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (10-50% acetato de etila em hexano), as frações necessárias evaporadas, dissolvidas em etanol, (5 mL) e solução de hidróxido de sódio de 1 molar (1.0 mL) e solução de hidróxido de sódio de 6 molares (1.0 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada por 1 noite,

acidificada e extraída com acetato de etila (2 x) os extratos combinados lavados com 1 ácido hidrolórico molar, secados e evaporados para dar o composto do título (163 mg, 39 %). IH [Nu]MR (400 MHz, DMSO- d_6) [delta] ppm 13.09 (br. s, 1 H), 10.13 (br. s, 1 H), 7.28 - 7.34 (m, 1 H), 7.12 - 7.22 (m, 3 H), 5.05 (s, 2 H), 4.64 (t, $J=12.13$ Hz, 1 H), 4.10 - 4.16 (m, 2 H), 2.26 (qd, $J=12.38, 2.78$ Hz, 2 H), 1.78 (d, $J=12.88$ Hz, 2 H), 1.63 (s, 3 H), 1.28 (q, $J=12.88$ Hz, 2 H), 1.06 - 1.17 (m, 1 H)

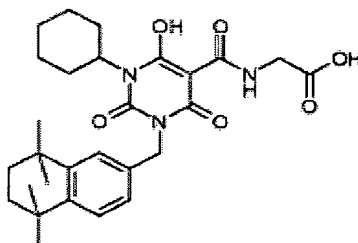
Exemplo 38



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

Uma mistura de N-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etila (340 mg, 1.0 mmoles), carbonato de potassio pulv (740 mg, 5.35 mmoles) e brometo de 2-clorobenzila (300 mg, 1.5 mmoles) em dimetilformamida (5 ml) foi vigorosamente agitado a 100°C por 3 horas. A mistura foi despejada em 1 ácido hidrolórico molar e extradido com acetato de etila. A solução organica foi lavada com 1 ácido hidrolórico molar e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (10-50% acetato de etila em hexano), as frações decorrentes evaporaram, dissolvidas em etanol (5 ml) e 1 solução de hidroxido de sodio molar (5 ml) e 1 solução de hidroxido de sodio molar (1.0 mL) e solução de hidróxido de sódio de 6 molares (1.0 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada por uma noite, acidificada e extraída com acetato de etila (2 x), os extratos combinados foram lavados com 1 ácido hidrolórico molar, secados e evaporados para dar o composto do título (193 mg, 44%). IH NMR (400 MHz, OMSO- d_6) [delta] ppm 13.11 (br. s, 1 H), 10.13 (br. s, 1 H), 7.45 - 7.50 (m, 1 H), 7.26 - 7.32 (m, 2 H), 7.05 - 7.09 (m, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 4.65 (t, $J=1.87$ Hz, 1 H), 4.13 (d, $J=5.56$ Hz, 2 H), 2.20 - 2.30 (m, 2 H), 1.79 (d, $J=13.14$ Hz, 2 H), 1.59 - 1.69 (m, 3 H), 1.28 (q, $J=12.97$ Hz, 2 H), 1.06 - 1.16 (m, 1 H).

Exemplo 39

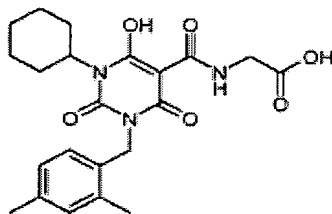


N-((1-cicloexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,8-tetrahidro-2-naftale-

nil)metil-1,2,3,4-tetrahidro- 5- pirimidinilcarbonil)glicina. Uma mistura de N-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil)carbonil]gliinato (340 mg, 1.0 mmoles) de etila, carbonato de potássio pulv. (740 mg, 5.35 mmoles) e 6-(bromometil)-1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (250 mg, 0.89 mmoles) em

5 dimetilformamida (5 ml) foi vigorosamene agitado a 100°C por 3 horas. A mistura foi despejada em 1 ácido hidrolórico molar e extraído com acetato de etila.. A solução orgânica foi lavada com 1 ácido hidrolórico molar e evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (10-50% acetato de etila em hexano), as frações decorrentes evaporaram, dissolveram em etanol (5 ml) e 1 solução de hidróxido de sódio molar (1.0 mL) e solução de
10 hidróxido de sódio de 6 molares (1.0 mL) adicionou. A mistura foi agitada por uma noite, cacidificada extraída com acetato de etila (2 x) os extratos combinados lavados com 1 ácido hidrolórico molar, secaram e evaporaram para dar o composto do título (156 mg, 35%). IH NMR (400 MHz, DMSO-⁶) [delta] ppm 13.07 (br. s., 1 H), 7.24 (dd, J=4.80, 3.28 Hz, 2 H), 6.98 (dd, J=8.21, 1.39 Hz, 1 H), 4.93 (s, 2 H), 4.66 (t, J=1.87 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=5.56 Hz, 2
15 H), 2.19 - 2.36 (m, 2 H), 1.79 (d, J=12.63 Hz, 2 H), 1.62 (s, 7 H), 1.01 - 1.37 (m, 15 H).

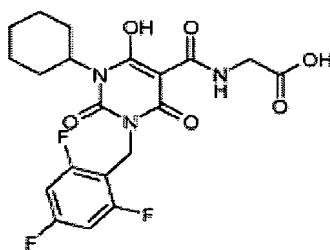
Exemplo 40



N-({1-Ciclohexil-3-(2,4-dimetilfenil)metil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pi-
rimidinil } carbonil) glicina

Uma mistura de N-[(1-ciclohexil- 6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi-
20 nil)carbonil]gliinato de etila de 340 mg, 1.0 mmoles), carbonato de potássio pulv. (740 mg, 5.35 mmoles) e brometo de 2,4-dimetilbenzila (400 mg, 2.0 mmoles) em dimetilformamida (5 mL) foi vigorosamene agitado a 100°C por 3 horas. A mistura foi despejada em 1 ácido hidrolórico molar e extraído com acetato de etila. A solução orgânica foi lavada com 1 ácido hidrolórico molar e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (10-50%
25 acetato de etila em hexano) as frações decorrentes evaporaram, dissolveram em etanol (5 mL) e 1 solução de hidróxido de sódio molar (1.0 mL) e solução de hidróxido de sódio de 6 molares (1.0 mL) adicionado. A mistura foi agitada por uma noite, acidificada e extraid com acetato de etila (2 x). Os extratos combinados foram lavados com 1 ácido hidrolórico molar, secaram e evaporaram para dar o composto do título (173 mg, 40%). IH NMR (400 MHz,
30 DMSO-⁶) [delta] ppm 13.10 (br. s., 1 H), 10.15 (br. s., 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.18 - 2.29 (m, 5 H), 1.78 (d, J=13.14 Hz, 2 H), 1.62 (d, J=10.36 Hz, 3 H), 1.28 (q, J=12.72 Hz, 2 H), 1.12 (t, J=12.88 Hz, 1 H).

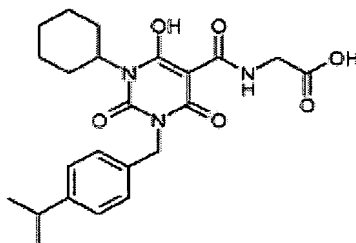
Exemplo 41



N-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-[(2,4,6-trifluorofenil)dimetil]-tetrahidro-5- pirimidi-
ni } carbonil]glicina

Uma mistura de N-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi-
5 nil)carbonil]glicinato (340 mg, 1.0 mmoles), carbonato de potássio pul. (740 mg, 5.35 mmo-
les) e brometo de 2,4,6-trifluorobenzil (337 mg, 1.5 mmoles) em dimetilformamida (5 ml) foi
vigorosamente agitada a 100°C por 3 horas. A mistura foi despejada em 1 ácido hidroclico
molar e extraída com acetato de etila. A solução orgânica foi lavada com 1 ácido hidroclico
molar e evaporou. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (10-50% acetato de etila
10 em hexano), as frações decorrentes evaporadas, dissolvidas em etanol (5 ml) e 1 solução de
hidróxido de sódio molar (1.0 mL) e solução de hidróxido de sódio de 6 molaes (1.0 mL)
adicionou. A mistura foi agitada por uma noite, acidificada e extraída com acetato de etila (2
x), o extraído combinado lavados com 1 ácido hidroclico molar, secaram e evaporaram
para dar o composto do título (240 mg, 53%). IH NMR (400 MHz, OMSO-d6) [delta] ppm
13.06 (br. s, 1 H), 10.08 (br. s, 1 H), 7.11 - 7.19 (m, 2 H), 5.06 (s, 2 H), 4.61 (t, J=12.00 Hz, 1
15 H), 4.12 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 2.19 - 2.30 (m, J=12.25, 12.25, 12.13, 2.53 Hz, 2 H), 1.78 (d,
J=12.88 Hz, 2 H), 1.59 (t, J=13.01 Hz, 3 H), 1.28 (q, J=12.88 Hz, 2 H), 1.06 - 1.17 (m, 1 H).

Exemplo 42

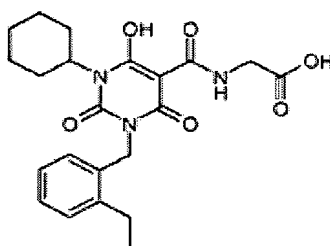


N-[(1-Ciclohexil-[omicron]-hidroxi-S- {[4-(1-metiletil)fenil]metil} -2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-
20 tetrahidro-5 -pirimidinil)carbonil] glicina de etila.

Uma mistura de N-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi-
nil)carbonil]glicinato (340 mg, 1.0 mmoles), carbonato de potássio pulv. (1.0 g, 7.24 mmoles)
e cloreto de 4-isopropilbenzil (250 mg, 1.5 mmoles) em dimetilacetamina (5 ml) foi vigorosa-
mente agitada a 100°C por 3 horas. A mistura foi despejada em 1 ácido hidroclico molar
25 e extraído com acetato de etila. A solução orgânica foi lavada com 1 ácido hidroclico molar
e evaporou. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (10-50% acetato de etil em

hexano) as frações decorrentes evaporaram, dissolveram em etanol (5 ml) e 1 solução de hidróxido de sódio molar (1.0 ml) e solução de hidróxido de sódio de 6 molares (1.0 mL) adicionou. A mistura foi agitada por uma noite, acidificada e extraída com acetato de etila (2x), os extratos combinados lavados com 1 ácido hidrocloreto molar, secaram e evaporaram para dar o composto do título (161 mg, 36%). IH NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [delta] ppm 13.10 (s, 1 H), 10.14 (s, 1 H), 7.16 - 7.24 (m, 4 H), 4.95 (s, 2 H), 4.64 (t, J=1.37 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=5.56 Hz, 2 H), 2.79 - 2.90 (m, J=6.86, 6.86, 6.86, 6.86, 6.86, 6.86 Hz, 1 H), 2.20 - 2.32 (m, 2 H), 1.78 (d, J=12.88 Hz, 2 H), 1.62 (d, J=1.12 Hz, 3 H), 1.22 - 1.34 (m, 2 H), 1.09 - 1.20 (m, 7 H).

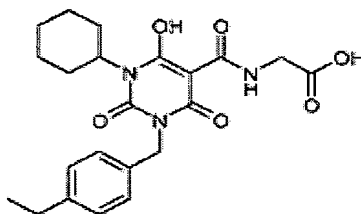
Exemplo 43



N-((1-ciclohexil-3-[(2-etilfenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina

Uma mistura de N-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etila (680 mg, 2.0 mmoles), carbonato de potássio pulv. (2.0 g, 14.46 mmoles) e uma mistura de ambos cloreto 2- e 4-etilbenzil (464 mg, 3.0 mmoles) em dimetiletamida (8.0 ml) foi vigorosamente agitada a 100°C por 3 horas. A mistura foi despejada em 1 ácido hidrocloreto molar e extraído com acetato de etila. A solução orgânica foi lavada com 1 ácido hidrocloreto molar e evaporou. O resíduo foi separado por HPLC preparativa (80% acetonitrila-aquosa-0.1% TFA), para dar a) N-((1-ciclohexil-3-[(2-etilfenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicinato de etila (100 mg, 11%) e b) N-((1-ciclohexil-3-[(4-etilfenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicinato de etila (300 mg, 33%). O produto a) foi dissolvido em etanol (5 ml) e 1 solução de hidróxido de sódio molar (1.0 mL) e solução de hidróxido de sódio de 6 molares (1.0 mL) adicionou. A mistura foi agitada por uma noite, acidificada e extraída com acetato de etila (2 x), os extratos combinados lavados com 1 ácido hidrocloreto molar, secados e evaporados para dar um composto do título (58 mg, 62%). IH NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [delta] ppm 13.00 (br. s., 1 H), 10.15 (br. s., 1 H), 7.14 - 7.23 (m, 2 H), 7.07 - 7.15 (m, 1 H), 6.88 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 4.65 (t, J=1.75 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=5.56 Hz, 2 H), 2.72 (q, J=7.49 Hz, 2 H), 2.17 - 2.35 (m, 2 H), 1.78 (d, J=12.63 Hz, 2 H), 1.56 - 1.69 (m, 3 H), 1.23 - 1.35 (m, 2 H), 1.20 (t, J=7.58 Hz, 3 H), 1.04 - 1.17 (m, 1 H).

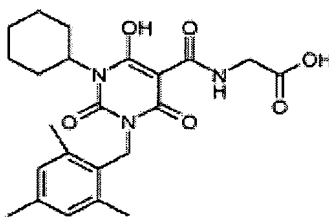
Exemplo 44



N-((1-Ciclohexil-3-[(4-etilfenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina

5 N-((1-ciclohexil-3-[(4-etilfenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicinato de etila (produto b do exemplo 43) foi dissolvido em etanol (5 ml) e 1 solução de hidróxido de sódio molar (1.0 ml) e solução de hidróxido de sódio de 6 mola-
res (1.0 mL) adicionado. A mistura foi agitada por uma noite, acidificada e extraída com ace-
tato de etila (2 x), os extratos combinados com 1 ácido hidrocloreto molar, secaram e evapo-
ram para dar o composto do título (195 mg, 69%). IH [Nu]MR (400 MHz, OMSO-d6) [delta]
10 ppm 13.13 (br. s., 1 H), 10.15 (s, 1 H), 7.18 - 7.24 (m, 2 H), 7.13 - 7.18 (m, 2 H), 4.95 (s, 2
H), 4.64 (t, J=1.62 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 2.56 (q, J=7.58 Hz, 2 H), 2.20 - 2.31
(m, 2 H), 1.78 (d, J=12.13 Hz, 2 H), 1.61 (d, J=10.36 Hz, 3 H), 1.28 (q, J=12.72 Hz, 2 H),
1.06 - 1.17 (m, 4 H).

Exemplo 45

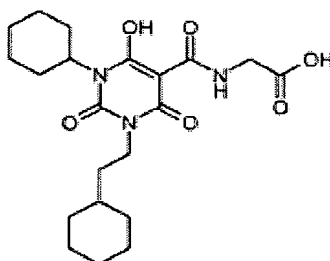


15 N-((1-Ciclohexil-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina

Uma mistura de N-((1-ciclohexil-3-[(4-etilfenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-te-
trahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicinato de etila (340 mg, 1.0 mmoles), carbonato de potássio
pulv. (1.0 g, 7.24 mmoles) e cloreto de 2,4,6-trimetilbenzil (339 mg, 1.5 mmoles) em dimeti-
20 lacetamida (5 mL) foi vigorosamente agitado a 100°C por 3 horas. A mistura foi despejada
em 1 ácido hidrocloreto molar e extraído com acetato de etila. A solução orgânica foi lavada
com 1 ácido hidrocloreto molar e evaporou. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida
(10-50% acetato de etila em hexano N-((1-ciclohexil-3-[(4-etilfenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-
1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicinato de etila) as frações decorrentes evapora-
25 ram, dissolvidas em etanol (5 mL) e 1 solução de hidróxido de sódio molar (1.0 mL) e solu-
ção de hidróxido de sódio de 6 molares (1.0 mL) adicionou. A mistura agitou por uma noite,

acidificou e extraiu com acetato de etila (2x) os extratos combinados lavados com 1 ácido hidrolórico molar , secaram e evaporaram para dar o composto do título (61 mg, 13%). IH NMR (400 MHz, OMSO-d6) [delta] ppm 13.07 (s, 1 H), 10.07 (s, 1 H), 6.77 (s, 2 H), 4.99 (s, 2 H), 4.59 (t, J=12.00 Hz, 1 H), 4.08 - 4.14 (m, 2 H), 2.21 - 2.29 (m, 8 H), 2.14 - 2.20 (m, 4 H), 1.77 (d, J=12.63 Hz, 2 H), 1.52 - 1.64 (m, 3 H), 1.27 (q, J=12.88 Hz, 2 H), 1.05 - 1.17 (m, 1 H).

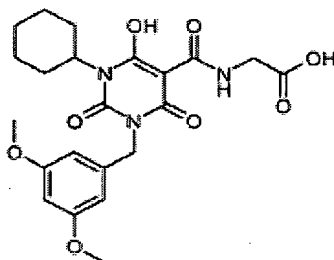
Exemplo 46



N-{1-Ciclohexil-3-(2-ciclohexiletil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-L2,3,4-tetrahidro-5- piimidinil-carbonil} glicina

Uma mistura de N-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxi-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi-
nil)carbonil]glicinate de etila (340 mg, 1.0 mmoles), carbonato de potássio pulv. (1.0 g, 7.24
mmoles) e brometo de 2-ciclohexiletil (287 mg, 1.5 mmoles) em dimetiacetamida (8 mL) foi
vigorosamente agitada a 100°C por 3 horas. A mistura foi despejada em 1 ácido hidrolórico
molar e extraída com acetato d etila. A solução orgânica foi lavada com 1 ácido hidrolórico
molar e evaporou. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (10-50% acetato de etila
em hexano) as frações decorrentes evaporaram, dissolvidas em etanol (5 ml) e 1 solução de
hidroxido de sodio molar (1.0 mL) e solução de hidróxido de sódio de 6 molares (1.0 mL)
adicionou. A mistura foi agitada por uma noite, acidificada e extraída com acetato de etila
(2x), os extratos comdinados lavados com 1 ácido hidrolórico molar, secaram e evapora-
ram. A recristalização de tolueno deu o composto do título (180 mg, 42%). IH NMR (400
MHz, DMSO-*d*₆) [delta] ppm 10.15 (br. s., J=5.43, 5.43 Hz, 1 H), 4.63 (t, J=11.62 Hz, 1 H),
4.07 - 4.19 (m, 2 H), 3.72 - 3.88 (m, 2 H), 2.18 - 2.36 (m, 2 H), 1.50 - 1.87 (m, 10 H), 1.35 -
1.47 (m, 2 H), 1.04 - 1.35 (m, 7 H), 0.91 (q, J=1.62 Hz, 2 H).

Exemplo 47

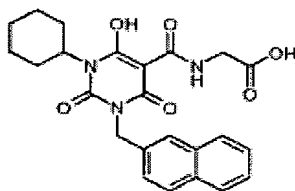


N-(3,5-Bis(metiloxi)fenilmetil)-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxi-1,2,3,4-tetrahidro-5-

pirimidinil]carbonil]glicina

Uma mistura de N-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi-
nil)carbonil]glicinato de etila (340 mg, 1.0 mmoles), carbonato de potássio pulv. (1.5 g, 11
mmoles) e brometo 3,5-dimetoxibenzi (300 mg, 1.3 mmoles) em dimetilacetamida (5 ml) foi
5 vigorosamente agitada a 100°C por 3 horas. A mistura foi despejada em 1 ácido hidro-
clórico molar e extraído com acetato de etila. A solução orgânica foi lavada com 1 ácido hi-
droclórico molar e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (10-50%
acetato de etila em hexano) as frações decorrente evaporaram, dissolvidas em etanol (5 ml)
e 1 solução de hidróxido de sódio molar (1.0 mL) e solução de hidróxido de sódio de 6 mola-
res (1.0 mL) adicionou. A mistura foi agitada por uma noite, acidificada e extraída com ace-
tato de etila (2 x) os extratos combinados lavados com 1 ácido hidroclórico molar, secou e
evaporou. A recristalização do tolueno deu o composto do título (190 mg, 41%). IH NMR
(400 MHz, DMSO-^d₆) [delta] ppm 13.11 (s, 1 H), 10.15 (s, 1 H), 6.40 (s, 3 H), 4.92 (s, 2 H),
4.64 (t, J=1.87 Hz, 1 H), 4.09 - 4.17 (m, 2 H), 3.70 (s, 6 H), 2.26 (s, 2 H), 1.78 (d, J=12.63
10 Hz, 2 H), 1.62 (d, J=1.62 Hz, 3 H), 1.28 (q, J= 13.05 Hz, 2 H), 1.06 - 1.17 (m, 1 H).

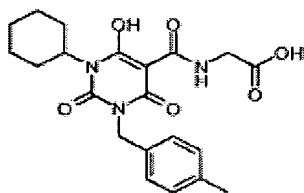
Exemplo 48



N-[(1-Ccicloexil-6-hidroxi-3-(2-naftalenilmetil)-2.4-dioxo-1.2.3.4-tetrahidro-5- pirimidi-
nil]carbonil]glicina

Uma mistura de N-[(3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi-
nil)carbonil]glicinato de etila (100 mg, 0.29 mmoles), 2-bromometilnaftaleno (195 mg, 0
mmoles) e 2-tert-butilimino-2-dietilamina-1,3-dimetil-perhidro- 1,3,2- diazafosforina polímeros
de ligação (pol-BEMP, 0.88 mmoles) em DMF (3 mL) foi aquecido em um sintetizador de
micro ondas a 120°C por 20 minutos. Após resfriamento a mistura foi filtrada, e os sólidos
lavados com diclorometano (3 x 3 ml). O filtrado combinado foi evaporado e purificado por
25 cromatografia rápida (acetato-hexano de etila) para obter o éster intermediário desejado. O
éster bruto foi dissolvido em etanol (4 ml) e o IM aquoso NaOH (1ml) e a solução agitou por
2 horas, em seguida neutralizada por adição de IM aquoso HCl. O sólido foi coletado, lava-
do com água (3 x 4ml) e secado sob vácuo por uma noite para dar o composto do título (77
mg, 29%). IH NMR (400 MHz, CDCl₃) [delta] ppm 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, 5.7 Hz, 2 H) 4.64 - 4.84 (m, 1 H) 5.24
30 (s, 2 H) 7.40 - 7.50 (m, 2 H) 7.55 (dt, J=2.1, 8.3 Hz, 1 H) 7.75 - 7.90 (m, 4 H) 10.21 - 10.34
(m, 1 H)

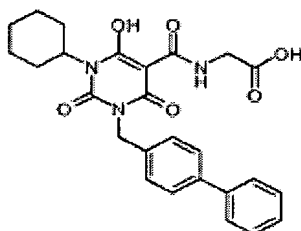
Example 49



N-(1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(4-metilfenil)metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil) carbonil) glicina

Usando brometo 4-metilbenzil em lugar de 2-bromometilnaftileno, o composto do título foi preparado em 27 de rendimento (67 mg) seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 48. ¹H [Nu]MR (400 MHz, CDCl₃) [delta] 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 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)

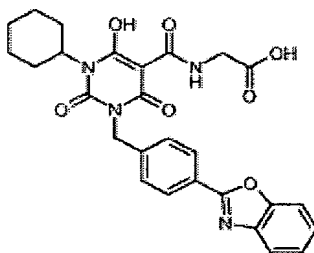
Exemplo 50



N-{3-(4-Bifenilmetil)-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil)glicina

Usando-se 4-bromometilbifeil em lugar de 2-bromometilnaftileno, o composto do título foi preparado em 17% de rendimento (48 mg) seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 48. ¹H [Nu]MR (400 MHz, CDCl₃) [delta] 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 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).

Exemplo 51

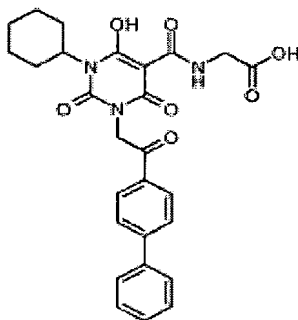


N-{3-[4-(1,3-Benzoxazol-2-il)fenilmetil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil)glicina

Usando-se 2-[4-(bromometil)fenil]-1,3-benzoxazole em lugar de 2-bromometilnaftileno, o composto do título foi preparado com 10% de rendimento (30 mg) seguindo os pro-

cedimentos descritos no Exemplo 48. ^1H [Nu]MR (400 MHz, CDCl_3) [delta] 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, $J=3.4, 5.7$ 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)

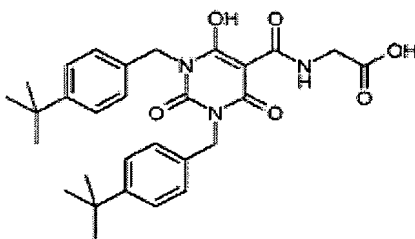
5 Exemplo 52



N-((3-(4-Bifenilil)-2-oxoetil- 1 -ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil } carbonil) glicine

Usando-se 2-bromo-4'-fenilacetofenona em lugar de 2-bromometilnaftileno, o composto do título 8% de rendimento (24 mg) seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 10 48. ^1H [Nu]MR (400 MHz, CDCl_3) [delta] 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, $J=8.3$ Hz, 2 H) 10.07 - 10.42(m, 1 H)

Exemplo 53



15 N-((1,3-Bis-[[4-(1,1-dimeil)fenil]metil]-6-2,4-dioxo- 1.2.3.4-tetrahidro-5- pirimidi- nil)carbonil]glicina

53a) NN-Bis { F4-(1.1-dimetiletil)difenlmetil}uréia. Difosgena (725 ml, 6.0 mmoles) foi adicionado uma solução de 4-1-butibenzilamina (880 ml, 5.0mmoles) em acetato de etila (20 ml) sob atmosfera de nitrogenio na temperatura ambiente. Um solido precipitado e a 20 mistura foram então aquecidas a 70°C até a dissolução do sólido. Após agitação por 1 hora, 4-[iota]-butibenzilamina (880 ml, 5.0mmoles) foi adicionado e a mistura foi agitada por 2 horas. Diisopropiletilamina (1.0 ml,5.75 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada por 1 hora, lavada com 1 ácido hidroclicorico molar , secado e evaporado para um óleo que solidificou ao ficar por uma noite para dar o composto do título (710 mg, 40%). ^1H [Nu]MR (400 MHz, 25 DMSO- ≤ 6) [delta] ppm 7.30 - 7.38 (m, 4 H), 7.17 (d, $J=8.34$ Hz, 4 H), 6.34 (t, $J=5.94$ Hz, 2

H), 4.18 (d, J=5.81 Hz, 4 H), 1.27 (s, 18 H).

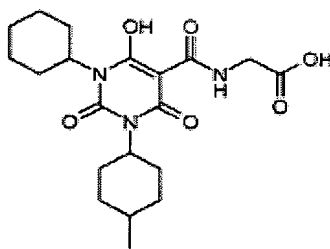
53b) 1,3-Bis-4-(1,1-dimetiletilfenilmetil)-2,4,6-trihidro-5-pirimidinatriona. Dicloreto malonil (195 ml, 2.0 mmoles) foi adicionado a uma solução agitada de N,N-bis[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]ureia em diclorometano (80 mL) e a mistura foi aquecida sob refluxo por 2 horas. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclico molar e purificado por cromatografia rápida (0-30% acetat de eila em hexano) para dar o composto do título (700 mg, 84%).
¹[Eta] [Nu]MR (400 MHz, DMSO-⁶) [delta] ppm 7.29 - 7.35 (m, 4 H), 7.21 - 7.29 (m, 4 H), 4.87 (s, 4 H), 3.86 - 3.93 (s, 2 H), 1.25 (s, 18 H).

53c) N-((1,3-Bis-[[4-(1,1-dimeil)fenil]metil]-6-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]glicina

Uma msitura de 1,3-bis [[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-2,4,6-trihidro-5-pirimidinatriona (700 mg, 1.66 mmoles) e diisopropiletilamina (574 ml, 3.32 mmoles) foi agitada em diclorometan (50 mL) e tratado com isocianato de etila (202 ml, 1.8 mmoles). A mistura foi agitada por 5 horas, em seguida aquecida para completar a reação. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclórico molar, evporada, extraída, no etanol – solução de hidróxido de sódio de 6 molares, agitada e lentamente aquecida para completar a hidrolise. A mistura foi acidificada e extraída para acetato de etila. Os extratos foram evaporados e um sólido obtido do etanol aquoso paa dar o composto do titulado

(700 mg, 81%). ¹H NMR (400 MHz, OMSO-d₆) [delta] ppm 9.67 (s, 1 H), 7.24 - 7.30 (m, 4 H), 7.16 (d, J=8.59 Hz, 4 H), 4.94 (s, 4 H), 3.42 (d, J=4.04 Hz, 2 H), 1.25 (s, 18 H).

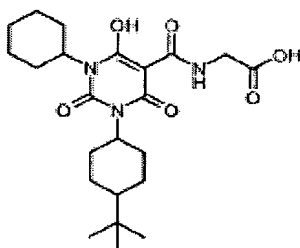
Exemplo 54



N-[[1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(4-meticiclohexil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]arboñyl]glicina

Uma solução de ciclohexilisocianato (1252 mg, 10 mmoles) em diclorometano (20ml) foi adicionado por gotejamento a uma solução de 4-metilciclohexilamina (1132 mg, 10 mmoles) em diclorometano (100 mL). A solução foi liberada para agitar à temperatura ambiente por 2 horas, em seguida o solvente evaporou e o resíduo dissolveu em diclorometano (10 ml) extensivo com cloreto de malonil (10 mmol). A mistura foi aquecida em um sintetizador de micro ondas (80°C/20 min). Todos os voláteis foram evaporados e o resíduo dissolveu no cloroformio (10 ml) extensivamente com isocianatoacetato de etila (10 mmol), então a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi evaporado e

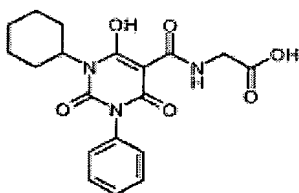
Exemplo 55



10

15

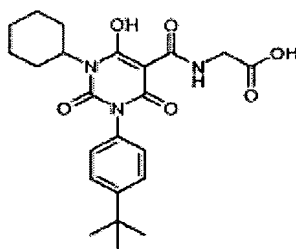
Example 56



20

25

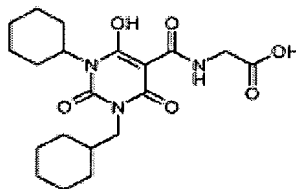
Exemplo 57



N-({ 1 -Ciclohexil-3-4-(1,1 -dimetiletil)fenil-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil } carbonil) glicina

Usando-se 4-tert-butilanilina em lugar 4-metilciclohexilamina, o composto do título foi preparado em 7% de rendimento (321 mg) seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 54. IH [Nu]MR (400 MHz, CDCl₃) [delta] ppm 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, 20.2 Hz, 2 H) 4.68 - 4.88 (m, 1 H) 7.16 (dd, J=8.6, 14.4 Hz, 2 H) 7.51 (dd, J= 14.4 Hz, 2 H) 10.10 - 10.42(m, 1 H)

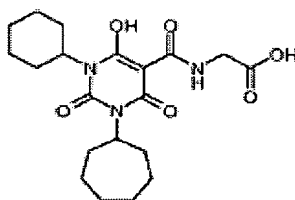
Exemplo 58



10 N-{1-Ciclohexil-3-(ciclohexilmetil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi-
nil]carbonil]glicina

Usando-se ciclohexilmetilamina em lugar de 4-metilciclohexilamina, o composto do título foi preparado em 22% de rendimento (442 mg) seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 54. IH NMR (400 MHz, CDCl₃) [delta] 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 Hz, 2 H) 3.76 (d, J=1.4, 7.2 Hz, 2 H) 4.24 (dd, J=3.0, 7.2 Hz, 2 H) 4.65 - 4.83 (m, 1 H) 10.17 - 10.33(m, 1 H)

Exemplo 59

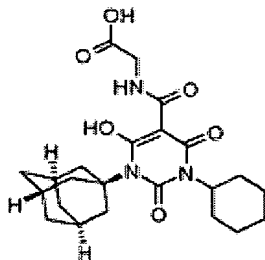


20 N-[(3-Cicloheptil- 1 -ciclohexil-[omicron]-hidroxi[Lambda]-dioxo- 1.2.3.4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil] glicina

Usando-se cicloheptilamina em lugar de 4-metilciclohexilamina, o composto do título foi preparado em 29% de rendimento (583 mg) seguindo os procedimentos no Exemplo

54. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [delta] 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 Hz, 2 H) 4.56 - 4.71(m, 1 H) 4.73 - 4.89 (m, 1 H) 10.11 - 10.23 (m, 1 H)

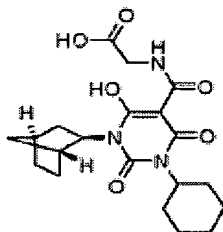
Exemplo 60



5 N-([3-ciclohexil-6-hidroxi(-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

Usando hidrocloreto de 1-adimantanamina em lugar de 4-metilciclohexilamina, o composto do título foi preparado em 3% de rendimento (66 mg) seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 54. ¹H [Nu]MR (400 MHz, CDCl₃) [delta] ppm 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=5.8 Hz, 2 H) 4.50 - 4.70 (m, 1 H) 10.16 - 10.31 (m, 1 H)

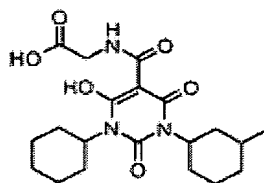
Exemplo 61



N-([1-[(1r,2R,4s)-bicyclo[2,2-1]hept-2-ia]-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo, 1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

15 Usando-se exo-2-aminonorbornana em lugar de 4-metilciclohexilamina, o composto do título foi preparado com 30% de rendimento conforme os procedimentos do Exemplo 54 – ¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆) alfa ppm 0,96 – 1,34 (m, 94) 1,35- 1,67 (m, 64) 1,67 – 1,84 (m, 34) 2,20 – 2,36 (m, 44H) 4,01-(d, j 5,6 Hz 3,2H), 4,55 – 4.72 (m, 24) 10.11 – 10,22 (m, 14)

20 Exemplo 62

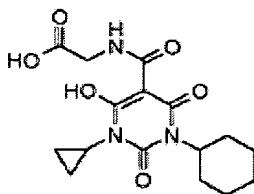


N-{1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(3-metilciclohexil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

nilcarbonil} glicina

Usando-se 3-metilciclohexilamina no lugar de 4-metilciclohexilamina, o composto do titulado foi preparado em 41% rendimento (836 mg) seguindo os procedimentos descritos no exemplo 54. ¹H [Nu]MR (400 MHz, DMSOd6) [delta] ppm 0.89 (d, J=6.6 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 Hz, 2 H) 4.55 - 4.76 (m, 2 H) 10.12 - 10.26 (m, 1 H)

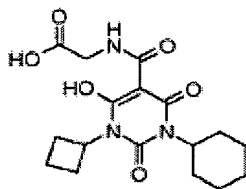
Example 63



N-1[Etal]-ciclohexil 1 -ciclopropil-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi- nilcarbonil]glicina

Usandose ciclopropilamina em lugar de 4-metilciclohexilamina, o composto do titulado foi preparado em 20% de rendimento (351 mg) seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 54. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) [delta] ppm 0.95 - 1.08 (m, 1 H), 1.12 - 1.28 (m, 4H), 1.29 - 1.42 (m, 1 H), 1.57 - 1.80 (m, 6 H), 1.80 - 1.89(m, 1 H), 2.28 - 2.42 (m, 2 H), 3.76 (d, J=7.1 Hz, 2 H), 4.24 (dd, J=5.6, 3.5 Hz, 2 H), 4.66 - 4.82 (m, 1 H), 10.21 - 10.31 (m, 1 H).

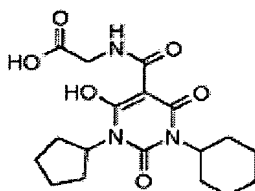
Example 64



N-(1 -Ciclobutila- 5-ciclohexil-[omicron]-hidroxi-dioxo-1,2- tetrahidro-5- pirimidi- nil)carbonyl glicina

Usando-se ciclobutilamina no lugar de 4-metilciclohexilamina, o composto do titulado foi preparado em 23% de rendimento (424 mg), seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 54. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) [delta] 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 Hz, 2 H) 4.58 - 4.83 (m, 1 H) 5.08 - 5.33 (m, 2 H) 10.22 - 10.32 (m, 1 H)

Exemplo 65



N-(3-Ciclohexil- 1 -ciclopentil-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1.2.3.4-tetrahidro-5- pirimidinil)carbonil] glicina

Processo 1

65.1a) Usando-se ciclopentilamina no lugar de 4-metilciclohexilamina, o composto do titulado foi preparado em 19% de rendimento (357 mg) de forma geral, seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 54. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) [delta] 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 Hz, 2 H) 4.64 - 4.82 (m, 1 H) 5.11 - 5.38 (m, 1 H) 10.23 - 10.35 (m, 1 H)

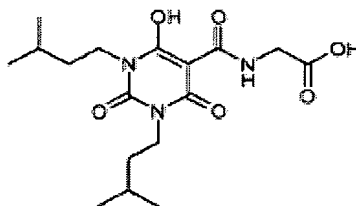
Processo 2

65.2a) 1-Ciclohexil-3-ciclopentil-2.4.6(1H.3H.5H)-pirimidinatriona. Isocianato de ciclohexil (14.7 g, 117.34 mmoles) em diclorometano (500 ml) sob argônio foi tratado com uma solução de ciclopentilamina (11.58 mL, 117.34 mmoles) em diclorometano (300 mL) e agitado por uma noite para deixar uma densa suspensão de uréia. Dicloreto de malonil (12.55 mL, 129 mmoles) em diclorometano (200 mL) foi adicionado na mistura e a mistura foi aquecida sob refluxo lento por 3,5 horas. A mistura foi lavada com 1 ácido hidrocloreto molar (2 x) secado e evaporado. A cristalização do etanol e cromatografia rápida dos licorres (de hexano para acetato de etila) deu o composto do título (18.9 g, 58%). ¹[Eta] NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [delta] ppm 4.96 - 5.12 (m, 1 H), 4.46 (tt, J=12.13, 3.54 Hz, 1 H), 3.69 (s, 2 H), 2.15 (ddd, 2 H), 1.67 - 2.00 (m, 8 H), 1.41 - 1.66 (m, 5 H), 1.27 (m, 2 H), 1.11 (m, 1 H).

65.2b) N-1,1 -Ciclohexil-5-ciclopentil-6—hidroxi-2,4-dioxo- 1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil)carbonil] glicina.

Isocianatoacetato de etila (8.33 mL, 74.3 mmoles) foi adicionado a uma mistura de 1-ciclohexil-3-ciclopentil-2,4,6(1H,3H,5H)-piyrimidinatriona (18.8 g, 67.54 mmoles) e diisopropiletilmina (23.53 mL, 135.08 mmoles) em diclorometano (800 mL) e agitado por 2 horas. A mistura de reação a partir de uma arte anterior ocorreu (uma escala de 25% aprox.) foi adicionado. A mistura de reação combinada foi lavada com 1 ácido hidrocloreto molar (2 x 1.0 L) e evaporada. O resíduo foi dissolvido em etanol (200 ml) e tratado hidróxido de sódio de 3.0 molar (100 mL). A mistura foi agitada por 2 horas. Acetato de etila (500 ml) foi adicionado e a mistura acidificada com solução de hidróxido de sódio de 6 molaes (200 mL), água (500 ml) foi adicionado e as camadas separadas. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (500 ml) e a solução orgânica foi lavada com 1 ácido hidrocloreto molar. A solução orgânica foi secada e evaporada para formar um resíduo sólido que recristalizou a partir do ácido acético (300 mL) para fornecer o composto do título (15.5 g, 49%). Mp 222-224[deg.]C. ¹[Eta] NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [delta] ppm 13.08 (s, 1 H), 10.17 (t, J=5.43 Hz, 1 H), 5.08 - 5.33 (m, 1 H), 4.63 (t, J=12.25 Hz, 1 H), 4.12 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 2.18 - 2.36 (m, 2 H), 1.93 - 2.06 (m, 2 H), 1.69 - 1.91 (m, 6 H), 1.46 - 1.68 (m, 5 H), 1.28 (q, J=12.88 Hz, 2 H), 1.12 (q, J=13.05 Hz, 1 H).

Exemplo 66



N- [[[6-Hidroxi- 1,3-bis-metilbutil-2,4-dioxo- 1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil]carbonil] glicina .

66a) NN-Bis(3 -methylbutyl)urea.

5 Isoamilamina (1.4 mL, 12 mmoles) foi adicionado a uma solução de [1,3]oxatiliolo[4,5-Z?]pyridin-2-one (765 mg, 5.0 mmoles) em acetato de etila (15 mL). A mistura foi agitada por 2 horas, o sólido coletado, lavado com acetato de etila e secado para dar o composto do titulado (Ug, 91%). ¹H [Nu]MR (400 MHz, CLOROFORMIO-*d*₃) [delta] ppm 4.86 (br. s, 2 H), 3.20 (td, J=7.33, 5.81 Hz, 4 H), 1.61 - 1.72 (m, J=13.39, 6.69, 6.69, 6.69, 6.69 Hz, 2 H), 1.40 - 1.48 (m, 4 H), 0.93 (d, J=6.57 Hz, 12 H).

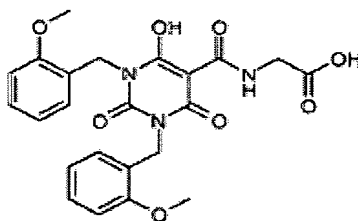
66b) 3-Bis(3-metilbutil)-2A6(1H,3H,5H)-pyrimidinetrione.

Cloreto de malonil de etila (768 uL, 6.0 mmoles) foi adicionado a solução de N,N-bis(3-metilbutil)ureia (1.1 g, 5.5 mmoles) em cloroformio (70 mL) e a mistura foi agitada a 70°C por 2 horas. A mistura foi lavada com 1 ácido hidrocloreto molar , secada e evaporada para dar 3-((3-metilbutil) [[(3-metilbutil)amino]carbonil]amino)-3-oxopropanoato de etila. O intermediário foi dissolvido em etanol (30 mL), DBU (900 uL, 6 mmoles) e aquecido a 70°C por 5 minutos. A mistura foi resfriada, diluída com acetato de etila e lavada com 1 ácido hidrocloreto molar, secada e evaporada para dar o composto do título (1.2 g, 81%). ¹[Eta] [Nu]MR (400 MHz, DMSO-*d*₆) [delta] ppm 3.65 - 3.78 (m, 3 H), 1.56 (dt, J=20.02, 13.33, 6.57 Hz, 1 H), 1.32 - 1.44 (m, 2 H), 0.90 (d, J=6.57 Hz, 6 H).

66c) - [[6-hidroxi- 1,3-bis(3-metilbutil)-2,4-dioxo- 1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil]carbonil]glicina.

Uma mistura de 1,3-bis(3-metilbutil)-2,4,6(1H,3H,5H)- pirimidinatriona (1.2 g, 4.47 mmoles) e diisopropiletilamina (1.56 mL, 8.94 mmoles) foi agitada em diclorometano (30 mL) e tratada com isocianatoacetato de etila (501 uL, 4.47 mmoles). A mistura foi agitada por 5 horas, lavada com 1 ácido hidrocloreto molar (x2), evaporada, extraída em etanol – solução de hidróxido de sódio de 6 molares e agitada por 1 noite. A mistura foi acidificada e extraída com acetato de etila (x2). Os extratos foram lavados com 1 ácido hidrocloreto molar evaporado, secado e evaporado. O composto do título foi recristalizado a partir de ácido acético (430 mg, 26%). ¹[Eta] [Nu]MR (400 MHz, DMSO-*d*₆) [delta] ppm 13.09 (br. s, 1 H), 10.11 (s, 1 H), 4.09 - 4.16 (m, 2 H), 3.77 - 3.86 (m, 4 H), 1.51 - 1.62 (dt, J=13.29, 6.59, 6.59, 6.59, 6.59 Hz, 2 H), 1.42 (q, J=7.07 Hz, 4 H), 0.91 (d, J=6.57 Hz, 12 H).

Exemplo 67



N-([6-Hidroxi-1,3-bis {2-(metiloxi)fenilmetil} -2,4-dioxo- 1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi-
nilcarbonil glicina

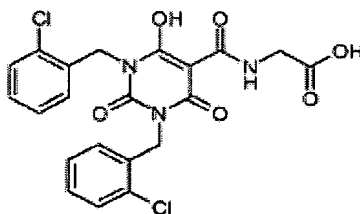
67a) 1,3-Bis{2-metoloxi}fenilmetilmetil}-2,4,6-dioxo-pirimidinatriona.

- 5 Isocianato 2- Metoxibenzil (923 ml, 6.0 mmoles) foi adicionado a uma solução de 2-methoxibenzilamina (775 ml, 6.0 mmoles) em cloroformio (100 ml) e a mistura agitada por 1 hora. O cloreto malonil de etila (768 ml, 6.0 mmoles) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 70°C por 2 horas. DBU (1.0 ml) foi adicionado e a mistura foi aquecida por uma hora a mais. A mistura foi resfriada e lavada com 1 ácido hidrocloreico molar (x2), secada e evaporada. O
- 10 composto do título foi obtido como um sólido por trituração em éter dietil (1.65 g, 75 %). NMR (400 MHz, DMSO- d_6) [delta] ppm 7.22 (t, 2 H), 7.15 (d, J=7.58 Hz, 2 H), 6.98 (d, J=7.58 Hz, 2 H), 6.86 (t, 2 H), 4.88 (s, 4 H), 3.81 (s, 6 H), 3.79 - 3.80 (s, 2 H).

67b) N-([6-hidroxi-1,3-bis {2-(metiloxi)fenilmetil} -2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil)carbonil glicina.

- 15 Uma mistura de 1,3-bis{[2-(metiloxi)fenil]metil}- 2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona (1.64 g, 4.45 mmoles) e diisopropiletilamina (1.56 ml, 8.94 mmoles) foi agitada em diclorometano (30 ml) e tratada com isocianatoacetato de etila (500 ml, 4.45 mmoles). A mistura foi agitada por 5 horas, lavada com 1 ácido hidrocloreico molar (x2), evaporada, extraída em etanol – solução de hidróxido de sódio de 6 molares e agitada por 1 noite. A mistura foi aci-
- 20 didificada e extraída para acetato de etila (x2). Os extraídos foram lavados com 1 ácido hidrocloreico molar evaporado, secado e evaporado. O composto do título foi recristalizado a partir do ácido acético (1.0 g, 48%). 1[Et] NMR (400 MHz, DMSO- d_6) [delta] ppm 12.51 (br. s., 1 H), 10.11 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 7.20 - 7.28 (m, 2 H), 7.00 (d, J=7.83 Hz, 2 H), 6.86 - 6.96 (m, 4 H), 5.00 (s, 4 H), 4.10 - 4.18 (m, 2 H), 3.82 (s, 6 H).

- 25 Exemplo 68



N-({ 1,3-Bis(2clorofenil)metil)-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil }
carbonil) glicina

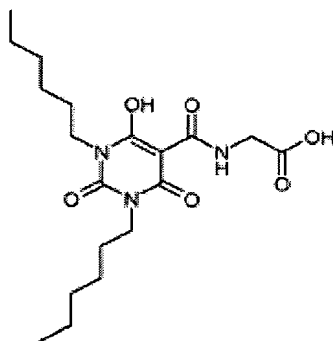
68a) 1,3-Bis(2-clorofenil)metil-2,4,6-(1H,3H,5H)-pirimidinatriona.

Isocianato 2-Clorobenzil (875 ml, 6.0 mmoles) foi adicionado a uma solução de 2-clorobenzilamina (725 ml, 6.0 mmoles) em cloroformio (100 ml) e a mistura agitada por 1 hora. O cloreto de malonil de etil (768 ml, 6.0 mmoles) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 70°C por 2 horas. DBU (1.0 ml) foi adicionado e a mistura foi aquecida por uma hora a mais. A mistura foi resfriada e lavada com 1 ácido hidroclórico molar (x2), secada e evaporada a um óleo (2.0 g, 88%). 1[Et] NMR (400 MHz, DMSO-(Z6) [delta] ppm 7.45 - 7.49 (m, 2 H), 7.40 - 7.45 (m, 2 H), 7.28 - 7.32 (m, 4 H), 4.98 (s, 4 H), 4.02 (s, 2 H).

68b) N-({1.3-Bis(2-cloropencil)metil-6-hidroxi-2.4-dioxo-1.2.3.4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil)glicine.

Uma mistura de 1,3-bis[(2-clorofenil)metil]-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona (2.0 g, 5.3 mmoles) e diisopropiletilamina (1.85 mL, 10.6 mmoles) foi agitada em diclorometano (35 ml) e tratada com isocianatoacetato de etila (594 ml, 5.3 mmoles). A mistura foi agitada por 5 horas, lavada com 1 ácido hidroclórico molar (x2), evaporada, extraída em etanol – solução de hidróxido de sódio de 6 molares e agitada por uma noite. A mistura foi acidificada e extraída para acetato de etila (x2). Os extraídos foram lavados com 1 ácido hidroclórico molar evaporado, secados e evaporados. O composto do título foi recristalizado a partir do ácido acético (1.59 g, 62%). 1[Et] NMR (400 MHz, DMSO-⁶) [delta] ppm 13.06 (br. s., 1 H), 10.13 (s, 1 H), 7.41 - 7.60 (m, 2 H), 7.30 (dd, J=5.81, 3.28 Hz, 4 H), 7.21 (dd, J=5.31, 3.79 Hz, 2 H), 5.09 (s, 4 H), 4.15 (s, 2 H).

Exemplo 69

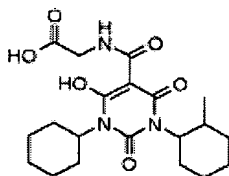


N-1(3-Dihexil-6-hidroxi-2.4-dioxo-1.2.3.4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina

Isocianato de hexila (728 ml, 5.0 mmoles) foi adicionado a uma solução de n-hexilamina (660 uL, 5.0 mmoles) em diclorometano (100 ml) e a mistura agitada por 1 hora. O cloreto de malonil (486 ml, 5.0 mmoles) foi adicionado e a mistura foi aquecida por refluxo lento por 1 hora. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclórico molar (x2), secada e evaporada. O resíduo foi redissolvido em diclorometano (50 ml) e diisopropiletilamina (1.73 ml, 10 mmoles) e a mistura foi tratada com isocianatoacetato de etila (561 ml, 5.0 mmoles). Após agitação por uma noite a mistura foi lavada com 1 ácido hidroclórico molar, secada e evaporada. O resíduo dissolvido em etanol (5 ml) e tratado com solução de hidróxido de sódio de 6

molares (2.0 mL). A mistura foi agitada por 1 hora, acidificada e extraída em acetato de etila. A solução orgânica foi lavada com 1 ácido hidroclicórico molar, secada e evaporada. O produto bruto foi escorrido em hexado para produzir o composto do título (890 mg, 45%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) [delta] ppm 13.10 (br. s, 1 H), 10.10 (t, J=4.80 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 3.75 - 3.84 (m, 4 H), 1.53 (s, 4 H), 1.26 (s, 12 H), 0.82 - 0.90 (m, 6 H).

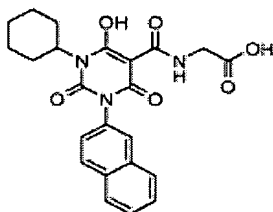
Exemplo 70



N-{1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(2-metilciclohexil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5- pirimidinil}carbonil glicina

Usando-se 2-metilciclohexilamina no lugar de 4-metilciclohexilamina, o composto do titulado foi preparado em 19% de rendimento seguindo os procedimentos no Exemplo 54. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) [delta] 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)

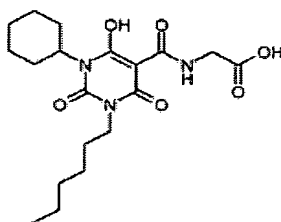
Exemplo 71



N-{1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(2-naftalenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5- pirimidinil-carbonil} glicina

Usando-se 2-aminonaftaleno no lugar de 4-metilciclohexilamina, o composto do título foi preparado em 0.6% de rendimento (2.9 mg) seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 54. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) [delta] 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 Hz, 1 H) 4.72 - 4.91 (m, 1 H) 7.39 (dd, J=LO, 7.3 Hz, 1 H) 7.47 - 7.65 (m, 4 H) 7.84 - 8.03 (m, 2 H) 10.21 (t, J=5.6 Hz, 1 H)

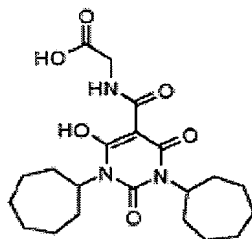
Exemplo 72



N-(1-Ciclohexil-3-hexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonilglicine.

- Isocianato de ciclohexil (635 ml, 5.0 mmoles) foi adicionado a uma solução de n-hexilamina (660 μ L, 5.0 mmoles) em diclorometano (100 ml) e a mistura agitada por 1 hora.
- 5 O cloreto de malonio (486 ml, 5.0 mmoles) foi adicionado e a mistura foi aquecida por um refluxo lento por 1 hora. A mistura foi lavada com 1 ácido hidrocloreico molar (2 x), secada e evaporada. O resíduo foi redissolvido em diclorometano (50 ml) e diisopropileno (1,73 ml, 10 mmoles) e a mistura foi tratada com isocianatoacetato de etila (561 ml, 5.0 mmoles). Após agitação por 1 noite a mistura foi lavada com 1 ácido hidrocloreico molar, secada e evaporada.
- 10 O resíduo foi dissolvido em etanol, secado e evaporado. O resíduo foi dissolvido em etanol (5 ml) e tratado com solução de hidróxido de sódio de 6 molares (2.0 mL). A mistura foi agitada por 1 hora, acidificada e extraída em acetato de etila. A solução orgânica foi lavada com 1 ácido hidrocloreico molar, secado e evaporada em um óleo castanho. O material bruto foi mantido em um congelador por uma noite. Em hexano para fornecer algum sólido. Os
- 15 licorres foram concentrados e purificados por HPLC preparativo (acetonitrila-aquosa-0.1% TFA) para dar um material adicional que foi combinado com o previamente sólido obtido e recristalizado a partir de etano-aquoso para dar o composto do título (480 mg, 24%). IH NMR (400 MHz, DMSO- d_6) [δ] ppm 13.09 (br. s., 1 H), 10.15 (t, J=5.56 Hz, 1 H), 4.53 - 4.73 (m, 1 H), 4.05 - 4.18 (m, 2 H), 3.78 (t, 2 H), 2.16 - 2.36 (m, 2 H), 1.79 (d, J=12.38 Hz, 2 H), 1.42 - 1.71 (m, 5 H), 1.26 (s, 8 H), 1.03 - 1.19 (m, 1 H), 0.79 - 0.92 (m, 3 H).
- 20

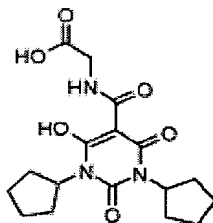
Exemplo 73



N-[(1,3-diciclopetil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

- Usando-se ciclopentilamina em lugar de 4-metilciclohexilamina e ciclopentilisocianato em lugar de ciclohexilisocianato, o composto do título foi preparado em 7% de rendimento (142,6 mg)
- 25

Exemplo 74

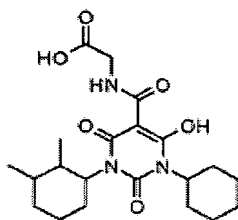


N-[(1,3-diciclopetil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinilcarbonil]glicia

Processo 1

Usando-se ciclopentilamina em lugar de 4-metilciclohexilamina e ciclopentilisocianato em lugar de ciclohexilisocianato, o composto do titulado foi preparado em 14% de rendimento (263 mg) seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 54. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) [delta] 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 Hz, 2 H) 5.12 - 5.40 (m, 2 H) 10.28 - 10.41 (m, 1 H)

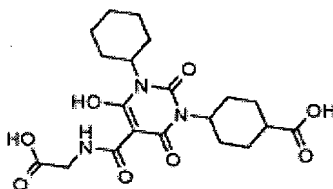
Exemplo 75



N-[[1-Cciclohexil-3-(2,3-dimetilciclohexil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil} glicina

Usando-se 2,3-dimetilciclohexilamina no lugar de 4-metilciclohexilamina, o composto do título foi preparado em 5% de rendimento (85 mg) seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 54. LC/MS m/z 422 (M+H⁺).

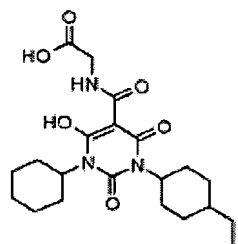
Exemplo 76



Ácido 4-[5-[[[(Carboximetil)amino]carbonil]-3-ciclohexil-4-hidroxi-2,6-dioxo-3,6-dihidro-1(2H)-pirimidinilciclohexanocarbonil] acid

Usando-se ácido 4-aminociclohexanocarboxílico no lugar de 4-metilciclohexilamina, o composto do titulado foi preparado em 16% de rendimento (151 mg) seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 54. LC/MS m/z 438 (M+[Eta]⁺).

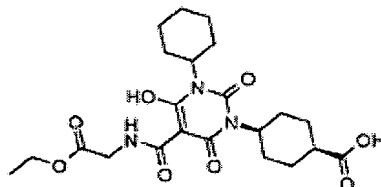
Exemplo 77



N-[[1-Ciclohexil-3-(4-etilciclohexil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahiro-5-
 nil]carbonil} glicina.

Usando-se 4-etilciclohexilamina no lugar de 4-metilciclohexilamina, o composto do
 titulado foi preparado em 20% de rendimento (185 mg) seguindo os procedimentos descritos
 no Exemplo 54. ¹H [Nu]MR (400 MHz, CDCl₃) [delta] ppm 0.85 - 0.96 (m, 3 H) 1.10 - 1.40
 (m, 8 H) 1.53 - 1.72 (m, 6 H) 1.73 - 1.89 (m, 3 H) 2.19 - 2.61 (m, 3 H) 3.85 - 4.04 (m, 1 H)
 4.09 - 4.34 (m, 2 H) 4.59 - 4.85 (m, 2 H) 5.07 - 5.32 (m, 2 H) 10.30 - 10.426 (m, 1 H).

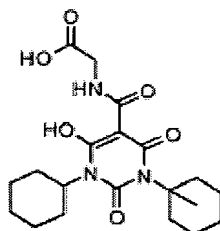
Exemplo 78



Ácido czs-4-[3-Ciclohexil-5-({[2-(etiloxi)-2-oxoetil]amino}carbonil)-4-hidroxi-2,6-
 dioxo-3,6- dihidro- 1 (2H)-pirimidinil]ciclohexanocarboxílico

Usando-se ácido 4-aminociclohexanocarboxílico no lugar de 4-metilciclohexilamina,
 o composto do título foi preparado em 9% de rendimento (114 mg) seguindo os procedimen-
 to no Exemplo 54. LC/MS m/z 466 (M+[Eta]<+>).

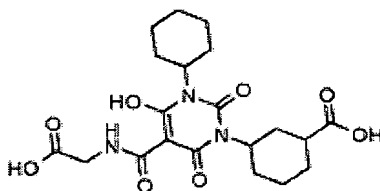
Exemplo 79



N-[[1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(1-metilciclohexil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-
 nil]carbonil} glicina

Usando-se 1-amino-1-metilciclohexano no lugar de 4-metilciclohexilamina, o com-
 posto do titulado foi preparado em 18% de rendimento (595 mg) seguindo os procedimen-
 tos descritos no Exemplo 54. ¹H [Nu]MR (400 MHz, CDCl₃) [delta] 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)

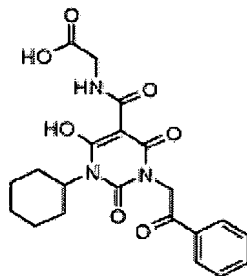
Exemplo 80



ácido 3-5-{1(Carboxymetil)aminocarbonil}-3-ciclohexil-4-hidroxi-2,6-dioxo-3,6-dihidro(2H)- pirimidinilciclohexanocarboxílico

Usando-se ácido 3-aminociclohexanocarboxílico no lugar de 4-metilciclohexilamina, o composto do título foi preparado em 18% de rendimento (184 mg) seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 54 LC/MS m/z 438 (M+H<+>).

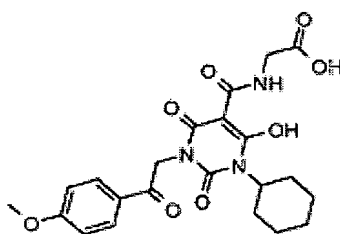
Exemplo 81



N-[(1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(2-oxo-2-feniletíl)-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil]carbonil} glicina

Uma mistura de N-[(3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil)carbonil]glicinato de etila (300 mg, 0.88 mmoles), 2-bromoacetofenona (350 mg, 1.76 mmoles) e carbonato de potássio (243 mg, 1.76 mmoles) em DMF (4 ml) foi aquecido em um sintetizador de microondas a 100°C por 15 minutos, em seguida resfriado e filtrado. O resíduo foi lavado com diclorometano (3 X 3 ml) e o combinado filtrado foi evaporado e purificado por cromatografia rápida (acetato-hexano de etila) para obter o Ester bruto desejado. O éster foi dissolvido em etano (3 ml) e o IM aquoso NaOH (1 ml) e a solução agitada por 2 horas, em seguida neutralizada por adição de IM aquoso HCl. O sólido foi coletado, lavado com água (3 X 4 ml) e secado por vácuo por uma noite para dar o o composto do título (51 mg, 20%). IH NMR (400 MHz, CDCl₃) [delta] ppm 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, 2 H), 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)

Exemplo 82

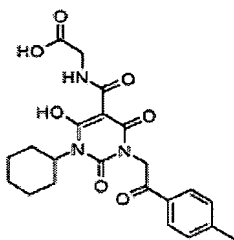


N-(1-Ciclohexil-6-hidroxi-3- {2-[4-(metiloxi)fenil]-2-oxoetil}-2,4-dioxo- 1,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinil)carbonilglicina

Usando-se 2-bromo-4-metoxiacetofenona no lugar de 2-bromoacetofenona, o com-

posto do título foi preparado em 48% de rendimento (196 mg) seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 81. LC/MS m/z 460 (M+H⁺).

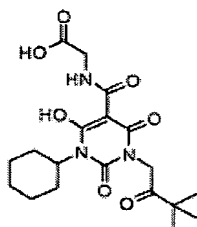
Exemplo 83



N-(1-(cyclohexil-6-hidroxi-3-[2-(4-metilfenil)-2-oxoetil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-piirimidinil)carbonil)glicina

Usando-se 2-bromo-4'-metilacetofenonada em lugar de 2-bromoacetofenona, o composto do titulado foi preparado em 61% de rendimento (241 mg) seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 81. ¹H [Nu]MR (400 MHz, CDCl₃) [delta] 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 Hz, 2 H) 10.02 - 10.41 (m, 1 H)

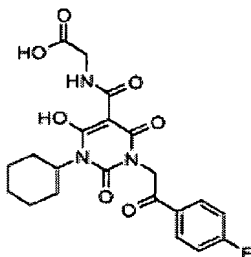
Exemplo 84



N-([1-(ciclohexil-3-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-piirimidinil)carbonil])glicina

Usando-se 1-bromopinacolonea em lugar de 2-bromoacetofenona, o composto do titulado foi preparado em 31% rendendo (114 mg) seguindo os procedimentos descritos no exemplo 81. ¹H [Nu]MR (400 MHz, CDCl₃) [delta] 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)

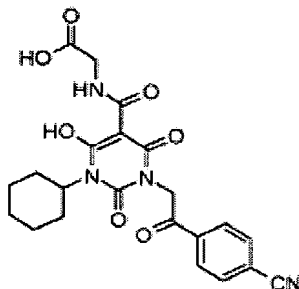
Exemplo 85



N-({1-Ciclohexil-3-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil)glicina

Usando-se 2-bromo-4-fluoroacetofenona no lugar de 2-bromoacetofenona, o composto do titulado foi preparado em 69% rendendo (275 mg) seguindo os procedimentos no exemplo 81. ¹H [Nu]MR (400 MHz, CDCl₃) [delta] 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)

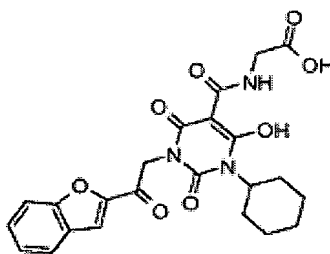
Exemplo 86



N-({3-[2-(4-Cianofenil)-2-oxoetil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil)glicina

Usando-se 2-bromo-4'-cianoacetofenona no lugar de 2-bromoacetofenona, o composto do titulo foi preparado em 65% de rendimento (259 mg) seguindo os procedimemntos descritos no Exempo 81. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) [delta] 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 Hz, 2 H) 9.99 - 10.45 (m, 1 H)

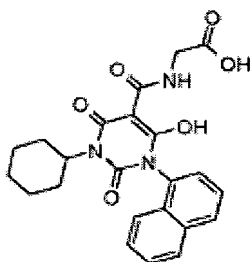
Exemplo 87



N-({3-r2-(1-Benzofurano2-il)-2-oxoetil-1-ciclohexil-6-hidrox-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil } carbonil) glicina

Usando-se 1 -(1 -benzofuran-2-il)-2-bromoetan-1-ona no lugar de 2-bromoacetofenonada, o composto do titulado foi preparado em 44% de rendimento (183 mg) seguindo os procedimentos descritos no exemplo 81. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) [delta] 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)

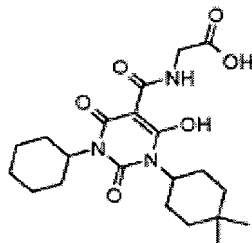
Exemplo 88



N-[(1-Ciclohexil-6-hidroxi-1-naftalenil)(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonyl]glicina

Usando-se 1-aminonaftaleno no lugar de 4-metilciclohexilamina, o composto do título foi preparado em 20% de rendimento (257 mg) seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 54. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) [delta] 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 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)

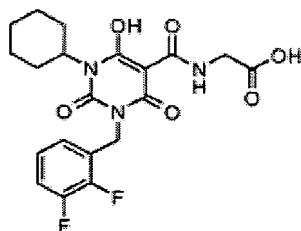
Exemplo 89



N- [(1-Ciclohexil- 1 -(4,4-dimetilciclohexil)-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonyl]glycine

Usando-se 4,4-dimetilciclohexilamina no lugar de 4-metilciclohexilamina, o composto do título foi preparado em 3% de rendimento (45 mg) seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 54. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) [delta] 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)

Exemplo 90

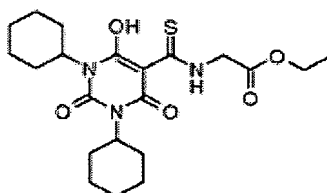


N-[(1-Ciclohexil-3-r(2,3-difluorofenil)metil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonyl]glicina

Uma mistura de N-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi-

nil)carbonil]glicinatode etila (340 mg, 1.0 mmoles),carbonato de potassio pulv. (750 mg, 5.35 mmoles) e brometo de 2,3-difluorobenzil (255 ml, 2.0 mmoles) em dimetilacetamida (5 ml) foi vigorosamene agitado a 100°C por 3 horas. A mistura foi despejada em 1 ácido hidrolórico molar e extraído com aceato de etila (x2). As soluções organicas combinada foram lavadas com 1 ácido hidrolórico molar e evaporada. O residuo foi purificado por cromatografia rápida (10-50% acetado de etil em hexano), as frações decorrentes evaporaram, dissolvidas em etanol(5 ml) e 1 solução de hidroxido de sodio molar (3.0 mL) adicionou. A mistura foi agitada por uma noite, acidificada e extraída com acetato de etila (x2), os extratos combinados foram lavados com 1 ácido hidrolórico molar, secados e evaporados. A recristalização do etanol-aquoso deu o composto do título (140 mg, 32%). IH NMR (400 MHz, DMSO-^d₆) [delta] ppm 13.10 (br. s., 1 H), 10.11 (br. s., 1 H), 7.25 - 7.43 (m, 1 H), 7.08 - 7.23 (m, 1 H), 7.03 (t, J=7.07 Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 4.55 - 4.73 (m, 1 H), 4.13 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 2.12 - 2.35 (m, 2 H), 1.78 (d, J=12.63 Hz, 2 H), 1.63 (s, 3 H), 1.20 - 1.38 (m, 2 H), 1.02 - 1.18 (m, 1H)

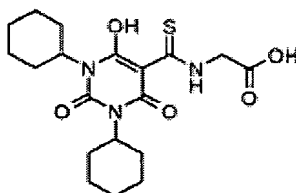
Exemplo 91



15 N-[(1,3-diciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrox-5-pirimidinil)carbonotiolil]glicinato

Uma mistura de 1,3-diciclohexil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinetriona (660 mg, 2.25 mmoles), diisopropiletilamina (780 ml, 4.5 mmoles) e isocianatoacetatoacetato de etila (340 uL, 2.75 mmoles) em clorofórmio (20 mL) foi agitado por 6 horas. A mistura foi lavada com 1 ácido hidrolórico molar (x2), secado e evaporado. O residuo sólido foi purificado por cromatografia rápida (0-20% acetato de etila em hexano) ea cristalização a partir do eano deu o composto do título (250 mg, 25%). 1[Et] NMR (400 MHz, DMSO-^d₆) [delta] ppm 12.57 (t, J=5.18 Hz, 1 H), 4.69 (t, 2 H), 4.44 (d, J=5.31 Hz, 2 H), 4.17 (q, J=7.24 Hz, 2 H), 2.25 (q, 4 H), 1.79 (d, J=12.88 Hz, 4 H), 1.55 - 1.72 (m, 6 H), 1.24 - 1.38 (m, 4 H), 1.22 (t, J=7.07 Hz, 3 H), 1.12 (q, J=12.88 Hz, 2 H).

Exemplo 92

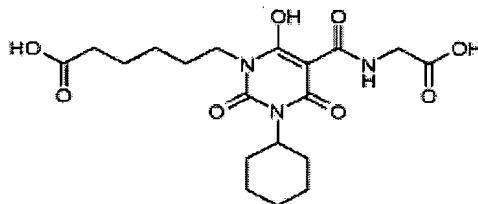


N-[(1,3-Diciclohexil-6-hidroxi-2.4-dioxo-1.2.3.4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonotiolil]

glicina

Uma mistura de 1,3-diciclohexil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinetriona (660 mg, 2.25 mmoles), diisopropyletilamina (780 uL, 4.5 mmoles) e isocianatoacetato de etila (340 uL, 2.75 mmoles) em cloroformio (20 ml) foi agitado por uma noite. A mistura foi lavada com 1
 5 ácido hidrocloreico molar (x2), secado e evaporado. O resíduo sólido foi purificado por cromatografia (diclorometano) e as frações evaporaram, dissolvidas em etano (5 ml, algum aquecimento) e tratadas com 1 solução de hidróxido de sódio molar (3 ml. A mistura foi agitada por 30 minutos e acidificadas para dar um sólido que recristalizou a partir do etano-aquoso para dar o composto do título (135 mg, 15%). 1[Et_a] NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) [δ] ppm
 10 13.16 (s, 1 H), 12.54 (t, J=4.80 Hz, 1 H), 4.69 (t, J=12.00 Hz, 2 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 2.25 (q, 4 H), 1.79 (d, J=12.38 Hz, 4 H), 1.63 (d, J=12.38 Hz, 6 H), 1.29 (q, 4 H), 1.13 (q, 2 H).

Exemplo 93



6-5-((Carboximetil)aminolcarbonil)-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-
 15 pirimidinil)ácido hexanoico

93a) 6-(3-ciclohexil-2,4,6-trioxotetrahidro-1 (2H)-pirimidinil)hexanoato de etila

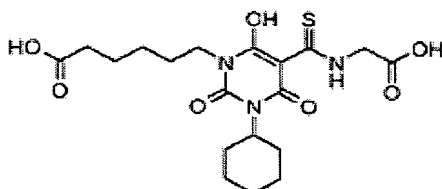
Isocianatohexanoato de etila (790 mg, 4.26 mmoles) e ciclohexilamina (490 ml, 4.26 mmoles) foi agitado junto com em diclorometano (100 ml) por 2 horas. Dicloreto de malonil (414 ml, 4.26 mmoles) foi adicionado e a mistura foi aquecida sob refluxo lento por 2 horas.
 20 A mistura foi purificada por cromatografia rápida (diclorometano a 5% de metanol em diclorometano) para dar o composto do titulado (1.07 g, 71%). 1[Et_a] NMR (400 MHz, CLOROFORMIO-*d*₃) [δ] ppm 4.56 - 4.67 (m, 1 H), 4.62 (tt, J=12.25, 3.79 Hz, 1 H), 4.13 (q, J=7.24 Hz, 2 H), 3.85 (t, 2 H), 2.31 (t, 2 H), 2.26 (dq, 2 H), 1.85 (d, J=13.39 Hz, 2 H), 1.57 - 1.73 (m, 7 H), 1.29 - 1.43 (m, 4 H), 1.26 (t, J=7.07 Hz, 3 H), 1.06 - 1.24 (m, 2 H).

25 93b) 6-5-((Carboximetil)aminolcarbonil)-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1 (2H)-pirimidinil ácido hexanoico

Uma mistura de 6-(3-ciclohexil-2,4,6-trioxotetrahidro-1(2H)- pirimidinil)hexanoato de etila (330 mg, 0.936 mmoles) e diisopropyletilamina (324 ml, 1.87 mmoles) em clorofórmio (30mL) foi tratada com isocianatoacetato de etila (126 ml, 1.12 mmoles) e agitada por uma
 30 noite. A mistura foi lavada com 1 ácido hidrocloreico molar (x2), secada e evaporada. O resíduo foi extraído em etanol e tratado com 1 solução de hidróxido de sódio molar (2 mL) e agitado por 1 hora. A mistura foi acidificada e extraída em acetato de etila. A solução orgânica

foi lavada com 1 ácido hidroclico molar , secada e evaporada. A cristalização a partir do ácido acético forneceu o composto do título (160 mg, 40%). 1[Et] NMR (400 MHz, OMSO-d6) [delta] ppm 13.06 (br. s., 1 H), 12.08 (br. s., 1 H), 10.15 (t, J=5.81 Hz, 1 H), 4.63 (t, J=9.22 Hz, 1 H), 4.12 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 3.66 - 3.87 (m, 2 H), 2.26 (d, J=1.37 Hz, 2 H), 2.20 (t, J=7.33 Hz, 2 H), 1.79 (d, J=12.88 Hz, 2 H), 1.57 - 1.68 (m, 3 H), 1.46 - 1.57 (m, 4 H), 1.21 - 1.35 (m, 4 H), 1.04 - 1.19 (m, 1 H).

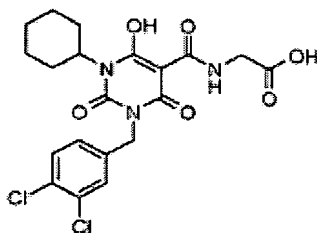
Exemplo 94



6-5-((Carboximetil)aminolcarbonotiol)-3-ciclohexil-6-hidroxi-2.4-dioxo-3.4-dihidro-1(2H)-pirimidinil)ácido hexanoico

Uma mistura de 6-(3-ciclohexil-2,4,6-trioxotetrahydro-1(2H)-pirimidinil)hexanoato de etila (330 mg, 0.94 mmoles), diisopropiletilamina (324 uL, 1.87 mmoles) e isotiocianatoacetato de etila (139 ml, 1.12 mmoles) em cloroformio (20 ml) foi agitado por 7 dias . A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclico molar (x2), secado e evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (hexano - 20% acetato de etila em hexano) deu o composto do título como um óleo claro (250 mg, 60%). O diéster foi dissolvido em etanol (3 ml) e tratado com 1 solução de hidróxido de sódio molar (2 mL). A mistura foi agitada por uma noite, extraída em acetato de etila e lavada com 1 ácido hidroclico molar (x2), secada e evaporada. A cristalização a partir do ácido acético forneceu o composto do título (160 mg, 40%). 1[Et] NMR (400 MHz, DMSO-d6) [delta] ppm 13.13 (br s, 1 H), 12.50 (s, 1 H), 12.03 (br s, 1 H), 4.71 (m, 1 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 3.84 (t, J=7.20 Hz, 2 H), 2.10 - 2.38 (m, 4 H), 1.80 (d, J=12.63 Hz, 2 H), 1.42 - 1.71 (m, 7 H), 1.21 - 1.42 (m, 4 H), 1.01 - 1.22 (m, 1 H).

Exemplo 95



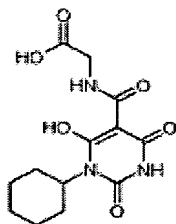
N-((3-ciclohexil-3-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidinil)carbonil)glicinato de etila

2,4-dioxo-1,2,3,4-

Uma mistura de N-((3-ciclohexil-3-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidinil)carbonil)glicinato de etila (340 mg, 1.0 mmoles), carbonato de potássio pulv. (750 mg, 5.35 mmoles) e brometo 3,4-diclorobenzil bromide (480 ml, 2.0 mmoles) em dimetilacetami-

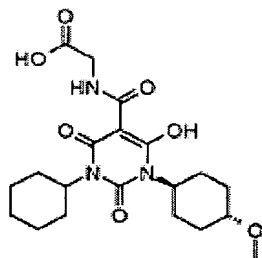
da (5 ml) foi vigorosamene agitada a 100°C por 3 horas. A mistura foi despejad em 1 ácido hidrolórico molar e extraída com acetato de etila (x2). As soluções orgânicas combinadas foram lavadas com 1 ácido hidrolórico molar e evaporaram. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (10-50% acetato de etila em hexano) as frações decorrentes evaporaram, dissolvidas em etanol (5 ml) e 1 solução de hidroxido de sodio molar (3.0 mL) adicionou. A mistura foi agitada por uma noite, acidificada e extraída com acetato de etila (x 2), os extratos combinados foram lavados com 1 ácido hidrolórico molar, secados e evaporados. A recristalização a partir do etanol-aquoso deu o composto do título (154 mg, 33%). IH NMR (400 MHz, DMSO-⁶) [delta] ppm 13.11 (br. s., 1 H), 10.12 (br. s., 1 H), 7.58 (dd, J=5.05, 3.03 Hz, 2 H), 7.29 (dd, J=8.34, 2.02 Hz, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.62 (t, J=12.00 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 2.24 (q, 2 H), 1.78 (d, J=12.63 Hz, 2 H), 1.63 (s, 3 H), 1.27 (q, J=12.88 Hz, 2 H), 1.11 (q, 1H)

Exemplo 96



N-T(1 -Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina Ethyl N-[(1 -ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil)carbonil]glicinato de etila (270 mg, 0.80 mmol)) foi dissolvido em etanol (2 mL) e uma solução de 1M aquoso NaOH foi adicionada. A solução foi agitada por uma hora a temperatura ambiente, em seguida neutralizada por adição de de 1M aquoso HCl. O sólido resultante foi coletada, lavado com água e secad sob vácuo por uma noite para dar o composto do título (208 mg, 84%). m/z 312 (M+H<+>).

Exemplo 97

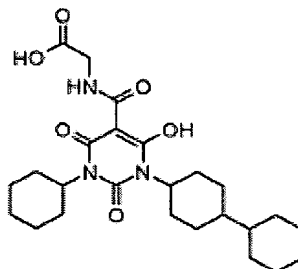


N-(3-Ciclohexil-6-hidroxi-1-[trans-4-metiloxi]ciclohexil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glycine

Using hidrocloreto de trans-4-(metiloxi)ciclohexanamina em lugar de 4-metilciclohexilamina, o composto do título foi preparado em 11% de rendimento (541.6 mg) seguindo os procedimentos descritos no exemplo 54. IH NMR (400 MHz, CDCl₃) [delta] 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 Hz, 2 H) 4.62- 4.89 (m, 2 H) 10.22 - 10.41 (m, 1 H)

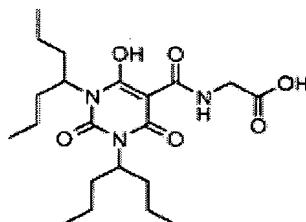
Exemplo 98



5 N-({ 1 -[1,1'-Bi(cciclohexil)-4-il-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil} glicina

Usando hidrocloreto de 1,1'-bi(ciclohexil)-4-amina no lugar de 4-metilciclohexilamina, o composto do título foi preparado em 19% de rendimento (84 mg) seguindo os procedimentos descritos no exemplo 54. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) [delta] ppm
10 0.88 - 1.43 (m, 13 H) 1.56 - 1.76 (m, H H) 1.76 - 1.91 (m, 4 H) 2.26 - 2.43 (m, 4 H) 4.24 (d, J=5.8 Hz, 2 H) 4.59 - 4.82 (m, 2 H) 10.24 - 10.38 (m, 1 H)

Exemplo 99



N- {6-Hidroxi-2,4-dioxo-1,3-bis-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil} carbonil] glicina

15 99a) NN''-Bis -propilbutil]uréia.

Uma mistura de carbonilimidazole (3.0 g, 18.5 mmoles) e 4-heptilamina (6.0 ml, 40 mmoles) em dimetilformida (25 ml) foi aquecida a 70°C por 3 horas. A mistura foi resfriada e partida entre acetato de etila de 1 ácido hidrocloreto molar. O aquoso foi extraído com acetato de etila e os extratos combinados lavados com 1 ácido hidrocloreto molar, secados e evaporados para formar um sólido (4.18 g, 88%). ¹H [Nu]MR (400 MHz, DMSO-(Z6) [delta] ppm
20 5.34 (d, J=8.59 Hz, 2 H), 1.12 - 1.38 (m, 16 H), 0.85 (t, J=6.19 Hz, 12 H).

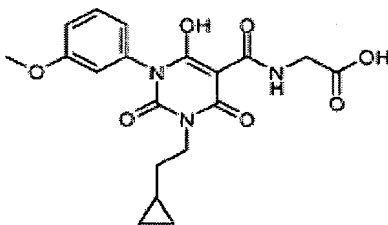
99b) 1,3-Bis-propilbutil)-2,4,6(1H,3H,5H)-piyrimidinatriona.

N,N-bis(1l-propilbutil)ureia-(1.87 g, 7.29 mmoles) em cloroformio (70 ml) foi tratada com dicloreto de malonil (851 ml, 8.75 mmoles) e aquecido a 70°C por 3 horas. A mistura foi
25 lavada com 1 ácido hidrocloreto molar (x2), secada e evaporada. Cromatografia rápida (hexano - 50% acetato de etila em hexano) deu o composto do titulado (660 mg, 28%). ¹[Eta]

[Nu]MR (400 MHz, CHLOROFORM- d_3) [δ] ppm 4.78 (s, 2 H), 3.61 (s, 2 H), 1.94 - 2.04 (m, 4 H), 1.58 - 1.67 (m, 4 H), 1.17 - 1.28 (m, 8 H), 0.90 (t, $J=7.33$ Hz, 12 H)

99c) N-{3-Bis(1-etilprpil)-6-hidroxi-2.4-dioxo-1.2.3.4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil]glicina. Uma mistura de 1,3-bis(1-etilpropil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona (660 mg, 2.0 mmoles) e diisopropiletilamina (690 ml, 4.0 mmoles) em diclorometano (50 ml) foi tratada com isocianatoacetato de etila (270 ml, 2.4 mmoles) e agitada por uma noite. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclicórico molar, secada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em etanol (6 ml) e tratada com solução de hidróxido de sódio de 6 molares (4.0 mL). A mistura foi agitada por 72 horas, acidificada e extraído com acetato de etila (x2), secada e evaporada. O resíduo foi armazenado a 10°C por uma noite para cristalizar. O sólido produzido foi escorrido em hexano, coletado e lavado com hexano para dar o composto do título (310, 36%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) [δ] ppm 13.09 (s, 1 H), 10.19 (d, $J=21.47$ Hz, 1 H), 4.82 (s, 2 H), 4.12 (d, $J=3.54$ Hz, 2 H), 2.02 (s, 4 H), 1.58 (s, 4 H), 1.16 (s, 8 H), 0.84 (t, $J=7.33$ Hz, 12 H)

Exemplo 100



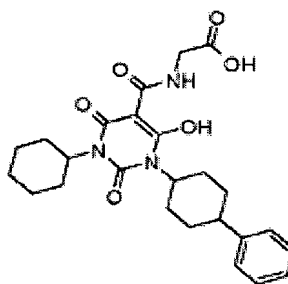
N-{3-(2-Ciclopropileti)-6-hidroxi-1-[3-metiloxi]fenil-2.4-dioxo-1.2.3.4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil]glicina

100a) 1-(2-Ciclopropileti)-3-{3-metiloxi}fenilmetil}-2.4.6(1H,3H,5H)-pirimidinetriona. Hidrocloreto de ciclopropiletilamina (2.0 g, 16.44 mmoles) em diclorometano (60 ml) foi tratado com diisopropiletilamina (2.84 mL, 16.44 mmoles) seguido por isocianato de 3-metoxifenil (2.12 ml, 16.44 mmoles). A mistura foi agitada por 1 hora, dicloreto de malonil (1.92 ml 19.73 mmoles) foi adicionado, a mistura aquecida sob refluxo lento por 4 horas. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclicórico molar e purificada por cromatografia rápida (hexano para 30 % acetato de etila em hexano) para dar o composto do título que foi obtido como um sólido a partir do éter dietil hexano (2.12 g, 42%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) [δ] ppm 7.37 (t, $J=8.21$ Hz, 1 H), 6.94 - 7.12 (m, 1 H), 6.69 - 6.88 (m, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 3.78 - 3.85 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 1.43 (q, $J=7.07$ Hz, 2 H), 0.69 (dt, 1 H), 0.29 - 0.47 (m, 2 H), -0.09 - 0.12 (m, 2 H)

100b) N-({3-(2-Ciclopropileti)-6-hidroxi- 1 -3-(metiloxi)fenil-2.4-dioxo-1.2.3.4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil]glicina. Uma mistura de 1-(2-ciclopropileti) -3-{[3-(metiloxi)fenil]metil}-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona (2.12 g, 7.0 mmole) e diisopropiletilamina (2.42 ml, 14.0 mmoles) em diclorometano (80 mL) foi tratado com isocianatoacetato de etila (942

ml, 8.4 mmoles) e agitado por 72 horas. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclicorico molar (x2), secada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em etanol (10 ml) e tratado com solução de hidróxido de sódio de 6 molares (6.0 mL). A mistura foi agitada por 2 horas, acidificada e extraída com acetato de etila (x2), secada e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (1.0% metanol-0.1% ácido acético em diclorometano para 3.0% de metanol-0.1% ácido acético em diclorometano) para dar o composto do título (1.4 g, 50%). 1[Eta] NMR (400MHz, DMSO-(Z6) [delta] ppm 13.12 (br. s, 1 H), 10.04 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.32 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.76 - 7.87 (m, 2 H), 4.14 (d, J=5.56 Hz, 2 H), 3.87 - 3.97 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 1.50 (q, J=7.16 Hz, 2 H), 0.66 - 0.76 (m, 1 H), 0.37 - 0.46 (m, 2 H), 0.05 (q, J=4.80 Hz, 2 H)

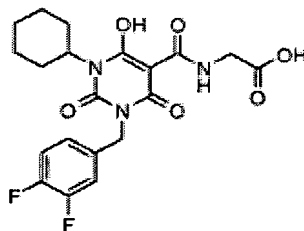
Example 101



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

Using 4-phenylcyclohexylamine in place of 4-methylcyclohexylamine, the title compound was prepared in 29% yield (173 mg) following the procedures described in example 54. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) [delta] ppm 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=5.6 Hz, 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)

Example 102

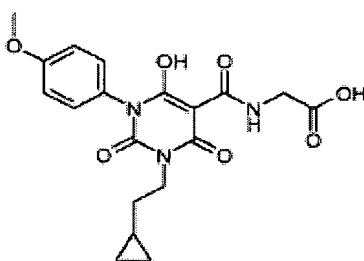


N-((1-cyclohexyl-3-(3,4-difluorophenyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl)glycine

Uma mistura de N-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato (340 mg, 1.0 mmoles), />w/v. Carbonato de potássio (750 mg, 5.35 mmoles) e brometo de 3,4-difluorobenzil (256 uL, 2.0 mmoles) em dimetilacetamida (5 mL) foi vigorosamente agitada a 100°C por 3 horas. A mistura foi despejada em 1 ácido hidroclicorico

rico molar e extraído com acetato de etila (x2). As soluções orgânicas combinadas foram lavadas com 1 aci evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (10-50% acetato de etila em hexano), as frações decorrentes evaporaram, dissolvidas em etanol (5 mL) e solução de hidróxido de sódio molar 1 (3.0 mL) adicionou. A mistura foi agitada por uma noite, acidificada e extraída com acetato de etila (x2), os extratos combinados lavados com 1 ácido hidrocloreto molar, secados e evaporados. A recristalização de etanol-aquoso deu o composto do título (138 mg, 32%). ¹H [Nu]MR (400 MHz, DMSO-d₆) [delta] ppm 13.11 (br. s., 1 H), 10.12 (br. s., 1 H), 7.28 - 7.52 (m, 2 H), 7.05 - 7.23 (m, J=5.43, 3.16 Hz, 1 H), 4.96 (s, 2 H), 4.63 (t, J=12.00 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 2.25 (q, 2 H), 1.78 (d, J=12.88 Hz, 2 H), 1.63 (s, 3 H), 1.28 (q, J=12.97 Hz, 2 H), 1.11 (q, 1 H)

Exemplo 103



N-((3-(2-Ciclopropietil)-6-hidroxi-1,4-metiloxi)fenil-2,4-dioxi-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina

103a) 1-(2-Ciclopropietil)-3-([4-metiloxi]fenilmetil)-2,4,6-[1H,3H,5H]-pirimidinatriona

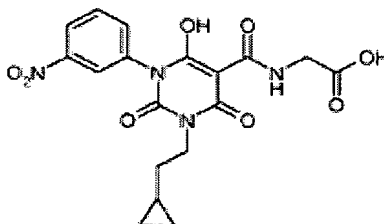
Hidrocloreto de propiletilamina (1.62 g, 13.32 mmoles) em cloroformio (80 mL) foi tratado com diisopropiletilamina (2.3 mL, 13.32 mmoles) seguido por isocianato de 4-metoxifenil (1.73 mL, 13.32 mmoles). A mistura foi agitada por 2 horas, dicloreto de malonil (1.55 mL, 16.0 mmoles) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 43°C por 4 horas. A mistura foi lavada com 1 ácido hidrocloreto molar e purificada por cromatografia rápida (hexano para 35% de acetato de etila em hexano) para dar o composto do título que foi obtido como um sólido de éter hexano-dietil (2.2 g, 54%). ¹[Eta] NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [delta] ppm 7.13 (d, 2 H), 7.00 (d, J=9.09 Hz, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 3.80 - 3.84 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 1.42 (q, J=7.07 Hz, 2 H), 0.62 - 0.77 (m, 1 H), 0.36 - 0.44 (m, 2 H), -0.00 - 0.06 (m, 2 H)

103b) N-((3-(2-Ciclopropietil)-6-hidroxi-1,4-metiloxy)fenil-2,4-dioxi-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina.

Uma mistura de 1-(2-ciclopropietil)-3-([4-(metiloxy)fenil]metil)-2,4,6-[1H,3H,5H]-pirimidinatriona (2.2 g, 7.27 mmole) e diisopropiletilamina (2.50 mL, 14.5 mmoles) em diclorometano (80 mL) foi tratada com isocianatoacetato de etila (979 uL, 8.7 mmoles) e agitada por uma noite. A mistura foi lavada com 1 ácido hidrocloreto molar (x2), secada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em etanol (6 mL) e tratado com solução de hidróxido de sódio molar 6 (5.0 mL). A mistura foi agitada por 2 horas, acidificada e extraída com acetato de etila (x2),

secada e evaporada. O residuo foi purificado por cromatografia rápida (1.0% metanol-0.1% ácido acético em diclorometano a 3.0% de metanol-0.1% ácido acético em diclorometano) para dar o composto do título (1.3 g, 44%). ¹[Eta] NMR (400 MHz, DMSO-(Z6) [delta] ppm 13.10 (s, 1 H), 10.08 (s, 1 H), 7.21 (d, J=5.31 Hz, 2 H), 6.97 - 7.04 (m, 2 H), 4.13 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 3.89 - 3.97 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 1.48 (q, J=6.91 Hz, 2 H), 0.64 - 0.74 (m, J=15.22, 12.25, 7.39, 5.05 Hz, 1 H), 0.41 (ddd, J=7.96, 5.68, 4.04 Hz, 2 H), 0.02 (td, J=5.18, 4.29 Hz, 2 H)

Exemplo 104



N-((2-cyclopropylethyl)-6-hidroxi-1-(3-nitrofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinil)carbonyl)glicina

104a) 1-(2-cyclopropylethyl)-3-(3-nitrofenil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona

Hidrocloreto de Ciclopropiletilamia (1.62 g, 13.32 mmoles) em cloroformio (80 ml) foi tratado com diisopropiletilamina (2.3 ml, 13.32 mmoles) seguido por isocianato de 3-nitrofenil (2.19 g, 13.32 mmoles). A mistura foi agitada por 2 horas, dicloreto de malonil (1.55 ml, 16.0 mmoles) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 43°C por 4 horas. A mistura foi lavada com 1 ácido hidrocloreto molar e purificada por cromatografia rápida (hexano para 50% de acetato de etila em hexano) para dar o composto do título (1.66 g, 40%). ¹[Eta] NMR (400 MHz, DMSO-^d₆) [delta] ppm 8.27 - 8.36 (m, 1 H), 8.22 (t, J=2.02 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.71 - 7.77 (m, 1 H), 3.90 (s, 2 H), 3.84 (t, 2 H), 1.44 (q, J=7.16 Hz, 2 H), 0.62 - 0.80 (m, 1 H), 0.31 - 0.47 (m, 2 H), 0.05 (q, J=4.80 Hz, 2 H)

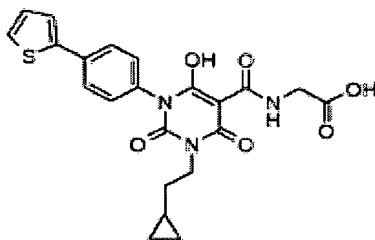
104b) N-((1-(2-cyclopropylethyl)-6-hidroxi-3-(3-nitrofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pirimidinil)carbonyl)glicina.

Uma mistura de (2-cyclopropylethyl)-3-(3-nitrofenil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona (1.66 g, 5.23 mmole) e diisopropiletilamina (1.80 ml, 10.5 mmoles) em diclorometano (80 ml) foi tratado com isocianatoacetado de etila (704 ml, 6.27 mmoles) e agitado por uma noite. A mistura foi lavada com 1 ácido hidrocloreto molar (x2), secada e evaporada. O residuo foi dissolvido em etanol (6 ml) e tratado com solução de hidróxido de sódio de 6 molares (5.0 mL). A mistura foi agitada por 1 hora, acidificada e extraída com acetato de etila (x2), secada e evaporada. Um sólido foi obtido a partir do ácido-aquoso, que foi purificado por trituração em cloroformio fervente para dar o composto do título

(800 mg, 37%). ¹[Eta] [Nu]MR (400 MHz, DMSO-(Z6) [delta] ppm 13.12 (br. s, 1 H), 10.03 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.32 (ddd, J=8.40, 1.64, 1.33 Hz, 1 H), 7.82 - 7.88 (m, 1 H), 7.79

(t, J=8.08 Hz, 1 H), 4.14 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 3.88 - 3.97 (m, 2 H), 1.50 (q, J=7.16 Hz, 2 H), 0.66 - 0.76 (m, 1 H), 0.42 (ddd, J=7.96, 5.68, 4.04 Hz, 2 H), 0.05 (td, J=5.18, 4.29 Hz, 2 H)

Exemplo 105



5 N-{3-(2-Ciclopipiletil-6- hidroxi-2.4-dioxo-1,4,2-tienil]feil-1.2.3.4-tetrahydro-5- piri- midinil } carbonil) glicina

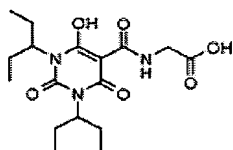
105a) 1-(2-Ciclopipietil)-3-4-2-tienil]fenil-2.4.6(1H.3H.5H)-pirimidinatriona.

Hidrocólrico de ciclopipiletilamina (608 mg, 4.96 mmoles) em cloroformio(50 mL) foi tratada com diisopipiletilamina (2.1 mL, 12.0 mmoles) seguido por 2-(4-isocianatofenil) tiofeno (1.0 g, 4.96 mmoles). A mistura foi agitada por 2 horas, dicloreto de malonil (583 uL, 6.0 mmoles) foi adicionado e a mistura aqueceu a 63°C por 2 horas. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclórico molar e purificada por cromatografia (0-4.0% de metanol em diclorometano) para dar o composto do título (630 mg, 36%) 1[Eta] [Nu]MR (400 MHz, DMSO-(Z6) [delta] ppm 7.75 (d, J=8.59 Hz, 2 H), 7.61 (dd, J=5.05, 1.26 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J=3.54, 1.01 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=8.59 Hz, 2 H), 7.18 (dd, J=5.18, 3.66 Hz, 1 H), 3.89 (s, 2 H), 3.84 (t, 2 H), 1.44 (q, 2 H), 0.63 - 0.76 (m, 1 H), 0.37 - 0.46 (m, 2 H), 0.05 (q, J=4.80 Hz, 2 H)

105b) N-{3-(2-Ciclopipiletil)1 -4-2-tienil]fenil-6-hidroxi-2.4-dioxo- 1.2.3.4- tetrahydro-5-pirimidinil)carbonil)glicina.

Uma mistura de 1-(2-ciclopipiletil)-3-[4-(2- tienil]fenil]-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona (630 mg, 1.78 mmoles)e diisopipiletilamina (616 uL, 2.13 mmoles) em diclorometano (50 mL) foi tratado com isocianatoacetato de etila (239 uL, 2.13 mmoles) e agitado por uma noite. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclórico molar (x2), secada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em etanol (5 mL) e tratado com solução de hidróxido de sódio molar 6 (2.0 mL). A mistura foi agitada por 2 horas, acidificada e extraída com acetato de etila (x2), secado e evaporado. Cromatografia rápida (diclorometano para 3.5% metanol-0.1% ácido acético) de o composto do titulado que foi recristalizado do diclorometano (300 mg, 37%). 1[Eta] [Nu]MR (400 MHz, DMSO-iiie) [delta] ppm 13.11 (s, 1 H), 10.07 (s, 1 H), 7.75 (ddd, J=8.72, 2.53, 2.15 Hz, 2 H), 7.60 (ddd, J=9.79, 4.36, 1.01 Hz, 2 H), 7.36 (d, J=6.82 Hz, 2 H), 7.18 (dd, J=5.05, 3.54 Hz, 1 H), 4.14 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 3.90 - 3.99 (m, 2 H), 1.50 (q, J=7.07 Hz, 2 H), 0.65 - 0.75 (m, 1 H), 0.42 (ddd, J=7.96, 5.68, 4.04 Hz, 2 H), 0.03 (td, J=5.18, 4.29 Hz, 2 H)

Exemplo 106



N- {1.3 -Bis(1,3-etilpropil)-6-hidroxi-2.4-dioxo- 1.2.3.4-tetrahidro-5- pirimidi-
nil]carbonil} glicina

106a) NN-Bis1-etilpropil]uréia .

Uma mistura de carbonildiimidazola (3.0 g, 18.5 mmoles) e 3-aminopentano (4.66
5 ml, 40 mmoles) em dimetilformamida (25 ml) foi aquecida a 70°C por 3 horas. A mistura foi
resfriada e partida entre acetato de etil e 1 ácido hidrolórico molar . O aquoso foi extraído
com acetato de etil e os extratos combinados lavados com 1 ácido hidrolórico molar, seca-
dos e evaporados para formar um sólido (3.6 g, 97%). IH [Nu]MR (400 MHz, DMSO-(Z6)
[delta] ppm 5.37 (s, 2 H), 1.55 (q, J=7.33 Hz, 4 H), 1.13 (s, 12 H), 0.76 (t, J=7.45 Hz, 6 H).

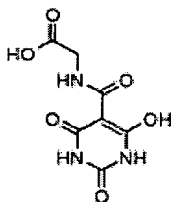
10 106b) 1.3-Bis[1-etilpropil)-2.4.6(1H.3H.5H)-pirimidinatriona.

N,N-bis(1-etilpropil)ureia (1.03 g, 5.15 mmoles) em cloroformio (60 ml) foi tratado
com dicloreto de maloni (600 ml, 6.2 mmoles) e aquecido a 70°C por 3 horas. A msitura foi
lavada com 1 ácido hidrolórico molar (x2), secada e evaporada. Cromatografia rapida (he-
xano - 50% acetato de etil em hexano) deu o composto do título (540 mg, 39%). 1[Eta]
15 [Nu]MR (400 MHz, CLOROFORMIO-^/) [delta] ppm 4.45 - 4.76 (m, 2 H), 3.66 (s, 2 H), 1.91 -
2.14 (m, 4 H), 1.55 - 1.87 (m, 4 H), 0.85 (t, J=7.45 Hz, 12 H)

106c) N-{1.3-Bis(1-etilpropil)-6-hidroxi-2.4-dioxo-1.2.3.4-tetrahidro-5- pirimidinicar-
bonil} glicine.

Uma mistura de 1,3-bis(1-etilpropil)-2,4,6(1H,3H,5H)- pirimidinatriona (540 mg, 2.0
20 mmoles) e diisopropiletilamina (690 ml, 4.0 mmoles) em diclorometano (50 ml) foi tratada
com isocianatoacetato de etila (270 ml, 2.4 mmoles) e agitada por uma noite. Amistura foi
lavada com 1 ácido hidrolórico molar (x2), secada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em
etanol (6 ml) e tratado com solução de hidróxido de sódio de 6 molares (4.0 ml). A mistura
foi agitada por 72 horas, acidificada e estraida com acetato de etila (x2), secada e evapora-
25 da. O resíduo foi armazenado - 10°C por uma noite, cristalizada. O sólido foi escorrido em
hexano, coletado, lavado com hexano para dar o composto do título (300 mg, 40%). 1[Eta]
[Nu]MR (400 MHz, DMSO-(Z6) [delta] ppm 13.10 (br. s, 1 H), 10.20 (br s, 1 H), 4.65 (br. s, 2
H), 4.13 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 2.02 (br. s, 4 H), 1.69 (br. s, 4 H), 0.77 (t, J=7.33 Hz, 12 H)

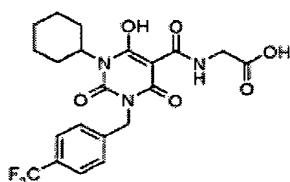
Exemplo 107



N-(6-Hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonilglicine

Ácido barbitúrico (512 mg, 4 mmol) foi dissolvido em uma mistura de diclorometano (3 ml) e DMF (5 ml). N,N-diisopropiletilamina (2 ml) foi adicionado seguido por isocianatoacetato de etila (645 mg, 5 mmol) e a solução foi agitada por uma noite. Após a evaporação de todos os voláteis, o resíduo foi re-dissolvido e uma mistura de etanol (5 ml) e M aquoso NaOH (5 ml). Após agitação à temperatura ambiente por 1 hora, esta solução, foi neutralizada por adição de IM aquoso HCl. O sólido resultante foi coletado, lavado com água, e seco sob vácuo por uma noite para dar o composto do título (202 mg, 22%). LC/MS m/z 230 (M+H⁺).

Exemplo 108

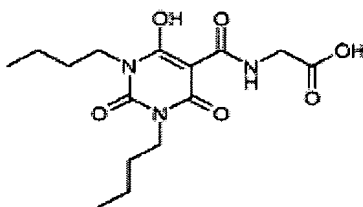


N-[(1 -Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-{r4-(trifluorometil)fenilmetil}-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina.

Uma mistura de N-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etila (340 mg, 1.0 mmoles), carbonato de potássio pulv.(750 mg, 5.35 mmoles) e brometo de 4-trifluoromethylbenzyl (478 ml, 2.0 mmoles) em dimetilacetamida (5 ml) foi vigorosamente agitada a 100°C por 3 horas. A mistura foi despejada em 1 ácido hidrocloreto molar e extraída com acetato de etil (x2). As soluções orgânicas combinadas foram lavadas com 1 ácido hidrocloreto molar e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (10- 50% de acetato de etil em hexano) as frações decorrentes evaporaram, dissolvidas em etanol (5 ml) e 1 solução de hidróxido de sódio molar (3,0 ml) adicionado. A mistura foi agitada por uma noite, acidificada e extraída com acetato de etila (x2), os extratos combinados lavados com 1 ácido hidrocloreto molar, secados e evaporados. A recristalização a partir do etano deu o composto do título

(176 mg, 37.5%). ¹H [Nu]MR (400 MHz, DMSO-d₆) [delta] ppm 13.10 (br. s., 1 H), 10.13 (br. s., 1 H), 7.69 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.51 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 5.07 (s, 2 H), 4.64 (t, J=12.13 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 2.13 - 2.32 (m, 2 H), 1.78 (d, J=12.63 Hz, 2 H), 1.50 - 1.72 (m, 3 H), 1.28 (q, 2 H), 1.11 (q, J=13.22 Hz, 1 H).

Exemplo 109



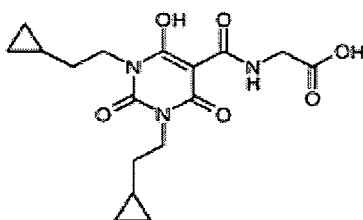
N-[1,3-dibutil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

109a) 1,3-Dibutil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona. 1 -Butilisocyanate (2.25 ml, 20 mmoles) and butilamina (1.98 mL, 20 mmoles) foram agitados juntos em diclorometano (100 ml) por 2 horas. O dicloreto de malonil (2.14 ml, 22 mmoles) foi adicionado e a mistura foi aquecida sob refluxo lento por 2 horas. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclórico molar (2x), secada e evaporada. Cromatografia rápida (hexane - 25% de acetato-hexano de etil) deu composto do título (1.32 g, 27%). ¹[Eta] NMR (400 MHz, OMSO-d₆) [delta] ppm 3.65 - 3.77 (m, 6 H), 1.48 (tt, 4 H), 1.28 (tq, J=7.49, 7.33 Hz, 4 H), 0.89 (t, J=7.33 Hz, 6 H)

109b) N-(1,3-dibutil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil) carbonil]glicina.

Uma mistura de 1,3-dibutil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinetriona (1.3 g mg, 5.5 mmoles) e diisopropiletilamina (1.9 mL, 11.0 mmoles) em diclorometano (20ml) foi tratado com isocianatoacetato de etila (673 ml, 6.0 mmoles) e agitado por 24 horas. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclórico molar (x2), secado e evaporado. O residuo foi extraído em etanol (5 ml) e tratado com solução de hidróxido de sódio de 6 molares (3 ml) e agitado por 2 horas. A mistura foi acidificada com 1 ácido hidroclorico molar e agitada por 30 minutos para dar um sólido que foi recristalizado a partir do acido-aquoso para fornecer o composto do título (1.2 g, 64%). ¹[Eta] NMR (400 MHz, DMSO-(Z6) [delta] ppm 13.10 (br. s., 1 H), 10.11 (t, J=6.19 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 3.81 (t, 4 H), 1.43 - 1.63 (m, 4 H), 1.14 - 1.41 (m, 4 H), 0.89 (t, J=7.33 Hz, 6 H).

Exemplo 110



N-{1,3-Bis(2-ciclopropiletil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbon-yl} glicina

110a) N,N'-Bis(2-ciclopropiletil)ureia.

Uma mistura de hidrocloreto de ciclopropiletilaminacyclopropylethylamine (5.15 g, 42.35 mmoles), carbonato de sódio (4.56 g, 43 mmoles) e carbonildiimidazola (2.99 g, 18.4 mmoles) em dimetilformamida (30 ml) foi selada em um frasco de pressão e aquecido a 100°C por 2 horas.. A mistura foi acidificada com 1 ácido hidroclorico molar e extraído em acetato de etila (2x). Os extratos combinados foram lavados com 1 ácido hidroclorico molar , secado e evaporados para dar o composto do título (3.28 g, 79%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-(Z6) [delta] ppm 5.77 (br. s., 2 H), 3.03 (t, J=6.95 Hz, 4 H), 1.25 (q, J=7.07 Hz, 4 H), 0.50 - 0.76 (m, 2 H), 0.26 - 0.48 (m, 4 H), -0.17 - 0.16 (m, 4 H).

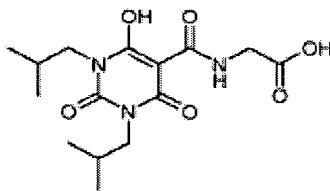
110b) 1.3-Bis(2-ciclopropiletil)-2.4.6(1H.3H.5H)-pirimidinatriona

Deicloreto de malonil(2.02 ml, 20.8 mmoles) foi adicionado a uma solução de N,N'-bis(2-ciclopropieletil)uréia (3.26 g, 16.6 mmoles) em diclorometano (200 ml) e a mistura foi aquecida sob refluxo lento por 2 horas. A mistura foi lavada com ácido hidrolórico molar, evaporado e purificado por cromatografia rápida (hexano - 25% de acetato-hexano de etila) deu o composto do título (1.05 g, 24%). 1[Etal] NMR (400 MHz, CHLOROFORM- γ) [delta] ppm 3.94 (t, 4 H), 3.61 (s, 2 H), 1.46 (q, 4 H), 0.55 - 0.75 (m, 2 H), 0.33 - 0.49 (m, 4 H), -0.04 - 0.08 (m, 4 H)

110c) N-{1.3-Bis(2-ciclopropiletil)-6-hidroxi-2.4-dioxo-1.2.3.4-tetrahidro-5- pirimidinil-carbonil}glicina.

Uma mistura de 1,3-bis(2-ciclopropiletil)-2,4,6(1H,3H,5H)- pirimidinatriona (1.05 g, 3.97 mmoles) e diisopropiletiamina (1.51 mL, 8.7 mmoles) em diclorometano (50ml) foi tratada com isocianatoacetato de etil (980 ml, 8.7 mmoles) e agitado por uma noite. A mistura foi lavada com 1 ácido hidrolórico molar (2x), secado e evaporado. O resíduo foi extraído em etano (6ml) e tratado com solução de hidróxido de sódio de 6 molares (4 ml) e agitado por 2 horas. A mistura foi acidificada com 1 ácido hidrolórico molar e agitado por 30 minutos para dar um sólido que foi recristalizado a partir do ácido-aquoso para fornecer o composto do título (1.1 g, 76%). 1[Etal] NMR (400 MHz, DMSO-(Z6) [delta] ppm 13.09 (br. s, 1 H), 10.10 (t, J=5.81 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 3.86 - 3.95 (m, 4 H), 1.45 (q, J=7.07 Hz, 4 H), 0.62 - 0.72 (m, J=15.13, 12.28, 7.33, 4.93 Hz, 2 H), 0.38 (ddd, J=7.96, 5.68, 4.04 Hz, 4 H), -0.00 (q, J=4.80 Hz, 4 H)

Exemplo 111



N-N-bis {[6-Hidroxi-1,3-bis(2-metilpropil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil-carbonil}glicina

111a) NN-Bis(2-metilpropil)uréia.

Uma mistura de isobutilamina(3.98 ml, 40 mmoles) e carbonildiimidazola (3.0 g, 18.5 mmoles) em dimetilformamida (6 ml) foi selada em um frasco de pressão e aquecido a 75°C por 2 horas. A mistura foi acidificada com 1 ácido hidrolórico molar e extraída em acetato de etila (2 x). Os extratos combinados foram lavados com 1 ácido hidrolórico molar , secados e evaporados para dar o composto do título (3.2 g, 93%). 1H [Nu]MR (400 MHz, DMSO-(Z6) [delta] ppm 5.79 (br. s., 2 H), 2.81 (d, J=6.82 Hz, 4 H), 1.59 (dq, J=13.39, 6.69 Hz, 2 H), 0.82 (d, J=6.82 Hz, 12 H)

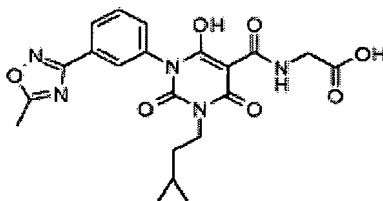
111b) 1.3-Bis(2-metilpropil)-2.4.6(1H.3H.5H)-pirimidinatriona

Dicloreto de malonil (2.2 ml, 22.3 mmoles) foi adicionado a uma solução de N,N-bis(2-metilpropil)ureia (3.2 g, 18.6 mmoles) em diclorometano(175 ml) e a mistura foi aquecida sob refluxo lento por 2 horas. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclicorico molar , evaporada e purificada por cromatografia rapida (hexano – 25% acetato-hexano de etil) deu o composto do título (3.38 g, 76%). 1[Et] [Nu]MR (400 MHz, CLOROFORMIO/) [delta] ppm 3.75 (d, J=7.33 Hz, 4 H), 3.70 (s, 2 H), 2.07 (dq, J=13.89, 7.07 Hz, 2 H), 0.92 (d, J=6.82 Hz, 12 H)

111c) N-{{6-Hidroxi-1,3-bis(2-metilpropil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil-carbonil} glicina.

Uma mistura de 1,3-bis(2-metilpropil)-2,4,6(1H,3H,5H)- pirimidinatriona (3.3 g, 13.73 mmoles) e diisopropiletilamina (5.2 mL, 30 mmoles) em diclorometano(100ml) foi tratada com isocianatoacetato de etil (3.36 mL, 30 mmoles) e agitado por uma noite. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclicorico molar (x2), secada e evaporada a um sólido que foi escorrido em hexano e coletado. O sólido foi retirado em etanol (10 ml) e tratado com solução de hidróxido de sódio de 6 molares (6 ml) e agitado por 2 horas. A mistura foi acidificada com acido hidroclicorico molar 6 e diluido com acido hidroclicorico molar 6 e agitada por 30 minutos para dar um sólido que foi recristalizado a partir doacido-aquoso acético paa fornecer o composto do título (3.15 g, 67%). 1[Et] [Nu]MR (400 MHz, DMSO-(Z6) [delta] ppm 13.11 (br. s, 1 H), 10.13 (t, J=5.81 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 3.67 (d, J=7.33 Hz, 4 H), 2.02 (dq, J=13.80, 6.92 Hz, 2 H), 0.85 (d, J=6.82 Hz, 12 H)

Exemplo 112



N-((3-(2-ciclopropietil)-6-hidroxi-1-[[3 -(5-metil-1.2.4-oxadiazol-3-il)fenil

N-f [pi]-CyclopropylethyP-[omicron]-hydroxy- 1 -[[3 -(5 -methyl- 1.2.4-oxadiazol-3-yl)phenyl]-2.4-dioxo-

1,2,3,4]-tetrahidro-5-pirimidinilcarbonil)glicina

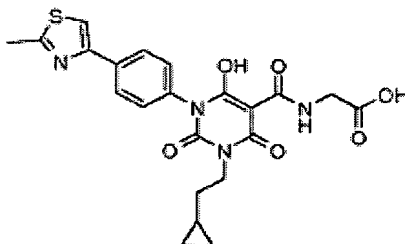
112a) 1-(2-ciclopropiletil)-3-(3-(5-metil-1.2.4-oxadiazol-3-fenil-2.4.6[1H.3H.5H)- piri-
midinatriona Hidrocloreto de ciclopropiletilamina (588 mg, 4.84 mmoles) em clorofórmio (50 ml) foi trtado com diisopropiletiamina (2.1 ml, 12.0 mmoles) seguido por 3-(3-isocianatofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazole (973 mg, 4.84 mmoles). A mistura foi agitada por 2 horas, dicloreto de malonil (583 ml, 6.0 mmoles) foi adicionado, a mistura aquecida a 63°C por 2 horas. A mistura foi lavadad com 1 ácido hidroclicorico molar e puificado por cromatografia rapida (0-4.0% metanol em diclorometano) para dar o composto do título (425 mg,

25%) 1[Etal] NMR (400 MHz, CHLOROFORM- γ) [delta] ppm 8.19 (ddd, J=7.96, 1.39, 1.26 Hz, 1 H), 7.95 (t, J=1.77 Hz, 1 H), 7.64 (t, J=8.08 Hz, 1 H), 7.36 (ddd, J=7.96, 2.15, 1.01 Hz, 1 H), 4.03 - 4.09 (m, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 1.54 - 1.57 (m, 1 H), 0.67 - 0.77 (m, 1 H), 0.46 - 0.52 (m, 2 H), 0.10 (td, J=5.24, 4.42 Hz, 2 H)

5 112b) N-({3-(2-Ciclopropiletil)-6-hidroxi-1-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinicarbonil})glicina.

Uma mistura de 1l-(2-ciclopropiletil)-3-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatrina (418 mg, 1.18 mmoles) e diisopropiletilamina (408 μ L, 2.36 mmoles) em diclorometano (50 ml) foi tratada com isocianatoacetato de etila (160 ml, 1.41 mmoles) e agitado por uma noite. A mistura foi lavada com 1 M HCl (x2),
 10 secada e evaporada. O residuo foi dissolvido em etano (5 ml) e tratado com hidróxido de sódio M 6 (2.0 ml). A mistura foi agitada por 2 horas, acidificada extraída com acetato de etil (2 x) secado e evaporado. Cromatografia rápida (diclorometano para 3,5% metanol-0.1% CH_3COOH) deu o composto do titulado que foi recristalizado a partir CH_3COOH -aquoso
 15 acético (290 mg, 54%). 1[Etal] NMR (400 MHz, DMSO- d_6) [delta] ppm 13.10 (br. s, 1 H), 10.06 (br. s, 1 H), 8.05 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.67 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 4.14 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 3.88 - 3.98 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 1.50 (q, J=7.16 Hz, 2 H), 0.66 - 0.76 (m, 1 H), 0.42 (ddd, J=7.83, 5.68, 4.17 Hz, 2 H), -0.01 - 0.08 (m, 2 H).

Exemplo 113



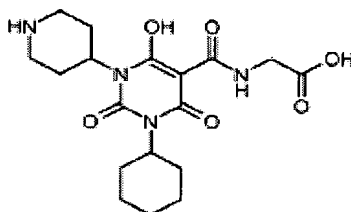
20 N-({3-(2-Ciclopropiletil)-6-hidroxi-1-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil})carbonil})glicina

113a) 1-2-Ciclopropiletil-3-4-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatrina. Hidrocloro de ciclopropiletilamina (620 mg, 5.1 mmoles) em clorofórmio (50 ml) foi aquecida com diisopropiletilamina (2.1 ml, 12.0 mmoles) seguido por 4-(4-isocianatofenil)-2-metil,3-tiazole (1.1 g, 5.1 mmoles). A mistura foi agitada por 2 horas, dicloreto de malonil (583 ml, 6.0 mmoles) foi adicionado e a mistura aquecida a 63°C por 2 horas. A mistura foi lavada com 1 M HCl e purificada por cromatografia rápida (0-7.0% metanol in dichloromethane) para dar composto do título (620mg, 33%) 1[Etal] [Nu]MR (400 MHz, CHLOROFORMIO) [delta] ppm 8.03 (d, J=8.59 Hz, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.26 (d, J=8.84 Hz, 2 H), 4.01 - 4.10 (m, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 1.58 (q, 2 H), 0.67 - 0.78 (m, 1 H), 0.44 - 0.50 (m, 2 H), 0.06 - 0.13 (m, 2 H)

113b) N-({3-(2-Ciclopropiletil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil)glicina.

Uma mistura de 1-(2-ciclopropiletil)-3-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatrina (618 mg, 1.67 mmoles) e diisopropiletilamina (578 ml 3.34 mmoles) em diclorometano (50 ml) foi tratado com isocianatoacetato de etila (224 ml, 2.0 mmoles) e agitado por uma noite. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclico molar (x2), secado e evaporado. O resíduo foi dissolvido em etanol (5 ml) e tratado com solução de hidróxido de sódio molar 6 (2.0 ml). A mistura foi agitada por 2 horas, acidificada e extraída com acetato de etila (2 x), secado e evaporado. Cromatografia rápida (diclorometano to 3.5% metanol-0.1% ácido acético) deu o composto do titulado que foi obtido como um sólido a partir de éter dietil. (210 mg, 27%). ¹[Eta] NMR (400 MHz, DMSO-⁶) [delta] ppm 13.11 (br. s, 1 H), 10.08 (br. s, 1 H), 7.97 - 8.05 (m, 3 H), 7.37 (d, J=6.82 Hz, 2 H), 4.14 (d, J=5.56 Hz, 2 H), 3.88 - 3.98 (m, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 1.50 (q, J=7.07 Hz, 2 H), 0.65 - 0.75 (m, 1 H), 0.37 - 0.46 (m, 2 H), 0.03 (q, J=4.72 Hz, 2 H).

Exemplo 114



N- {3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 -(4-piperidinyl)- 1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonil} glicina

114a) 4-(3-dioxo-L3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-l-piperidinacarboxilato de fenilmetil

Uma mistura de 4-hidroxi-1-piperidine carboxilato de benzila (2.0 g, 8.5 mmoles), ftalimida (2.5 g, 17 mmoles), trifenilfosfina (4.46 g, 17 mmoles) e diisopropil azodicarboxilato (3.345 mL, 17 mmoles) foram agitados juntos em tetrahidrofunado (60 ml) por 5 horas. A mistura foi evaporada para gel de sílica e cromatografado (hexano a 60% de acetato-hexano de etil). As fgrações forneceram um produto cristalino em espera (1.5 g, 48%). ¹[Eta] NMR (400 MHz, DMSO-(Z6) [delta] ppm 7.76 - 7.94 (m, 5 H), 7.37 - 7.41 (m, 3 H), 7.30 - 7.37 (m, 1 H), 4.71 - 4.83 (m, 1 H), 4.18 - 4.29 (m, 1 H), 4.14 (d, J=13.64 Hz, 2 H), 2.16 (dd, 2 H), 1.73 (d, J=10.36 Hz, 2 H), 1.18 (d, J=6.32 Hz, 2 H)

114b) Fenilmetil4-amino-1 -piperidinacarboxiate.

Uma mistura de fenilmetill 4-(1,3-dioxo- 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1 -piperidinacarboxilato (1.5 g, 4.11 mmoles) e 25% de hidrato de hiderazina (10.0 ml) em etanol (20 ml) foi aquecida sob refluxo por 30 minutos. A mistura foi evaporada, re-diluída com etanol e re-evaporada para formar um sólido. O sólido foi escorrido em éter dietil, coletado, lavado com éter dietil e o filtrado evaporado para dar o composto do título como um óleo

(quant.) 1[Eta] NMR (400 MHz, CH₂Cl₂) [delta] ppm 7.25 - 7.45 (m, 5 H), 5.14 (s, 2 H), 4.89 - 5.07 (m, 1 H), 3.18 - 3.42 (m, 2 H), 2.76 - 2.95 (m, 2 H), 1.74 - 1.94 (m, 2 H), 1.51 - 1.68 (m, 2 H), 1.28 (d, J=6.06 Hz, 2 H).

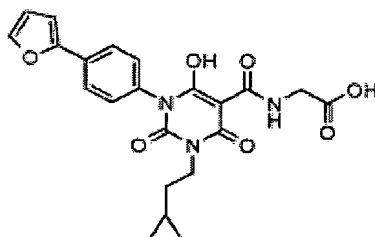
114c) Fenilmetil 4-(3-ciclohexil-2,4,6-trioxotetrahydro- 1 (2H)-pirimidinil-1-piperidinacarboxilato.

Uma mistura de fenilmetil 4-amino-1-piperidinacarboxilato (700 mg, 2.98 mmoles) e isocianato de hexila (457 ml 3.6 mmoles) foi agitado em clorofórmio (60 ml) por 2 horas. Dicloreto de malonil (350 uL, 3.6 mmoles) foi adicionado e a mistura foi agitada a 50°C por 2 horas. A mistura foi lavada com 1 ácido hidrocloreto molar (x2) e evaporada a gel de sílica. Cromatografia (diclorometano a 30% de metanol em diclorometano) deu o composto do titulado (350 mg, 80%). 1[Eta] NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [delta] ppm 7.24 - 7.47 (m, 5 H), 5.10 (s, 2 H), 4.61 - 4.78 (m, 1 H), 4.35 - 4.52 (m, 1 H), 4.09 (d, J=10.86 Hz, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 2.85 (d, J=26.02 Hz, 2 H), 2.20 - 2.33 (m, 2 H), 2.14 (dd, 1 H), 1.78 (d, 2 H), 1.58 (d, J=1.12 Hz, 4 H), 1.00 - 1.34 (m, 5 H).

114d) N- {3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 -(4-piperidinil)- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonil} glicina.

Uma mistura de fenilmetil 4-(3-ciclohexil-2,4,6-trioxotetrahydro- 1(2H)-pirimidinil)-1-piperidinacarboxilato (530 mg, 1.24 mmoles) e diisopropiletilamina (536 ml, 3.1 mmoles) em clorofórmio (50 ml) foi tratada com isocianatoacetato de etila (225 ml, 2.0 mmoles) e agitada por 1 noite. A mistura foi lavada com 1 ácido hidrocloreto molar (x2), secado e evaporado. O resíduo foi dissolvido em isopropanol (30 ml), a solução fluiu com argônio e 10% de paládio em um catalisador de carvão mineral (100 mg) adicionou. A mistura foi sacodida em uma atmosfera de hidrogênio a 50 psi por 2 horas. A mistura foi filtrada, evaporada e tratada com 1 solução de hidróxido de sódio molar por uma noite. Acidificada e extraída para acetato de etila. HPLC preparativo (10 a 80% acetonitrila-aquosa-0.1%TFA) deu o composto do titulado (120 mg, 24%). 1[Eta] [Nu]MR (400 MHz, DMSO-d₆) [delta] ppm 13.17 (s, 1 H), 10.18 (s, 1 H), 8.74 (d, J=1.12 Hz, 1 H), 8.32 - 8.40 (m, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 4.95 (t, J=12.63 Hz, 1 H), 4.63 (t, J=12.63 Hz, 1 H), 4.15 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 3.36 (d, J=12.13 Hz, 2 H), 3.02 (q, J=12.55 Hz, 2 H), 2.61 - 2.73 (m, 2 H), 2.20 - 2.31 (m, 2 H), 1.79 (d, J=12.38 Hz, 4 H), 1.62 (s, 3 H), 1.22 - 1.34 (m, 2 H), 1.10 (d, J= 16.42 Hz, 1 H).

Exemplo 115



N-({3-(2-Ciclopropyletil)- 1 -4-(2-furanil)fenil-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5-

pirimidinil } carbonil) glicina

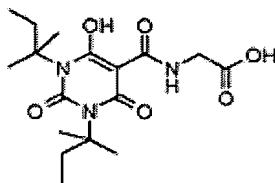
115a) 1-(2-Ciclopropiletil)-3-4-(2-furanil)fenil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona.

Hidrocloreto de ciclopropiletilamina (693 mg, 5.67 mmoles) em cloroformio (50 mL) foi tratado com diisopropiletilamina (1.04 ml, 6.0 mmoles) seguid por 2-(4-isocianatofenil) furano (1.05 g, 5.67 mmoles). A mistura foi agitada por 2 horas, dicloreto malonil (665 ml, 6.84 mmoles) foi adicionado e a msitura aquecida a 63°C por 2 horas. A mistura foi lavada com 1 ácido hidrolórico molar e purificada por cromatografia rapida (0-3.5% de metanol em diclorometano) para dar o composto do título (330 mg, 17%) 1[Etal] [Nu]MR (400 MHz, OMSO-d6) [delta] ppm 7.75 (d, J=8.59 Hz, 2 H), 7.59 - 7.63 (m, 1 H), 7.55 - 7.59 (m, 1 H), 7.27 (d, J=8.59 Hz, 2 H), 7.18 (dd, J=5.05, 3.54 Hz, 1 H), 3.88 (s, 2 H), 3.84 (t, 2 H), 1.44 (q, J=7.33 Hz, 2 H), 0.63 - 0.76 (m, 1 H), 0.36 - 0.44 (m, 2 H), 0.01 - 0.07 (m, 2 H)

115b) N-({3-(2-Ciclopropiletil-1-4-(furanil)fenil-6-hidroxi-2.4-dioxo- 1.2.3.4- tetrahidro-5-pirimidinilcarbonil)grlicina.

Um mistura de 1-(2-ciclopropiletil)-3-(2-furanil)fenil]-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona (330 mg, 0.976 mmoles) e diisopropiletilamina (337 ml, 1.95 mmoles) em diclorometano (80 ml) foi tratado com isocianatoacetato de etila (131 ml, 1.17 mmoles) e agitado por uma noite. A mistura foi lavada com 1 ácido hidrolórico molar (x2), secada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em etanol (5 ml) e tratada com solução de hidróxido de sódio molar 6 (2.0 ml). A mistura foi agitada por 2 horas, acidificada e extraída com acetato de etil (x2), secada e evaporada. Cromatografia rapida (diclorometano para 3.5% de metanol-0.1% ácido acético); o material ainda impuro. Re-cromatografado (acetato de hexano-etil) deu o composto do titulado (30 mg, 7%). 1[Etal] NMR (400 MHz, OMSO-d6) [delta] ppm 13.10 (s, 1 H), 10.08 (br. s., 1 H), 7.80 (s, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.36 (d, J=7.33 Hz, 2 H), 7.04 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 6.64 (dd, J=3.28, 1.77 Hz, 1 H), 4.14 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 3.94 (t, 2 H), 1.50 (q, J=6.65 Hz, 2 H), 0.63 - 0.77 (m, 1 H), 0.36 - 0.46 (m, 2 H), -0.01 - 0.07 (m, 2 H).

Exemplo 116



N- {1.3-Bis(1.1-dimetilpropil)-6-hidroxi-2.4-dioxo-1.2.3.4-tetrahidro-5-pirimidinilcarbonil} glicina

116a) N.N-Bis(1,1-dimetilpropil)uréia.

Uma mistura de carbonildiimidazola (3.0 g, 18.5 mmoles) e t-amilamina (4.7 mL, 40 mmoles) em dimetilformamida (25 ml) foi aquecida a 70° por 3 horas. A mistura foi resfriada e partida entre acetat de etil e 1 ácido hidrolórico molar. O aquoso foi extraído com acetato de etil e os extrats combinados lavados com 1 ácido hidrolórico molar, secados e evapora-

dos para formar um sólido (2.9 g, 78%). ^1H [Nu]MR (400 MHz, DMSO-*d*₆) [delta] ppm 5.37 (s, 2 H), 1.55 (q, $J=7.33$ Hz, 4 H), 1.13 (s, 12 H), 0.76 (t, $J=7.45$ Hz, 6 H).

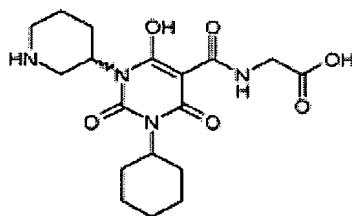
116b) 1,3-Bis(1,1-dimetilpropil)-2,4,6-trioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinatriona.

N,N-bis(1,1-dimetilpropil)ureia (1.6 g, 8.0 mmoles) em cloroformio (60 ml) foi tratado com dicloreto de malonil (935 ml, 9.6 mmoles) e aquecida a 70°C por 3 horas. A mistura foi lavada com 1 ácido hidrolórico molar (x2), secada e evaporada. Cromatografia (hexano - 50% de acetato de etil em hexano) deu o composto do título (960 mg, 44%). ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMIO-*d*) [delta] ppm 3.49 (s, 2 H), 2.04 (q, $J=7.41$ Hz, 4 H), 1.55 (s, 12 H), 0.85 (t, $J=7.45$ Hz, 6 H).

116c) N- {[1,3-Bis(1,1-dimetilpropil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil} glicina

Uma mistura de 1,3-bis(1,1-dimetilpropil)-2,4,6-trioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinatriona (960 mg, 3.5 mmoles) e diisopropietilamina (1.21 ml 7.0 mmoles) em diclorometano (50 ml) foi tratado com isocianatoacetato de etila (482 ml, 4.3 mmoles) e agitada por uma noite. A mistura com 1 ácido hidrolórico molar (x2), secada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em etanol (10 ml) e tratado com solução de hidróxido de sódio molar 6 (5.0 ml). A mistura foi agitada por 72 horas, acidificada e extraída com acetato de etila (x2), secada e evaporada. O resíduo foi armazenado a -10°C por uma noite, cristalizado. O sólido foi escorrido em hexano, coletado, lavado com hexano para dar o composto do titulado (600 mg, 46%). ^1H [Nu]MR (400 MHz, DMSO-*d*₆) [delta] ppm 12.71 (br. s, 1 H), 10.12 (t, $J=6.06$ Hz, 1 H), 4.08 (d, $J=5.81$ Hz, 2 H), 2.00 - 2.10 (m, 4 H), 1.54 (s, 12 H), 0.79 (m, 6 H).

Exemplo 117



N- {[3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(3-piperidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil} glicina

117a) Fenilmetil 1,3-bis(3-ciclohexil-2,4,6-trioxotetrahidro-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)-1-piperidinacarboxilato.

Uma mistura de hidrocloreto de 3-aminopiperidina-1-carboxilato benzila (1.51 g, 5.57 mmoles), diisopropietilamina (965 ml, 5.57 mmoles) e ciclohexilisocianato (708 uL, 5.57 mmoles) foram agitados juntos em diclorometano (60 ml) por uma noite. A mistura foi lavada com 1 ácido hidrolórico molar (x2) e a solução secada. Dicloreto de malonil (650 ml, 6.68 mmoles) foi adicionado e a mistura foi aquecida sob refluxo lento por 4 horas. A mistura foi lavada com 1 ácido hidrolórico molar (x2) e a solução secada e evaporada. O composto do

título foi obtido como um sólido a partir de éter dietil (1.0 g, 42%). 1[Eta] [Nu]MR (400 MHz, DMSO- d6) [delta] ppm 7.24 - 7.47 (m, 5 H), 5.09 (s, 2 H), 4.35 - 4.58 (m, 2 H), 3.98 (d, 2 H), 3.68 (d, J=4.29 Hz, 2 H), 3.35 - 3.60 (m, 1 H), 2.32 (q, 1 H), 2.07 - 2.21 (m, 2 H), 1.66 - 1.87 (m, 5 H), 1.53 - 1.65 (m, 3 H), 1.36 - 1.50 (m, 1 H), 1.26 (q, J=13.05 Hz, 2 H), 1.03 - 1.15 (m, 1 H)

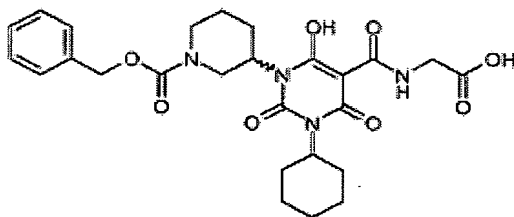
117b) Fenilmetil 3-(3-ciclohexil-5-({2-(etiloxi)-2-oxoetil}amino)carbonil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1 (2H)-pirimidinil-1 -piperidinacarboxilato.

Uma mistura de fenilmetil 3- (3-ciclohexil-2,4,6-trioxotetrahidro-1(2H)-pirimidinil)-1-piperidinacarboxilato (1.0 g, 3.5 mmole) e diisopropiletilamina (1.2 ml, 7.0 mmoles) em diclorometano (60 ml) foi tratado com isocianatoacetato de etila (450 ml 4.0 mmoles) e agitado por uma noite. A mistura foi lavada com 1 ácido hidrocloreico molar (x2), secada e evaporada para um sólido vítreo (1.3 g, 67%). 1[Eta] NMR (400 MHz, DMSO-⁶) [delta] ppm 10.17 (br. s., 1 H), 7.15 - 7.51 (m, 5 H), 4.93 - 5.26 (m, 2 H), 4.50 - 4.79 (m, 2 H), 4.17 - 4.27 (m, 2 H), 4.08 - 4.17 (m, 2 H), 3.93 - 4.07 (m, 2 H), 3.51 - 3.73 (m, 1 H), 2.58 - 2.85 (m, 1 H), 2.33 - 2.48 (m, 1 H), 2.11 - 2.34 (m, 2 H), 1.68 - 1.86 (m, 4 H), 1.62 (d, J=1.62 Hz, 3 H), 1.35 - 1.53 (m, 1 H), 1.24 - 1.34 (m, 2 H), 1.16 - 1.26 (m, 4 H), 1.02 - 1.18 (m, 1 H)

117c) N- {3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1 -(3-piperidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinilcarbonil} glicina hidrobromida.

Fenilmetil 3-[3-ciclohexil-5-({2-(etiloxi)-2- oxoetil } amino)carbonil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1 (2H)-pirimidinil]-1-piperidinacarboxilata (1.2 g, 2.15 mmoles) foi agitada em uma mistura de ácido acético (30 ml) e 48% de ácido hidrobromico (5.0 ml) por 40 horas – incompleta reação. A mistura foi então aquecida a 60°C por 2 horas, diluída com água e extraída com acetato de etil (x5). Os extratos combinados foram secados e evaporados, e a recristalização de éter-hexano dietil para dar o composto do título (160 mg, 20%). 1[Eta] NMR (400 MHz, OMSO-d6) [delta] ppm 12.84 (br. s., 1 H), 10.11 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 5.12 (s, 1 H), 4.63 (t, J=12.00 Hz, 1 H), 4.09 (s, 2 H), 3.66 (t, J=1.37 Hz, 1 H), 3.28 (d, J= 10.61 Hz, 2 H), 2.77 (t, J=1.12 Hz, 1 H), 2.36 (dd, J=12.38, 3.54 Hz, 1 H), 2.22 - 2.32 (m, 2 H), 1.89 (d, J= 12.63 Hz, 1 H), 1.69 - 1.81 (m, 4 H), 1.55 - 1.67 (m, 4 H), 1.27 (q, J=12.88 Hz, 2 H), 1.11 (q, J= 12.97 Hz, 1 H)

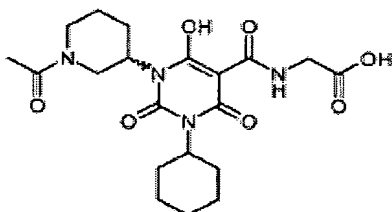
Exemplo 118



N- {3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(1-((fenilmetil)oxilcarbonil)3-piperidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinilcarbonil}glicina.

Fenilmetil 3-[3-ciclohexil-5-({[2-(etiloxi)-2-oxoetil]amino}carbonil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidini]-1-piperidinacarboxylato (100 mg, 0.18 mmoles) foi dissolvido em etanol (3.0 ml) e tratado com solução de hidróxido de sódio molar 6 (1.5 ml). A mistura foi agitada por 2 horas, acidificada e extraída com acetato de etil (2 x). Os extratos combinados foram lavados com 1 ácido hidroclórico molar, secados e evaporados para formar uma espuma (80 mg, 84%). 1[Eta] NMR (400 MHz, DMSO-(Z6) [delta] ppm 13.11 (s, 1 H), 10.17 (s, 1 H), 7.30 - 7.40 (m, 5 H), 5.10 (s, 2 H), 4.57 - 4.69 (m, 2 H), 4.13 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 3.95 - 4.05 (m, 2 H), 3.64 (s, 1 H), 3.37 (s, 1 H), 2.73 (s, 1 H), 2.36 - 2.48 (m, 1 H), 2.25 (q, J=1.62 Hz, 2 H), 1.70 - 1.82 (m, 4 H), 1.62 (d, J=1.37 Hz, 3 H), 1.38 - 1.50 (m, 1 H), 1.21 - 1.33 (m, 2 H), 1.06 - 1.18 (m, 1 H).

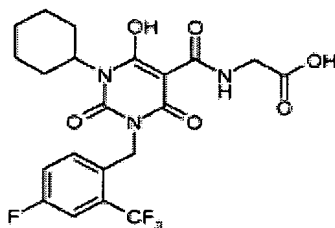
Exemplo 119



N-[[1-(1-Acetyl-3-piperidinyl)-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina.

Uma solução de N-[[3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(3-piperidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina (500 mg, 1.26 mmoles) em ácido acético (5.0 ml) e anidrido acético (5.0 ml) foi aquecida a 130°C 2 horas. Uma mistura resfriada, diluída com acetato de etila e lavado com 1 ácido hidroclórico molar (x3), secado e evaporado. Cromatografia rápida (dichloromethane to 4% methanol-0.1% ácido acético em diclorometano) e recristalização a partir do etanol aquoso deu o composto do titulado (170 mg, 31%). ¹H [Nu]MR (400 MHz, DMSO-(Z6) [delta] ppm 13.10 (br. s., 1 H), 10.17 (s, 1 H), 4.46 - 4.73 (m, 2 H), 4.25 - 4.46 (m, 1 H), 4.13 (d, J=5.56 Hz, 2 H), 3.67 - 3.92 (m, J=4.55 Hz, 1 H), 3.24 - 3.43 (m, 1 H), 2.94 (t, J=12.63 Hz, 1 H), 2.34 - 2.48 (m, 1 H), 2.25 (m, 2 H), 1.97, 2.02 (2 x s, 3 H), 1.69 - 1.87 (m, 4 H), 1.62 (m, 3 H), 1.41 - 1.57 (m, 1 H), 1.19 - 1.37 (m, 2 H), 0.97 - 1.18 (m, 1 H)

Exemplo 120

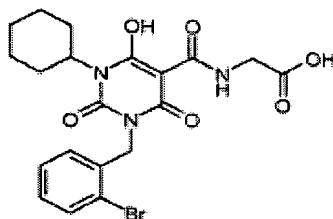


N-T(1-Ciclohexil-3-{4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilmetil}-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

Uma mistura de N-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidi-

nil)carbonil]glicinato de etila (340 mg, 1.0 mmoles), carbonato de potássio pulv. (750 mg, 5.35 mmoles) e brometo 4-fluoro-2-trifluorometilbenzil (455 mg, 1.77 mmoles) em dimetilacetamida (6 ml) foi vigorosamente agitado a temperatura de 100°C por 3 horas. A mistura foi despejada em 1 ácido hidrocloreico molar e extraída com acetato de etil (x2). As soluções orgânicas combinadas foram lavadas com 1 ácido hidrocloreico molar e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (10-50% de acetato de etil em hexano) as frações decorrentes evaporaram, dissolvidas em etanol (5 ml) e solução de hidróxido de sódio molar 1 (3.0 ml) adicionada. A mistura foi agitada por uma noite, acidificada e extraída com acetato de etila (2 x), Os extratos combinados lavados com 1 ácido hidrocloreico molar, secaram e evaporaram. A recristalização do hexanoto deu o composto do titulado (184 mg, 38%). ¹H [Nu]MR (400 MHz, DMSO- d_6) [delta] ppm 13.10 (br. s., 1 H), 10.11 (br. s., 1 H), 7.67 (dd, J=9.09, 2.78 Hz, 1 H), 7.45 (ddd, J=8.40, 2.65 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J=8.59, 5.31 Hz, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 4.64 (t, J=12.00 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 2.24 (q, 2 H), 1.78 (d, J=12.63 Hz, 2 H), 1.53 - 1.73 (m, 3 H), 1.28 (q, J=12.72 Hz, 2 H), 1.10 (q, J=12.63 Hz, 1 H)

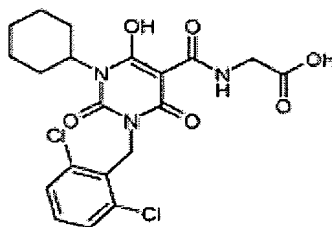
Exemplo 121



N-[(3-(2-bromofenil)metil-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil) carbonil] glicina

Uma mistura de N-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato (340 mg, 1.0 mmoles), carbonato de potássio pulv. (750 mg, 5.35 mmoles) e brometo de 2-bromobenzil (480 mg, 1.92 mmoles) em dimetilacetamida (6 ml) foi vigorosamente agitado a 100°C por 3 horas. A mistura foi despejada em 1 ácido hidrocloreico molar e extraída com acetato de etil (2 x). As soluções orgânicas combinadas foram lavadas com 1 ácido hidrocloreico molar e evaporaram. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (10-50% de acetato de etil em hexano), as frações decorrentes evaporaram, dissolvidas em etanol (5 ml) e solução de hidróxido de sódio molar 1 (3.0 ml) adicionou. A mistura foi agitada por uma noite, acidificada e extraída com acetato de etila (x2), os extratos combinados lavados com 1 ácido hidrocloreico molar, secados e evaporados. A recristalização do etanol-aquoso deu o composto do título. (150 mg, 38%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) [delta] ppm 13.11 (br. s., 1 H), 10.12 (br. s., 1 H), 7.65 (dd, J=7.96, 1.14 Hz, 1 H), 7.32 (ddd, J=7.52, 1.14 Hz, 1 H), 7.22 (ddd, J=7.64, 1.64 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J=7.58, 1.26 Hz, 1 H), 5.00 (s, 2 H), 4.65 (t, J=12.13 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 2.25 (q, 2 H), 1.79 (d, J=12.88 Hz, 2 H), 1.54 - 1.72 (m, 3 H), 1.28 (q, J=13.14 Hz, 2 H), 1.10 (q, J=12.38 Hz, 1 H)

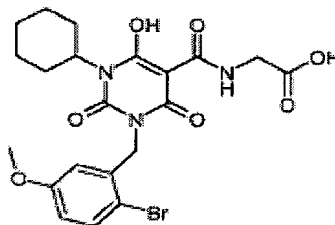
Exemplo 122



N-((1-Ciclohexil-3-(2,6-diclorofenil)metil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonil]glicina

Uma mistura del N-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi-
 5 nil)carbonil]glicinata de etila (340 mg, 1.0 mmoles),carbonato de potassio pulv.(750 mg, 5.35 mmoles) e brometo diclorometano (440 mg, 2.0 mmoles) em dimetilacetamida (6 mL) foi vigorosamente agitado a 100°C por 3 horas. A mistura foi despejada em 1 ácido hidroclórico molar e extraído com acetato de etil(x2). As soluções organicas combinadas lavadas e 1 ácido hidroclórico molar evaporou O residuo foi purificado por cromatografia rapida
 10 (10-50% acetato de etil em hexano, as frações decorrentes evaporaram, dissolvids em etanol (5 ml) e 1 solução de hidroxido de sodio molar1 (3.0 mL) adicionou.A mistura fo agitada por uma noite, acidificada e extraída com acetato de etila (x2), os extratos combina- dos lavados com 1 ácido hidroclórico molar e deu um composto do título (150 mg, 32%). IH NMR (400 MHz, DMSO-⁶) [delta] ppm 13.07 (br. s., 1 H), 9.98 (br. s., 1 H), 7.43 (dd, 2 H),
 15 7.30 (dd, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 4.60 (t, J=12.00 Hz, 1 H), 2.14 - 2.31 (m, 2 H), 1.77 (d, J=12.88 Hz, 2 H), 1.47 - 1.66 (m, 3 H), 1.27 (q, 2 H), 1.10 (q, 1 H)

Exemplo 123

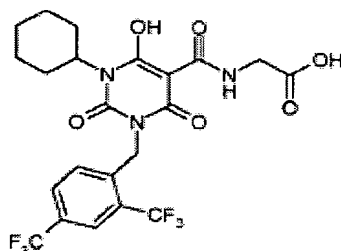


N-[(3- {2-Bromo-5-(metiloxi)fenilmetil} -1-ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4- te- trahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

20 Uma msitura de N-[(1l-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi- nil)carbonil]glicinato de etil (340 mg, 1.0 mmoles), carbonato de potássio pulv. (750 mg, 5.35 mmoles) e brometo de 2-bromo-5-metoxibenzill(560 mg, 2.0 mmoles) em dimetilacetamida (6 mL) foi vigorosamente agitado a 100°C por 3 horas. A mistura foi despejada em 1 ácido hidroclórico molar e extraído com acetato de etila (2 x). As soluções organicas combinadas
 25 foram lavadas com 1 ácido hidroclorico molar e evaporadas. O residuo foi purificado por cromatografia rápida (10-50% de acetado de etil em hexano), as frações decorrentes evapo-

raram, dissolvidas em etanol, (5 ml) e solução de hidróxido de sódio molar1 (3.0 mL) adicionou. A mistura foi agitada por uma noite, acidificada e extraída com acetato de etil (2 x) os extratos combinados lavados com 1 ácido hidróclórico molar, secaram e evaporaram. A recristalização a partir de ácido-aquoso acético deu o composto do título (150 mg, 29%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-^d₆) [delta] ppm 13.04 (br. s., 1 H), 10.12 (br. s., 1 H), 7.55 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J=8.84, 3.03 Hz, 1 H), 6.50 (d, J=2.78 Hz, 1 H), 4.94 (s, 2 H), 4.65 (t, J=1.75 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 2.25 (q, 2 H), 1.79 (d, J=13.14 Hz, 2 H), 1.54 - 1.74 (m, 3 H), 1.28 (q, J=12.72 Hz, 2 H), 1.10 (q, J=12.88 Hz, 1 H)

Exemplo 124



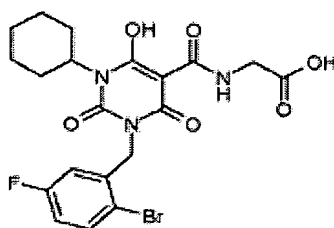
10 N-(3-(2,4-Bistrifluorometil)fenilmetil)-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

Uma mistura de 1 N-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato (340 mg, 1.0 mmoles), carbonato de potássio pulv. de etil (750 mg, 5.35 mmoles) e brometo 2,4-bis(trifluorometil)benzil (375 ml, 2.0 mmoles) em dimetilacetamida (6 ml) foi vigorosamente agitado a 100°C por 3 horas. A mistura foi despejada em um 1 ácido hidróclórico molar e extraída com acetato de etila (2 x). As soluções orgânicas combinadas foram lavadas com 1 ácido hidróclórico molar e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (10-50% acetato de etil em hexano), as frações decorrente evaporaram, dissolvidas em etanol (5 ml) e solução de hidróxido de sódio molar1 (3.0 ml) adicionou.

20 A mistura foi agitada por uma noite, acidificada e extraída com acetato de etila (x2), os extratos combinados lavados com 1 ácido hidróclórico molar secados e evaporados. A recristalização a partir do ácido aquoso deu o composto do título (180 mg, 34%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-^d₆) [delta] ppm 13.11 (br. s., 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.98 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 4.64 (t, J=12.00 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=5.56 Hz, 2 H), 2.24 (q, 2 H), 1.78 (d, J=12.63 Hz, 2 H), 1.52 - 1.73 (m, 3 H), 1.28 (q, J=13.05 Hz, 2 H), 1.10 (q, 1 H).

25

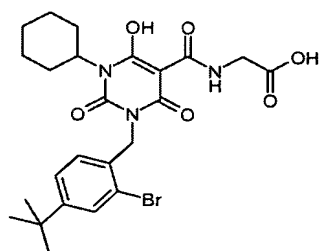
Exemplo 125



N-({3-(2-Bromo-5-fluorofenil)metil-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil } carbonil) glicina

Uma mistura de N-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato (340 mg, 1.0 mmoles), carbonato de potássio pulv. (750 mg, 5.35 mmoles) e brometo 2-bromo-5-fluorobenzil (375 uL, 2.0 mmoles) em dimetilacetamida (6 ml) foi vigorosamene agitada a 100°C por 3 horas. The mistura foi despejada em 1 ácido hidroclico molar e extraída com acetato de etila (x2). As soluções organicas combinadas foram lavadas com 1 ácido hidroclico molar e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (10- 50% acetato de etil em hexano), as frações decorrentes evaporaram, dissolvidas em etanol (5 ml) e solução de hidroxido de sodio molar 1 (3.0 mL) adicionou. A mistura foi agitada por uma noite, acidificada e extraída com acetato de etila (2 x). os extratos combinados lavados com 1 ácido hidroclico molar, secados e evaporados,. A recristalização a partir de acido-aquoso acético deu o composto do título (160 mg, 31%). IH NMR (400 MHz, DMSO- $\leq$ 6) [delta] ppm 13.10 (br. s., 1 H), 10.10 (br. s., 1 H), 7.69 (dd, J=8.59, 5.31 Hz, 1 H), 7.11 (ddd, J=8.53, 3.16 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J=9.60, 2.78 Hz, 1 H), 4.95 (s, 2 H), 4.63 (t, J=12.38 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 2.24 (q, 2 H), 1.79 (d, J=13.14 Hz, 2 H), 1.52 - 1.74 (m, J=27.54, 11.62 Hz, 3 H), 1.28 (q, J=12.88 Hz, 2 H), 1.10 (q, J=12.97 Hz, 1 H).

Exemplo 126

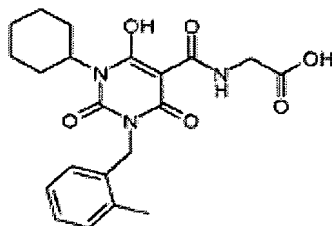


20 N-[(3-(2-Bromo-4-(1,1-dimetiletil)fenil)metil)-1-cicloexil-6-hidróxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

Uma mistura de etil N-[(1-cicloexil-6-hidróxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato (340 mg, 1,0 mmoles), carbonato de potássio pulverizado (740 mg, 5,35 mmoles) e 2-bromo-1-(bromometil)-4-(1,1-dimetiletil)benzeno (612 mg, 2,0 mmoles) em dimetilformamida (5 mL) foi vigorosamente agitada a 100°C por 3 horas. A mistura foi vertida em ácido clorídrico 1 molar e extraída com acetato de etila (2x). As soluções orgânicas combinadas foram lavadas com ácido clorídrico 1 molar e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (10-50% de acetato de etila em hexano), as frações requeridas evaporadas, dissolvidas em etanol (5 mL) e solução de hidróxido de sódio 1 molar (1,0 mL) e hidróxido de sódio 6 molar (1,0 mL) adicionados. A mistura foi agitada de um dia para outro, acidificada e extraída com acetato de etila (2x), os extratos combinados lavados com ácido clorídrico 1 molar, secos e evaporados. O HPLC preparativo (50-90% aceto-

nitrila-água-0,1% TFA) deu origem ao composto do título (40 mg, 7,5%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,17 (br.s., 1H), 10,14 (br.s., 1 H), 7,59 (d, J=1,52 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J=8,08, 1,52 Hz, 1 H), 6,92 (d, J=8,08 Hz, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 4,65 (t, J=11,75 Hz, 1 H), 4,13 (d, J=5,56 Hz, 2 H), 2,25 (q, J=11,54 Hz, 2 H), 1,79 (d, J=12,13 Hz, 2 H), 1,53 – 1,73 (m, 3 H), 1,20 – 1,38 (m, 11 H), 1,11 (q, 1 H).

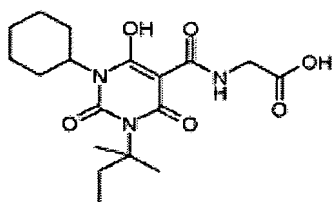
Exemplo 127



N-((1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(2-metilfenil)metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil } carbonil) glicina

Uma mistura de N-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil)carbonil]glicinato de etil (340 mg, 1.0 mmoles), carbonato de potássio pulv.(740 mg, 5.35 mmoles) e 2-metilbenzeno (268 uL, 2.0 mmoles) em dimetilformamida (5 mL) foi vigorosamente agitado a 100°C por 3 horas. A mistura foi despejada em 1 ácido hidroclicórico molar e extraído com acetato de etila (2x). As soluções orgânicas combinadas foram lavadas com 1 ácido hidroclicórico molar e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (10-50% acetato de etil em hexano), as frações decorrentes evaporaram, dissolvidas em etanol (5 mL) e solução de hidróxido de sódio molar1 (3.0 mL) adicionou. A mistura foi agitada por uma noite, acidificada e extraída com acetato de etila (x2), os extratos combinados lavados com 1 ácido hidroclicórico molar, secados e evaporados. HPLC preparativo (20-90% acetoni-trila-aquosa-0.1% TFA) deu o composto do titulado (12 mg, 3.0%). ¹H NMR (400 MHz, OMSO-d₆) [delta] ppm 13.11 (br. s., 1 H), 10.15 (br. s.: 1 H), 7.00 - 7.29 (m, 3 H), 6.89 (d, J=6.82 Hz, 1 H), 4.96 (s, 2 H), 4.65 (t, J=12.25 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=5.56 Hz, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.26 (q, 2 H), 1.78 (d, J=12.13 Hz, 2 H), 1.51 - 1.72 (m, 3 H), 1.28 (q, 2 H), 1.10 (q, 1 H).

Exemplo 128



N-((1-Ciclohexil-3-(1,1-dimetilpropil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil) carbonil) glicina

128a) 1-Ciclohexil-3-(1,1-dimetilpropil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona.

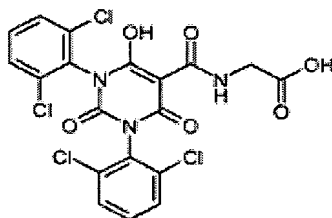
Uma mistura de t-amilamine (1.18 mL, 10 mmoles) e isocianato ciclohexil (1.28 mL,

10 mmoles) em clorofórmio (50 mL) foi agitada por uma noite. Dicloreto de malonil (1.16 mL, 12 mmoles) foi adicionado, a mistura foi aquecida a 50°C por 3 horas. A mistura foi evaporada e cromatografia rápida (acetato de etil 10-50% em hexano) para dar o composto do titulado (1.9 g, 68%). 1[Eta] NMR (400 MHz, CHLOROFORM- α) [δ] ppm 4.54 (tt, J=12.25, 3.66 Hz, 1 H), 3.56 (s, 2 H), 2.23 (ddd, J=24.88, 12.51, 3.54 Hz, 2 H), 2.06 (q, J=7.58 Hz, 2 H), 1.77 - 1.91 (m, 2 H), 1.52 - 1.72 (m, 9 H), 1.35 (qt, J=13.09, 3.28, 3.16 Hz, 2 H), 1.22 (qt, J=12.87, 12.66, 3.28 Hz, 1 H), 0.83 (t, J=7.45 Hz, 3 H)

128b) N- {1 -Ciclohexil-3-(1.1 -dimetilpropil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinilcarbonil} glicina.

10 Uma mistura de 1-ciclohexil-3 -(1,1-dimetilpropil)- 2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona (1.9 g, 6.8 mmoles), diisopropiletilamina (2.35 mL, 13.6 mmoles) e isocianatoacetato de etila (915 μ L, 8.16 mmoles) in diclorometano (60 mL) foi agitado por 72 horas. A mistura foi lavada com 1 ácido hidroclicórico molar (x2) e evaporada. O residuo foi dissolvido em etanol (10 mL), tratado com solução de hidróxido de sódio molar 6 (5 mL) e agitado por uma noite. A
15 mistura foi diluída com acetato de etila, lavado com 1 ácido hidroclicórico molar (x2), secado e evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de uma pequena quantidade de ácido acético para dar o composto do título (960 mg, 37%). 1[Eta] NMR (400 MHz, DMSO-(Z6) [δ] ppm 13.06 (br. s., 1 H), 10.09 (br. s., 1 H), 4.54 (t, J=1.12 Hz, 1 H), 4.10 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 2.22 (qd, 1 H), 2.06 (q, J=7.33 Hz, 2 H), 1.78 (d, J= 12.38 Hz, 2 H), 1.46 - 1.69 (m, 9 H), 1.28
20 (q, J=13.05 Hz, 2 H), 1.11 (q, J=12.88 Hz, 1 H), 0.77 (t, J=7.45 Hz, 3 H)

Exemplo 129



N-{1,3-Bis(2,6-diclorofenil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonil} glicina

129a) N,N-Bis(2,6-diclorofenil)ureia. 2,6 dicloroanilina (3.47 g, 21.4 mmoles) e carbonildiimidazola (3.24 g, 20 mmoles) foram aquecidos juntos em dimetilformmida (75 mL) por 4 horas. A mistura foi resfriada e partida entre acetato de etil e 1 ácido hidroclicórico molar que produziu um solido. O sólido foi coletado lavado com acetato de etil, hexano e secado para dar o composto do título (940 mg, 27%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) [δ] ppm 8.44 (s, 2 H), 7.52 (d, J=8.08 Hz, 4 H), 7.28 - 7.35 (m, 2 H)

129b) 1,3-Bis-2,6-diclorofenil(2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona

Uma mistura de N,N- bis(2,6-diclorofenil)ureia (850 mg, 2.43 mmoles) e dicloreto de malonil (240 μ L, 2.47 mmoles) em cloroformio (500 mL) foi aquecido sob refluxo lento por 3

horas. Uma outra aliquota de dicloreto de malonil (240 uL, 2.47 mmoles) foi adicionada e aquecida de forma continua por 2 horas adicionais. A mistura foi filtrada, evaporada e purificada por cromatografia rapida (diclorometano para 2% de metanol em diclorometano) para dar o composto do título (200 mg, 20%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.66 (d, J=8.08 Hz, 4 H), 7.53 (t, J=8.08 Hz, 2 H), 4.93 (br. s, 2 H)

129c) N-{1,3-Bis-2,6-diclorofenil}-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil-carbonil] glicina.

Uma mistura de 1,3-bis(2,6-diclorofenil)-2,4,6-trihidro-5-pirimidinatriona (200 mg, 0.478 mmoles), diisopropiletilamina (210 uL, 0.96 mmoles) e isocianatoacetato de etila (126 uL, 0.574 mmoles) em diclorometano (50 mL) foi agitada por uma noite. A reação foi bem lenta, contudo diisopropiletilamina adicional (1.0 mL, 3.4 mmoles) e isocianatoacetato de etil (500 uL, 2.6 mmoles) foi adicionado e a mistura foi aquecida por batelada (3 x 20 mL) em um reator de micro ondas a 120°C por 20 minutos. A mistura de reação combinada foi lavada com 1 ácido hidroclico molar (x2) e evaporada. O resíduo foi dissolvido em etanol (5 mL), tratado com solução de hidróxido de sódio molar 6 (5 mL) e agitada por 1 hora. A mistura foi diluída com acetato de etila, lavada com 1 ácido hidroclico molar (x2), secada e evaporada. O resíduo foi cristalizado a partir de uma pequena quantidade de ácido acético para dar o composto do título (138 mg, 55%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.25 (br. s., 1 H), 10.11 (t, J=5.68 Hz, 1 H), 7.67 - 7.76 (m, 4 H), 7.59 (dd, J=8.84, 7.58 Hz, 2 H), 4.18 (d, J=5.56 Hz, 2 H).

Fundamentos Biológicos:

As referencias que seguem alinham informações a respeito das enzimas alvo, hidroxilases prolila HIF, e processos e materiais para medição da inibição dos mesmos por pequenas moléculas.

M. Hirsila, P. Koivunen, V. Gunzler, K. I. Kivirikko, e J. Myllyharju "Characterization of the Human Prolyl 4-Hydroxylases That Modify the Hypoxia-inducible Factor" (Caracterização da Hidroxilase Prolila Humana que modifica o Fator de Hipoxia-inducível) 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 " (As enzimas hidroxilases prolila que agem como sensores de oxigenio regulando a destruição de fator de hipoxia-induzível") Advan. Enzyme Regul, 2004, 44, 75-92

M. S. Wiesener, J. S. Jurgensen, C. Rosenberger, C. K. Scholze, J. H. Horstrup, C. Warnecke, S. Mandriota, I. Bechmann, U. A. Frei, C. W. Pugh, P. J. Ratcliffe, S. Bachmann, P. H. Maxwell, e K.-U. Eckardt "Widespread hypoxia-inducible expression of HIF-2 α in distinct cell populations of different organs" (Expressão de Hipoxia-induzível de alta amplitude de HIF-2 α em distintas populações de células de diferentes órgãos" 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 [alpha] (HIF [alpha]) stabilizers for enhancing erythropoiesis" ("Uso dos estabilizadores de fatores de hipoxi-induzivel (alfa) (HIF alfa) para desenvolvimento de eritropoeise") PCT Int. Appl. (2004), WO 2004108121 A1 C. Warnecke, Z. Zaborowska, J. Kurreck, V. A. Erdmann, U. Frei, M. Wiesener, e K.-U.

Eckardt "Differentiating the functional role of hypoxia-inducible factor (HIF)- 1 [alpha] and HIF-2[alpha] (EPAS-I) by the use of RNA interference: erythropoietin is a HIF-2[alpha] target gene in Hep3B and Kelly cells" (Diferenciação do papel funcional do fator de hipoxia-induzivel (HIF) – 1(alfa) e HIF-2(alfa))(EPAS) pelo uso da interferencia de RNA: eritropoietina é um HIF-2(alfa) gene alvo em Hep3B e células Kelly) FASEB J., 2004, 18, 1462-1464.

Para a expressão de EGLN3 veja:

R. K. Bruick and S. L. McKnight "A Conserved Family of Prolyl-4-Hydroxylases That Modify HIF"(Uma familia conservada de Prolil-4-hidroxilase que modifica HIF) Science, 2001, 294, 1337-1340.

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-suppressor gene product forms a stable complex with human CUL-2, a member of the Cdc53 family of proteins" Proc. Natl. Acad. ScL USA, 1997, 94, 2156-2161.

A expressão de HIF2a-CODD see: 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-[alpha] 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[alpha] Targeted for VHL-Mediated Destruction by Proline Hydroxylation: Implications for O₂ Sensing" Science, 2001, 292, 464-468.

Para a expressão de VHL, alongamento b e alogamento C veja:

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-suppressor gene product forms a stable complex with human CUL-2, a member of the Cdc53 family of proteins" Proc. Natl. Acad. ScL USA, 1997, 94, 2156-2161.

Ensaio Biologicos EGLN3 Materiais de Ensaio:

His-MBP-EGLN3 (6HisMBPAttBIEGLN3(I-239)) foi expresso em E. Coli e purificado de uma coluna de afinidade de amilase Biotin-VBC [6HisSumoCysVHL(2-213), 6HisSumoElonginB(I-I 18), and 6HisSumoElonginC(I-I 12)] and His-GBI-HIF2[alpha]-CODD

(6HisGBItevHIF2A(467-572)) foram expressos de E. Coli.

Biological Assay(s) EGLN3 Assay Materials:

His-MBP-EGLN3 (6HisMBPAttBIEGLN3(I-239)) was expressed in E. Coli and purified from an amylose affinity column. Biotin-VBC [6HisSumoCysVHL(2-213),

6HisSumoElonginB(I-I 18), and 6HisSumoElonginC(I-I 12)] and His-GBI-HIF2[alpha]-

5 CODD

(6HisGBItevhHIF2A(467-572)) were expressed from E. Coli.

Processo

Cy5-etiquetado HIF2[alpha] CODD, e uma biotina-etiquetada VBC complex for\m usados para determinar a inibição EGLN3 . EGLN3 hidroxilação do substrato Cy5CODD resulta em seu reconhecimento pela biotina-VBC. A adição de um quelato Europium/streptavidin (Eu/SA) resulta na proximidade do Eu para Cy5 no produto, seguindo para detecção por energia de transferência. Uma razão de Cy5 para emissão de Eu (razão de LANCE) é a mais recente literatura, à medida que este é um parâmetro normalizado possui significativa menor variação que a emissão do Cy5 isolada. A seguir 50 nL de inibidores em DMSO (ou controles de DMSO) forem estampados em uma placa Corning NBS 384-de volume bem baixo, seguido pela adição 2.5 [μ]L de enzima [50 μL tampão (50 mM HEPES/50 mM KCl) + 1 mL de um 10 mg/mL BSA em tampão + 6.25 [μ]L de um 10 mg/mL FeCl2 solução em água + 100 [μ]L de um 200 mM solução de ácido ascórbico em água + 15.63 [μ]L EGLN3] ou controle [50 μL tampão + 1 mL of a 10 mg/mL BSA em tampão + 6.25 [μ]L de um 10 mg/mL FeCl2 solução em água + 100 [μ]L of a 200 mM solução de ácido ascórbico em água]. Seguinte a 3 minutos de incubação, 2.5 [μ]L of substrate [50 μL tampão + 68.6 [μ]L biotina-VBC + 70.4 [μ]L Eu (at 710 [μ]g/mL stock) + 91.6 [μ]L Cy5CODD + 50 [μ]L de uma 20 nM solução de ácido 2-oxoglutaric acid em água + 0.3 mM CHAPS] foi adicionado incubado por 30 minutos. A placa foi carregada para um PerkinElmer Viewlux para produção de imagem. Para dose de respostas a experimentos, dados normalizados foram ajustados por ABASE/XC50 usando a equação $y = a + (b-a)/(1+(10^{-(x-c)/d}))$, onde a é a atividade percentual mínima, b é a máxima atividade percentual, c é o pIC50, e d é a ladeira de Monte.

Todos os compostos são aqui exemplificados (Exemplos 1 a 129) demonstraram in vitro EGLN3 a atividade inibitória em seus ensaios e têm IC50's na faixa de 0.8 nanomolar ao 20 micromolar. Esta faixa representa os dados acumulados conforme o tempo de atenção deste pedido. Tetagens posteriores podem mostrar variações em dados IC50 data devido a variações em reagentes, condições e variações nos processos usados por aqueles aqui acima fornecidos above. Assim, estes valores devem ser vistos como ilustrativos e não como forma absoluta.

O medidor de proteína Epo produzido por Hep3B linha de célula o método ELISA células Hep3B obtidas da ATCC – American Type Culture Collection são cultivadas em

2x10⁴ cells/well in Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) + 10% FBS in 96-well plates. As células são incubadas em 37°C/ humidade 5% CO₂/90% humidity (condições de incubação de cultura de célula padrão standard). Pós uma noite de aderência, o meio é removido e recolocado com DMEM sem soro contendo composto de teste ou controle negativo de DMSO. Em sequência às 48 horas de incubação, o meio de cultura celular é coletado e ensaiado pelo método ELISA para quantificar a proteína

Dos compostos exemplificados testados para registrar todos, excetuando os Exemplos 8, 9, 31, 35, 39, 88, 91, 93, and 94, demonstraram EC₅₀'s no ensaio Hep3B ELISA na faixa de 0.4 micromolar a 100 micromolar usando-se os reagentes e sob as condições expostas aqui acima. Os exemplos 8, 9, 31, 35, 39, 88, 91, 93, e 94, demonstraram EC₅₀'s no ensaio Hep3B ELISA de valor maior que 100 micromolar, concentração máxima testada. Esta faixa representa os dados acumulados quando do tempo de atenção deste pedido. Testagens mais recentes podem mostrar variações nos dados EC₅₀ data devido às variações nos reagentes, condições e variações no processo usados a partir dos acima fornecidos.

Assim, estes valores são para serem vistos como ilustrativos e não como absolutos.

Estes compostos, acredita-se serem úteis na terapia conforme definido acima e não para terem não aceitação ou indesejados efeitos quando usados em associação com regime terapêutico permitido. Os exemplos que seguem e ensaios foram descritos para ilustrar a invenção, e não limita-la. O que se reserva aos inventores é para ser determinado por referência às reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a fórmula (I): em que:

R<1> e R<4> são cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, -NR<5>R<6>, Ci_C10alquila, C2-C10alquenila, C2-C10alquinila, C3-C8cicloalquila, C3-C8cicloalquila, C1alquila, C5-C8cicloalquenila, C5-C8cicloalquenila-C1_C10alquila, C3-C8heterocicloalquila, C3-C8heterocicloalquila-C1_C10alquila, arila arila-Ci_CiOalquila, heteroarila e heteroarila-Ci_C10alquila; R<2> is -NR<7>R<8> ou -H>; R<3> é H ou Ci_C4alquil; onde R<5> e R<6> são cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, c, C3-C8cicloalquila, Q-Qcicloalquila-d. Qoalquila, C3-C8heterocicloalquila, C3-C8heterocicloalquila-Ci_C10alquila, arila, arila-Ci_C10alquila, heteroarila, heteroarila-Ci.C10alquila, -C(O)CrC4alquila, -C(O)C3-C6cicloalquila, -C(O)C3-C6heterocicloalquilal, -C(O)arila, -C(O)heteroarila e -S(O)2CrC4alquila, ou, quando R<5> e R<6> são anexados ao mesmo nitrogênio, R<5> e R<6> retirados juntos com o nirogenio para o qual estão anexados formam um 5- ou 6- ou 7-anel membrado saturado opcionalme-
ne contendo um ou um outro heteroatomo selecionado de oxigêni, nitrogênio e enxofre, R<7> e R<8> são cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, Ci_CiOalauila, C2-Ci0 alquenila, C2_Ci0alquinila, C3-C8cicloalquila, C3-C8heterocicloalquila, arila e heteroarila, e R<9> é H ou um cation, ou Ci_Cioalquila que é insubstituído ou substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionado do grupo consistdo de C3-C6cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, ; X é O ou S; e Y é O ou S; onde qualquer carbono ou heteroatomo de R<1>, R<2>, R<3>, R<4>, R<5>, R<6>, R<7>, R<8>, R<9> é insubstituído ou é substituído com um ou mais substituintes independentemene selecionado de Ci-C[beta]alquila, Ci-C6haloalquila, halogenio, -OR<10>, -NR<5>R<6>, oxo, ciano, nitro, -C(O)R<10>, -C(O)OR<10>, -SR<10>, -S(O)R<10>, -S(O)2R<10>, -NR<5>R<6>, -CONR<5>R<6>, -N(R<5>)C(O)R<10>, -N(R<5>)C(O)OR<10>, -OC(O)NR<5>R<6>, -N(R<5>)C(O)NR<5>R<6>, -SO2NR<5>R<6>, -N(R<5>)SO2R<10>, C2-Ci0alquenila Ci0alquinila, C3-C6cycloalquila, C3-C6heterocicloalquila, arila, Ci-C6alquila-arila, heteroarilal e Ci -C6alquila- heteroarila, em que R<5> e R<6> são os mesmos conforme definido acima e R<10> é selecionado de hidrgêni, Q.Qoalquila, C2.C10alquenila, C2.C10alquinilal, -C(O)CrC4alquila, -C(O)arila -C(O)heteroarila, -C(O)C3-C6cicloalquila, -C(O)C3-C6heterocicloalquila, -S(O)2C1- C4alquila, C3-C8cicloalquila, C3-C8heterocicloalquila, C6-Ci4arila arila-Ci_CiOalquila, heteroarila e heteroarilal-Ci_CiOalquila; e/ou um sal o solvato farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que: X é O; Y é O; R<1> e R<4> são cada um independentemente selecionado do grupo consistindno de hidrogênio, Ci_CiOalquila, C2_Ci0alquenila, C2_Ci0alquinila, C3-C8cicloalquilal, C3-C8cicloalquila-Ci_CiOalquila, C5-C8cicloalquenila, C5-C8cicloalquenila-Ci_CiOalquila,

C3-C8heterocicloalquila, C3-C8heterocicloalquila- Ci_Cioalquila, arila, arila-Ci_Cioalquila, heteroarila e heteroarila-Ci_Cioalquila; R<2> is -NR<7>R<8> or -OR<9>; R<3> é H ou Ci_C4alquila; onde R<7> e R<8> são cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogenio, Ci_Cioalquila, C2_Cioalquenila, C2_Cioalquinila, C3-C8cicloalquila, C3-C8heterocicloalquila, arila e heteroarila, e R<9> é H ou um cation, ou Ci_Cioalquila que é insubstituido ou substituido com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de C3-C6cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, onde qualquer carbono ou heteroatomo de R<1>, R<2>, R<3>, R<4>, R<7>, R<8>, R<9> é insubstituido ou é substituido com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo de Ci-C6alquila, Ci-C6haloalquila, halogenio, -OR<10>, -NR<5>R<6>, oxo, ciano, nitro, -C(O)R<10>, -C(O)OR<10>, -SR<10>, -S(O)R<10>, -S(O)2R<10>, -NR<5>R<6>, -CONR<5>R<6>, -N(R<5>)C(O)R<10>, -N(R<5>)C(O)OR<10>, -OC(O)NR<5>R<6>, -N(R<5>)C(O)NR<5>R<6>, -SO2NR<5>R<6>, -N(R<5>)SO2R<10>, C2-Ci0alquenila, C2-Ci0alquinila, C3-C6cicloalquila, C3-C6heterocicloalquila, arila, Ci-C6alquil-arila, heteroarila e Ci -C[beta]alquila- heteroarila, em que R<5>, e R<6> são como definidos na reivindicação 1 e R<10> é selecionado de hidrogênio, d_CiOalquila, C2_Cioalquenila, C2_Ci0alquinila, -C(O)Ci-C4 alquila, -C(O)arila, -C(O)heteroarila, -C(O)C3-C6cicloalquilal, -C(O)C3-C6heterocicloalquila, -S(O)2Ci-C4 alquila, C3-C8ciccloalquila, C3-C8heterocicloalquila, C6-Ci4arila, arila-Ci_CiOalquila, heteroarila e heteroarila-Ci_Cioalquila e/ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitáveis do mesmok.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que: X é O; Y é O; R<1> e R<4> são cada are um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio Ci.Cioalquila, C2_C10alquenila, C2_C10alquinila, C3-C8cicloalquila, C3-C8cicloalquila-Ci_Cioalquila, C5-C8cicloalquenila, C5-C8cicloalquenila-Ci_Cioalquila, C3-C8heterocicloalquila, C3-C8heterocicloalquila- Ci_Cioalquila, arila, arila-Ci_Cioalquila, heteroarila e heteroarila-Ci_Cioalquila; R<2> Is -OR<9>; R<3> é H H ou Ci_C4alquila; R<9> é H ou um cátion, ou Ci_Cioalquila que é insubstituida ou é substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de C3-Ce cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, onde qualquer carbono ou heterocarbo- no de R<1>, R<2>, R<3>, R<4>, R<9> é insubstituido ou é substituido com um mais substituintes independentemene selecionados do grupo Ci-C6alquila, d-C6haloalquila, halogenio, -OR<10>, -NR<5>R<6>, oxo, ciano, nitro, -C(O)R<10>, -C(O)OR<10>, -SR<10>, -S(O)R<10>, -S(O)2R<10>, -NR<5>R<6>, -CONR<5>R<6>, -N(R<5>)C(O)R<10>, -N(R<5>)C(O)OR<10>, -OC(O)NR<5>R<6>, -N(R<5>)C(O)NR<5>R<6>, -SO2NR<5>R<6>, -N(R<5>)SO2R<10>, C2-Ci0 alquenila, C2-Ci0 alquinila, C3-C6cicloalquila, C3-C6heterocicloalquila, arila, d-C6alquila-arila, heteroarila e Ci-C6 alquil-heteroarila, em que R<5>, e R<6> são os mesmos como definidos na reivindicação 1 e R<10> é selecionado de

hidrogênio, Ci.CiOalquila, C2.CiOalquenila, C2.CiOalquinila, -C(O)CrC4alquila, -C(O)arila, -C(O)heteroarila, -C(O)C3-C6cicloalquila, -C(O)C3-C6heterocicloalquila, -S(O)₂CrC4alquila, C3-C8cicloalquila, C3-C8heterocicloalquila, C6-Ci4arila, arila-Ci_CiOalquila, heteroarila e heteroarila-Ci_CiOalquila; e/ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo.

5 4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é O; Y é O; R<1> e R<4> são cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, Ci_CiOalquila, C2_CiOalquenila, C2_CiOalquinila, C3-C8cicloalquila, C3-C8cicloalquila-Ci_CiOalquila, C5-C8cicloalquenila, C5-C8cicloalquenila-Ci_CiOalquila, C3-C8heterocicloalquila, C3-C8heterocicloalquila-Ci_CiOalquila, arila, arila-Ci_CiOalquila, heteroarila e heteroarila-Ci_CiOalquila; R<2> é -OR<9>; R<3> é H; R<9> é H ou um cation; onde
10 qualquer carbono ou heteroatomo de R<1>, R<2>, R<3>, R<4> é insubstituído ou é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de Ci-C6alkyl, Ci-C6haloalquila, halogênio, -OR<10>, -NR<5>R<6>, oxo, ciano, nitro, -C(O)R<10>, -C(O)OR<10>, -SR<10>, -S(O)R<10>, -S(O)2R<10>, -NR<5>R<6>, -CONR<5>R<6>, -
15 N(R<5>)C(O)R<10>, -N(R<5>)C(O)OR<10>, -OC(O)NR<5>R<6>, -N(R<5>)C(O)NR<5>R<6>, -SO2NR<5>R<6>, -N(R<5>)SO2R<10>, C2-C10alquenila, C2-C10alquinila, C3-C6cicloalquila, C3-C6heterocicloalquila, arila, Ci-C6alquilal-arila, heteroarila e Ci-C6alquil-heteroarila, em que R<5>, e R<6> são os mesmos como definidos na reivindicação 1, e R<10> é selecionado de hidrogênio, d.doalquila, C2.C10alquenila,
20 C2.C10alquinila, -C(O)CrC4alquila, -C(O)arila, -C(O)heteroarila, -C(O)C3-C6cicloalquila, -C(O)C3-C6heterocicloalquila, -S(O)₂Ci-C4alquila, C3-C8cicloalquila, C3-C8heterocicloalquila, C6-Ci4arila, arila-Ci_CiOalquila, heteroarila e heteroarila-Ci_CiOalquila; e/ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo.

25 5. Composto de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado de:

N-[[1-(4-clorofenil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinilcarbonil} glicina;

N- { [1 - { [2,4-bis(metiloxy)fenilmetil} -6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)- 1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina;

30 N-[[1-(4-clorofenil)-6-hidroxi-4-oxo-3-(fenilmetil)-2-tioxi-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil} glicine;

N-({6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)- 1 -[3-(trifluorometil)fenil]- 1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidini}carbonil)glicina;

N-[[6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil} glicina;

35 N- { [6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 -fenil-3-(fenilmetil)- 1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil} glicina; e

N- [(1 -(1,1 -dimetiletil)-3 - { [4-(1,1 -dimetiletil)fenil]metil} -6-hidroxi-2,4-dioxo-

1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina; e/ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de é selecionado de:

- 5 N- { [1 - { [2,4-bis(metiloxi)fenil]metila} -6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)- 1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila]carbonila}glicina;
N- {[I-(4-clorofenila)-6-hidroxi-4-oxo-3-(fenilmetilal)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- primi-
dinila]carbonila} glicina;
N- {[6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-I-[3-(trifluorometilal)fenila]- 1,2,3,4- tetrahidro-
10 5-pirimidinila}carbonila]glicina;
N- {[6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinila]carbonila} gli-
cina;
N- {[6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 -fenila-3-(fenilmetila)- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinila-
carbonila} glicina;
15 N- [(I -(1 , 1 -dimetiletila)-3- { [4-(1 , 1 -dimetiletila)fenil]metila} -6-hidroxi-2,4-dioxo-
1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila)carbonila]glicina;
N- {[6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)- 1 -(2-piridinila)- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pimi-
dinicarbonilal} glicine;
N- {[6-Hidroxi- 1 -(2-nitrofenila)-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- piri-
20 midinila]carbonila}glicina;
N- {[I-Ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmethyl)-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidini-
la]carbonila} glicina;
N- {[1-[3-Cianofenila)metila]-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-1,2,3,4- tetrahidro-5-
pirimidinila]carbonila}glicina;
25 N- [(6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-1{[4-(trifluorometila)fenila]metila}- 1,2,3,4-
tetrahidro-5-pirimidinila)carbonila]glicine;
N- {[I-[(3,4-Diclorofenila)metila]-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-1,2,3,4- tetrahidro-
5-pirimidinila]carbonila}glicina;
N- {[6-Hidroxi- 1 - {[3-(metiloxo)fenil]metila} -2,4-dioxo-3-(fenilmetila)- 1 ,2,3,4- tetra-
30 hidro-5-pirimidinila]carbonila} glicina;
N- {[1-[(2,6-diclorofenila)metila]-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-1,2,3,4- tetrahidro-
5-pirimidinila]carbonila}glicina;
N- {[6-Hidroxi-I-metila-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidini-
la]carbonila} glicina;
35 N- {[I-Ciclohexila-3-(2-ciclopropiletila)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pimi-
dinila]carbonila} glicina;
N- [(I,3-Diciclohexila-6-hidroxoy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidini-

la)carbonila]glicina;

N-{{[l-Hexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-l,2,3,4-tetrahidro-5-
la]carbonila} glicina; pirimidini-

N-{{[l-Etila-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-l,2,3,4-tetrahidro-5-
la]carbonila} glicina; pirimidini-

5 N- {[6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)- 1 -propila-1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidini-
la]carbonila} glicina;

N-{{[l-Butila-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)-l,2,3,4-tetrahidro-5-
a]carbonila} glicina; pirimidini-

10 N- { [6-Hidroxi-2,4-dioxo- 1 -(2-fenilmetila)-3-(fenilmetila)- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- piri-
midinila]carbonila} glicina;

N- { [3 - { [4-(1 , 1 -Dimetiletela)fenil]metila} -6-hidroxi- 1 -(1 -metiletela)-2,4-dioxo-
l,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila]carbonila} glicina;

15 N- [(l -ciclohexila-3- {[4-(l , 1 -dimetiletela)fenil]metil} -6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-
tetrahidro-5-pirimidinila)carbonila]glicina;

N-{{[6-Hidroxi-l,3-bis(l-metiletela)-2,4-dioxo-l,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinila]carbonila}
glicina;

N- {[3-[(2-Bromofenila)metila]- 1 -(1 , 1 -dimetiletela)-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4- te-
trahidro-5-pirimidinila]carbonila} glicina;

20 N- [(l -(2,6-Diclorofenila)-3- {[4-(l , 1 -dimetiletela)fenil]metila} -6-hidroxi-2,4- dioxo- 1
,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila)carbonila]glicina;

N- [(l -(2,4-diclorofenila)-3- {[4-(l , 1 -dimetiletela)fenil]metil} -6-hidroxi-2,4- dioxo- 1
,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila)carbonila]glicina;

25 N- [(l -(2-Bromofenila)-3- {[4-(l , 1 -dimetiletela)fenil]metila} -6-hidroxi-2,4-dioxo-
l,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila)carbonila]glicina;

N- [(l -(2-Bifenila)-3- {[4-(l , 1 -dimetiletela)fenil]metil} -6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-
tetrahidro-5-pirimidinila)carbonila]glicina;

N- {[6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetila)- 1 -(tetrahidro-2H-pirano-4-yl)- 1 ,2,3,4- tetra-
hidro-5-pirimidinila]carbonila} glicina;

30 N- {[3-Ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 -(tetrahidro-2H-pirano-4-yl)- 1 ,2,3,4-
tetrahidro- 5 -pirimidinila] carbonila } glicina;

N- { [3- { [4-(1 , 1 -Dimetiletel)fenil]metil} -6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 -(2-tienila)- 1 ,2,3,4-
tetrahidro-5-pirimidinila]carbonil} glicina;

35 N-({[l-Ciclohexila-6-hidroxila-3-[3-(4-morfolinil)propila]-2,4-dioxo-l,2,3,4-tetrahidro-5-
pirimidinila} carbonilal)glicina;

N- {[3- {[4-(l , 1 -Dimetiletel)fenil]metila} -6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 -(3-piridinila)- l,2,3,4-
tetrahidro-5-pirimidinila]carbonila} glicina;

N-([1-Ciclohexila-3-[(2-fluorofenila)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinila}carbonila)glicine;

N-([3-[(2-Clorofenila)metila]-1-ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinila} carbonila)glicina;

5 N-([1-Ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-[(5,5,8,8-tetrametila-5,6,7,8-tetrahidro-2- naftalenila)metila]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinila}carbonila)glicina;

N-([1-Ciclohexila-3-[(2,4-dimetilfenila)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinila}carbonila)glicina;

10 N-([1-Ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-[(2,4,6-trifluorofenila)metila]-1,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinila}carbonila)glicina;

N- [(1 -Ciclohexila-[omicron]-hidroxi-S- {[4-(1 -metiletila)fenilla]metila} -2,4-dioxo- 1 ,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinila}carbonila)glicina;

N-([1-Ciclohexila-3-[(2-etilfenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil}carbonila)glicina;

15 N-([1-Cyclohexila-3-[(4-etilfenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil}carbonila)glicina;

N-([1-Ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metila]-1,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil)glicina;

20 N-([1-Ciclohexila-3-(2-ciclohexiletila)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil}carbonil} glicina;

N-([3-[[3,5-Bis(metiloxi)fenil]metil]-1-ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil]glicina;

N-([1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(2-naftalenilmetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil}carbonil} glicina;

25 N-([1-Ciclohexila-6-hidroxi-3-[(4-metilfenil)metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil}carbonil)glicina;

N- {[3-(4-Bifenilmetil)- 1 -ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil}carbonil} glicina;

30 N- [(3- {[4-(1 ,3-Benzoxazol-2-yl)fenil]metil} - 1 -cyclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil]glicina;

N-([3-[2-(4-Bifenilil)-2-oxoetil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil)glicina;

N- [(1 ,3-Bis {[4-(1 , 1 -dimetiletil)fenil]metil} -6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil]glicina;

35 N-([1-Ciclohexila-6-hidroxi-3-(4-metilciclohexil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonil} glicina;

N-([1-Ciclohexila-3-[4-(1,1-dimetiletil)ciclohexila]-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1,2,3,4- tetrahi-

dro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;

N-[(1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-5-
ni)carbonil}glicina; pirimidi-

5 N-({ 1 -Ciclohexil-3-[4-(1,1-dimetiletila)fenil]-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1,2,3,4- tetrahi-
dro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;

N { [1 -Ciclohexil-3-(ciclohexilmetil)-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1,2,3,4-tetrahidro-5- piri-
midinil}carbonil} glicina;

N-[(3-Cicloheptil- 1 -ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi-
nil)carbonil}glicina;

10 N-[(3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-triciclo[3.3.1.1<3>'<7>]dec-1-ila-1,2,3,4-
tetrahidro-5- pirimidinila)carbonil}glicina;

N-({[1-[1[Lambda],2[Lambda],45]-Biciclo[2.2.1]hept-2-yl]-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-
dioxo-1,2,3,4- tetrahidro-S-pirimidinilcarbonila}glicina;

15 N- {[1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(3-metilciclohexila)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- piri-
dinil}carbonil} glicina;

Nu)-[(3-Ciclohexila- 1 -ciclopropila-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi-
nil)carbonila}glicina;

N-[(1-Ciclobutil-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi-
nil)carbonil}glicina;

20 N- [(3-Ciclohexil- 1 -ciclopentil-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi-
nil)carbonil}glicina;

N- {[6-Hidroxi- 1,3-bis(3-metilbutil)-2,4-dioxo- 1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbo-
nil} glicinea

25 N- [(6-Hidroxi- 1,3-bis { [2-(metiloxi)fenil]metil} -2,4-dioxo- 1,2,3,4-tetrahidro-5- pi-
rimidinil)carbonil}glicina;

N-({[1,3-Bis[(2-clorofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi-
nil}carbonil}glicina;

N- [(1,3-Dihexil-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil}glicina;

30 N-([1-Ciclohexila-6-hidroxi-3-(2-metilciclohexila)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- piri-
midinila]carbonila} glicina;

[Nu)-{[1-Ciclohexila-6-hidroxi-3-(2-naftaelenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi-
nilcarbonila} glicina;

N-[(1-Ciclohexila-3-hexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarboni-
la} glicina;

35 N-[(1,3-Dicicloheptila-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonila} gli-
cina;

N- [(1,3-Diciclopentila-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonila}

glicina ;

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

4-[5- { [(Carboximetila)amino]carbonila} -3-ciclohexila-4-hidroxi -2,6-dioxo-3,6-dihidro- 1 (2H)-pirimidinil]ciclohexano acido carboxilico;

N-[[1-Ciclohexila-3-(4-etilciclohexila)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil]carbonil} glicina;

N { [3-Ciclohexila-5-({[2-(etiloxi)-2-oxoetil]amino}carbonila)-4-hidroxi-2,6-dioxo-3,6-dihidro-1(2H) pirimidinil]ciclohexano ácido carboxylic;

10 N-[[1-Ciclohexila-6-hidroxi-3-(1-metilciclohexila)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonil} glicina ;

3-[5- {[(Carboximetil)amino]carbonila}-3-ciclohexila-4-hidroxi-2,6-dioxo-3,6-dihidro- 1 (2[Eta])-pirimidinil]ciclohexano acido carboxilico ;

15 N-[[1-Ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(2-oxo-2-feniletil)-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinila]carbonila} glicina;

N-[(1-Ciclohexila-6-hidroxi-3-{2-[4-(metiloxi)fenil]-2-oxoetila}-2,4-dioxo-1,2,3,4- tetrahidro-5- pirimidinilcarbonil} glicina ;

N-({1-Ciclohexila-6-hidroxi-3-[2-(4-metilfenil)-2-oxoetil]-2,4-dioxo-1,2,3,4- tetrahidro-5- pirimidinilcarbonil} glicina ;

20 N-[[1-Ciclohexil-3-(3,3-dimetil-2-oxobutila)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinilcarbonil} glicina ;

N-({1-Ciclohexila-3-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetila]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinila} carbonila)glicina;

25 N-({3-[2-(4-Cianofenil)-2-oxoetil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinilcarbonil} glicina ;

N-({3-[2-(1-Benzofurano-2-yl)-2-oxoetila]-1-ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1,2,3,4- tetrahidro-5- pirimidinilcarbonil} glicina ;

N- {1-Ciclohexilal-[omicron]-hidroxi- 1 -(11-naftalenila)-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonil} glicina ;

30 N- { [3-Ciclohexila- 1 -(4,4-dimetilciclohexila)-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonil} glicina ;

N-({1-Ciclohexila-3-[(2,3-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1,2,3,4- tetrahidro-5-pirimidinilcarbonila} glicina ;

35 Etil N- [(1 ,3-diciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinila)carbonotioila]glicinato;

N-[(13-Diciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinila)carbonotioila]glycine;

N-[5- {{{Carboximetil}amino}carbonil}] -3-ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1 (2H)-pirimidinil]acido hexanoico;

6-[5- {{{Carboximetil}amino}carbonotioila} -3-ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4- dihidro- 1 (2H)-pyrimidinyl]acido hexanoico;

5 N-({1-Ciclohexila-3-[(3,4-diclorofenilal)metila]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4- tetrahidro-5- pirimidinilcarbonilal} glicina ;

N- [(1 -Ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonilal} glicina ;

10 N-({3-Ciclohexila-6-hidroxi-lalfa]-4-(metiloxi)ciclohexila]-2,4-dioxo- 1,2,3,4- tetrahi dro-5-pirimidinil}carbonila)glicina;

N-({ 1 -[1 , 1 '-Bi(ciclohexila)-4-yl]-3-ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4- tetrahidro-5- pirimidinila}carbonila)glicina;

N- {[6-[Eta]idroxi-2,4-dioxo- 1 ,3-bis(l -propilbutil)- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinil- carbonilal} glicina ;

15 N-({3-(2-Ciclopropiletil)-6-hidroxi- 1 -[3-(metiloxi)fenil]-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4- tetrahidro-5- pirimidinilcarbonilal} glicina ;

N-[[3-Ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-l-(4-fenilciclohexil)-l,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonilal} glicina ;

20 N-({1clohexila-3-[(3,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-l,2,3,4- tetrahidro-5- pi rimidinilcarbonila} glicina

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

N- {[3-(2-Ciclopropiletil)-6-hidroxi- 1 -(3-nitrofenil)-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pi rimidinilcarbonila} glicina ;

25 N-({3-(2-Ciclopropiletil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-l-[4-(2-tienil)fenil]-l,2,3,4- tetrahidro-5- pi rimidinilcarbonila} glicina ;

N-[[l,3-Bis(l-etilpropil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-l,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonila} glicina ;

[Nu]-[(6-Hidroxi-2,4-dioxo-l,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonila} glicina ;

30 N- [(1 -Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3- { [4-(trifluorometil)fenil]metil} - 1 ,2,3,4- te trahidro-5- pirimidinilcarbonila} glicina ;

N- [(1 ,3-Dibutil-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonila} glicina;

N-[[l,3-Bis(2-ciclopropiletila)-6-hidroxi-2,4-dioxo-l,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbo nila} glicina ;

35 N- {[6-Hidroxi- 1 ,3-bis(2-metilpropil)-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcar bonila} glicina ;

N-({3-(2-Ciclopropiletil)-6-hidroxi- 1 -[3-(5-metil- 1 ,2,4-oxadiazol-3-ila)fenil]-2,4- dio-

xo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonila} glicina

N-({3-(2-Ciclopropiletil)-6-hidroxi- 1 -[4-(2 -metil- 1 ,3-tiazol-4-ila)fenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonila} glicina ;

N- { [3-Ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 -(4-piperidinila)- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- piri-
5 midinil]carbonilal} glicina;

N-({3-(2-Ciclopropiletil)- 1 -[4-(2-furanilal)fenila]-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4- tetra-
hidro-5- pirimidinilcarbonila} glicina ;

N- {[1 ,3-Bis(l , 1 -dimetilpropila)-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidi-
nilcarbonila} glicina ;

10 N- {[3-Ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 -(3-piperidinila)- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5- piri-
dinilcarbonila} glicina;

N-{{3-Ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-l-(l-[[fenilmetil]oxi]carbonila)-3- piperidinila)- 1
,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonila} glicina ;

N-{{1-(1-Acetil-3-piperidinila)-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-l,2,3,4-tetrahidro-5- pi-
15 rimidinilcarbonila} glicina ;

N-[(1-Ciclohexila-3- {[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil-6-hidroxi-2,4-dioxo- l,2,3,4-
tetrahidro-5-pirimidinila)carbonila]glicina;

N-({3-[(2-Bromofenila)metila]-l-ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo-l,2,3,4-tetrahidro-5- pi-
rimidinilcarbonila} glicina ;

20 N-({1-Ciclohexila-3-[(2,6-diclorofenilnila)metila]-6-hidroxi-2,4-dioxo-l,2,3,4- tetrahi-
dro-5- pirimidinilcarbonila} glicina

N-[(3-{[2-Bromo-5-(metiloxi)fenil]metil}-l-ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo- l,2,3,4-
tetrahidro-5- pirimidinilcarbonila} glicina ;

N-[(3-{[2,4-Bis(trifluorometilal)fenil]metil}-l-ciclohexila-6-hidroxi-2,4-dioxo- l,2,3,4-
25 tetrahidro-5- pirimidinilcarbonila} glicina ;

N-({3-[(2-Bromo-5-fluorofenil)metila]- 1 -ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4- te-
trahidro-5- pirimidinilcarbonila} glicina ;

N- [(3 - { [2-Bromo-4-(1 , 1 -dimetiletil)fenil]metil} - 1 -ciclohexil-6-hidroxi-2,4- dioxo-
1 ,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbonila} glicina ;

30 N-({1-Ciclohexila-6-hidroxi-3-[(2-metilfepfenil)metil]-2,4-dioxo-l,2,3,4-tetrahidro-5- pi-
rimidinilcarbonila} glicina ;

N- { [1 -Ciclohexila-3-(1 , 1 -dimetilpropila)-6-hidroxi-2,4-dioxo- 1 ,2,3,4-tetrahidro-5-
pirimidinilcarbonila} glicina ; e

35 N-{{1,3-Bis(2,6-diclorofenil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-l,2,3,4-tetrahidro-5- pirimidinilcarbo-
nila} glicina; e/ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

7. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um
composto conforme descrito na reivindicação 1 e um ou mais veículos, diluentes e excipien-

tes farmacêuticamente aceitáveis.

8. Processo de tratamento de anemia em um mamífero na necessidade do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto conforme descrito na reivindicação 1.

5 9. Processo, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o mamífero é um ser humano.

10. Processo de inibir a hidroxilase prolina HIF em um mamífero na necessidade do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto conforme descrito na reivindicação 1.

10 11. Processo, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o mamífero é um ser humano.

12. Processo de tratamento da isquemia em um mamífero em necessitando do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao referido ser de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto conforme descrito na reivindicação 1.

15 13. Processo, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o mamífero é um ser humano.

14. Processo de tratamento de um infarto do miocárdio em um mamífero em necessitando do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao referido ser, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto conforme descrito na reivindicação 1.

15. Processo, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o mamífero é um ser humano.

16. Processo de tratamento de doenças no sistema hematopoiético, em um mamífero em necessitando do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao referido ser, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de:

a) um composto conforme descrito na reivindicação 1 ; e

b) EPO ou um derivado do mesmo.

17. Processo para preparar uma composição farmacêutica contendo diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável e uma quantidade de um composto conforme descrito na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende associar o composto conforme descrito na reivindicação 1 com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

18. Processo para preparo de um composto de acordo com a fórmula (I) em que:

R<1> and R<4> são cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, -NR<5>R<6>, Ci.Cicloalquila, C2-Ci0alquenila, C2-Ci0alquinila, C3-C8cicloalquila, C3-C8cicloalquilal-Ci_Ci0alquila, C5-Cgcicloalquenila, C5-C8cicloalquenila-Ci_Calquila, C3-C8heterocicloalquila, C3-C8heterocicloalquila- Ci_Ci0alquila, arila, arila-

Ci_CiOalquia, heteroarila e heteroarila-Ci_CiOalquia; R<2> é -NR<7>R<8> ou -OR<9>;
 R<3> é H ou Ci_C4alquilal; onde R<5> e R<6> são cada um independentemente seleciona-
 do do grupo consistindo de hidrogenio, Ci-Cioalquia, C3-C8cicloalquia, C3-C8cicloalquia-
 Ci_CiOalquia, C3-C8heterocicloalquia, C3-C8heterocicloalquia-Ci_Cioalquia, arila, arila-
 5 Ci_Cioalquia, heteroarila, heteroarila- Ci.Cioalquia, -CO(CrC4alquia), -CO(C3-
 C6cicloalquia), -CO(C3-C6heterocicloalquia), -CO(arila), -CO(heteroarila) e -SO2(CrC4alkyl),
 ou, quando R<5> e R<6> são anexados ao mesmo nitrogênio, R<5> e R<6> retirados juntos
 com o nitrogênio ao qual eles são anexados para forma um anel 5- ou 6 ou 7- membrado
 saturado opcionalmente contendo um ou outro heteroatomo selecionado de oxigênio, nitro-
 10 gênio ou enxofre, R<7> e R<8> são cada um independentemente selecionado do grupo
 consistindo de hidrogênio, Ci_Cioalquia, C2-C10 alquenila, C2-Cicloalquenila, C3-
 C8cicloalquia, C3-C8heterocicloalquia, arila e heteroarila, e R<9> é H ou um cation, ou
 Ci_Cioalquia que é insubstituída o substituída com um mais substituintes independentemen-
 te selecionados do grupo consistindo de C3-C6cicloalquia, heterocicloalquia, arila e hetero-
 15 arila; X é O ou S; e Y é O ou S; onde qualquer carbono ou heterocarbono de R<1>, R<2>,
 R<3>, R<4>, R<5>, R<6>, R<7>, R<8>, R<9> é insubstituído ou é substituído com um ou
 mais substituintes independentemente selecionados de Ci-C[beta]alquia, Ci-C6haloalquia,
 halogenio, -OR<10>, -NR<5>R<6>, oxo, ciano, nitro, -C(O)R<10>, -C(O)OR<10>, -SR<10>,
 -S(O)R<10>, -S(O)2R<10>, -NR<5>R<6>, -CONR<5>R<6>, -N(R<5>)C(O)R<10>, -
 20 N(R<5>)C(O)OR<10>, -OC(O)NR<5>R<6>, -N(R<5>)C(O)NR<5>R<6>, -SO2NR<5>R<6>, -
 N(R<5>)SO2R<10>, C2-Ci0alquenila, C2-Ci0alquinila, C3-C6cicloalquia, C3-
 C6heterocicloalquia, arila, Ci-C6alquil-arila, heteroarila e Ci -C6alquia- heteroarila, em que
 R<5> e R<6> são os mesmos conforme definidos acima e R<10> é selecionado de hidrogê-
 nio, Ci_CiOalquia, C2_Ci0alquenila, C2_Ci0alquinila, -CO(Ci-C4alquia), -CO(arila), -
 25 CO(heteroarila), -CO(C3-C6cicloalquia), -CO(C3-C6heterocicloalquia), -SO2(C1- C4alquia),
 C3-C8cicloalquia, C3-C8heterocicloalquia, C6-Ci4arila, arila-Ci_CiOalquia, heteroarila e
 heteroarila-Ci_Cioalquilal; **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende tratar um com-
 posto de formula A:

em que R<1> e R<4> são como os mesmos daqueles grupos na formula (I), com
 30 glicina e uma base apropriada em um solvente apropriado sob condições termais conven-
 cionais ou irradiação de microondas, paa formar o composto de formula (I)

19. Processo para preparo de um composto de formula (I) em que:

R<1> e R<4> são cada um independentemente selecionado do grupo consistindo
 de hidrogênio, -NR<5>R<6>, Ci_CiOalquilal, C2-Ci0alquenila, C2-Ci0alquinila, C3-
 35 C8ciycloalquia, C3-C8cicloalquia-Ci_CiOalquia, C5-C8cicloalquenila, C5-C8cicloalquenila-
 Ci_Cioalquia, C3-C8heterocicloalquia, C3-C8heterocicloalquia- Ci_Cioalquia, arila, arila-
 Ci_Cioalquia, heteroarila e heteroarila-Ci_Cioalquia; R<2> é -NR<7>R<8> ou -OR<9>;

R<3> é H ou Ci_C4alquila; onde R<5> e R<6> são cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de, CrC10alquila, C3-C8cicloalquila, Q1Qcicloalquila-CiAalquila, C3-C8heterocicloalquila, C3-C8heterocicloalquila-Ci_Cioalquila, arila, arila-Ci_Cioalquila, heteroarila, heteroarila-d.alquila, -CO(CrC4alquila), -CO(C3-C6cicloalquila), -CO(C3-C6heterocicloalquila), -CO(arila), -CO(heteroarila) e -S[theta]2(CrC4alquila), ou. quando R<5> e R<6> são anexados ao mesmo nitrogênio, R<5> e R<6> retirados juntos com o nitrogênio para o qual eles estão anexados formam um anel de 5- or 6- or 7- membros saturados opcionalmente contendo um ou outro hetero átomo selecionados de oxigênio, nitrogênio e enxofre, R<7> e R<8> são cada um independentemente selecionado do grupo, consistindo de hidrogênio, Ci_Cioalquil C2-Ci0 alquenil C2-Ci0alquinil C3-C8cicloalquil, C3-C8heterocicloalquil, arila e heteroarila, e R<9> é H ou um cation, ou Ci_Cioalquila que é insubstituída ou substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de Cs-C[beta]cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroarila; X é O ou S; e Y é O ou S; onde qualquer carbono ou heteroátomo de R<1>, R<2>, R<3>, R<4>, R<5>, R<6>, R<7>, R<8>, R<9> é insubstituído ou é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de Ci-C6alquil, CrC6haloalquil, halogenio, -OR<10>, -NR<5>R<6>, oxo, ciano, nitro, -C(O)R<10>, -C(O)OR<10>, -SR<10>, -S(O)R<10>, -S(O)2R<10>, -NR<5>R<6>, -CONR<5>R<6>, -N(R<5>)C(O)R<10>, -N(R<5>)C(O)OR<10>, -OC(O)NR<5>R<6>, -N(R<5>)C(O)NR<5>R<6>, -SO2NR<5>R<6>, -N(R<5>)SO2R<10>, C2-C10alquenil, C2-Cioalquinil, Cs-C[beta]cicloalquil, Cs-C[beta]heterocicloalquil, aril, Ci-C[beta]alquil-aril, heteroaril e Ci -C[beta]alquil- heteroarila, em que R<5> e R<6> são os mesmos como definidos acima e R<10> é selecionado de hidrogênio Ci_Cioalquil, C2_Cicloalquenil, C2_Cioalquinil, -C0(Ci-C4alquil), -CO(aril), -CO(heteroaril), -CO(C3-C6cicloalquil), -CO(C3-C6heterocicloalquil), -SO2(Cr C4alquil), C3-Cicloalquila, C3-Cheterocicloalquil, C[beta]-Caril, aril-Ci_Cicloalquil, heteroaril e heteroaril-Ci_Cioalquil;

CARACTERIZADO pelo fato de que compreende tratar um composto de fórmula B:

em que R<1> e R<4> são os mesmos como para aqueles grupos na fórmula (I), com um alcalil, em solvente apropriado a uma temperatura adequada para formar o composto de fórmula (I).

RESUMO**"INIBIDORES PROLILAS HIDROXILASE"**

A invenção aqui descrita refere-se a determinadas derivados de glicina pirimidinotriônica N-substituída de fórmula I, I as quais são antagonistas de hidroxilases prolil HIF e
5 são úteis para tratamento de doenças que se beneficiam da inibição destas enzimas, sendo a anemia um exemplo.