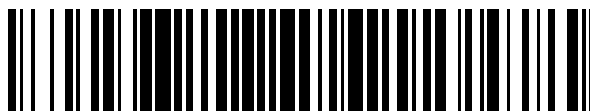


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 266**

51 Int. Cl.:
C07D 473/22 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
C07D 473/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07748015 .0**
96 Fecha de presentación: **12.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2010535**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.01.2009**

54 Título: **Derivados de tioxantina y su uso como inhibidores de la MPO**

30 Prioridad:
13.04.2006 US 791667 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.10.2012

73 Titular/es:
ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:
TIDÉN, ANNA-KARIN y
VIKLUND, JENNY

74 Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, Isabel

ES 2 389 266 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tioxantina y su uso como inhibidores de la MPO.

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con nuevos derivados de tioxantina, los procesos para su preparación, las composiciones que los contienen y su uso en terapia.

Antecedentes de la invención

10 La mieloperoxidasa (MPO) es una enzima que contiene hemo que se encuentra predominantemente en leucocitos polimorfonucleares (PMN). La MPO es un miembro de una familia de proteínas diversas de las peroxidases de mamíferos que también incluye peroxidasa eosinofílica, peroxidasa tiroide, peroxidasa salivar, lactoperoxidasa, sintasa prostaglandina H, y otras. La enzima madura es un dímero de mitades idénticas. Cada media molécula contiene un hemo covalentemente unido que exhibe propiedades espectrales inusuales responsables del color verde característico de la MPO. La división del puente de disulfuro que une las dos mitades de la MPO produce la hemi-enzima que exhibe propiedades espectrales y catalíticas indistinguibles de aquellas de la enzima intacta. La enzima usa peróxido de hidrógeno para oxidar el cloruro a ácido hipocloroso. Otros haluros y seudohaluros (como el tiocianato) son también sustratos fisiológicos para la MPO.

20 Los PMN son de particular importancia para combatir las infecciones. Estas células contienen MPO, con acción microbicida bien documentada. Los PMN no actúan específicamente por fagocitosis para inundar los microorganismos, incorporarlos en vacuolas, llamadas fagosomas, que se funden con los gránulos que contienen mieloperoxidasa para formar fagolisosomas. En los fagolisosomas la actividad enzimática de la mieloperoxidasa conduce a la formación de ácido hipocloroso, un compuesto bactericida potente. El ácido hipocloroso se oxida en sí mismo, y reacciona más ávidamente con tioles y tioéteres, pero también convierte las aminas en cloraminas, y amino ácidos aromáticos clorados. Los macrófagos son grandes células fagocíticas las que, como los PMN, son capaces de fagocitar microorganismos. Los macrófagos pueden generar peróxido de hidrógeno y con la activación también producen mieloperoxidasa. La MPO y el peróxido de hidrógeno también pueden ser liberados al exterior de las células donde la reacción con cloruro puede inducir daños al tejido adyacente.

30 La vinculación de la actividad mieloperoxidasa a la enfermedad ha sido implicada en enfermedades neurológicas con una respuesta neuroinflamatoria incluyendo la esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y apoplejía así como otras enfermedades o condiciones inflamatorias como el asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis cística, aterosclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, paro cardíaco, enfermedad inflamatoria del intestino, daño glomerular renal y artritis reumatoide. También ha sido sugerido que el cáncer de pulmón está asociado con altos niveles de MPO.

Esclerosis múltiple (MS)

35 Las células MPO positivas están inmensamente presentes en la circulación y en el tejido experimentando la inflamación. Más específicamente la MPO que contiene macrófagos y microglia ha sido documentada en el CNS durante la enfermedad; esclerosis múltiple (Nagra RM, y otros. *Journal of Neuroimmunology* 1997; 78(1-2):97-107), enfermedad de Parkinson (Choi D-K. y otros. *J. Neurosci.* 2005; 25(28):6594-600) y la enfermedad de Alzheimer (Green PS. y otros. *Journal of Neurochemistry.* 2004; 90(3):724-33). Se supone que algunos aspectos de una inflamación en marcha crónica resultan en una destrucción abrumadora donde los agentes de las reacciones MPO tienen un papel importante.

40 La enzima es liberada tanto extracelularmente así como en fagolisosomas en los neutrófilos (Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. *Blood* 1998; 92(9): 3007-17). Un prerrequisito para la actividad de la MPO es la presencia de peróxido de hidrógeno, generado por la oxidasa NADPH y una dismutación superóxido posterior. La enzima oxidada es capaz de usar una plétora de diferentes sustratos de los cuales el cloruro es el más reconocido. A partir de esta reacción el oxidante no-radical fuerte – ácido hipocloroso (HOCl) – es formado. El HOCl oxida el azufre que contiene amino ácidos como cisteína y metionina muy eficientemente (Peskin AV, Winterbourn CC. *Free Radical Biology and Medicine* 2001; 30(5): 572-9). También forma cloraminas con grupos amino, tanto en proteínas como en otras biomoléculas (Peskin AV. y otros. *Free Radical Biology and Medicine* 2004; 37(10):1622-30). Este clorina los fenoles (como la tirosina) (Hazen SL. y otros. *Mass Free Radical Biology and Medicine* 1997; 23(6): 909-16) y los enlaces no saturados en los lípidos (Albert CJ. y otros. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(26): 23733-41), oxida los centros de hierro (Rosen H, Klebanoff SJ. *Journal of Biological Chemistry* 1982; 257(22): 13731-354) y reticula las proteínas (Fu X, Mueller DM, Heinecke JW. *Biochemistry* 2002; 41(4): 1293-301).

55 Cascadas proteolíticas participan tanto en la infiltración celular a través del BBB así como la destrucción del BBB, mielina y células nerviosas (Cuzner ML, Opdenakker G. *Journal of Neuroimmunology* 1999; 94(1-2): 1-14; Yong VW. y otros. *Nature Reviews Neuroscience* 2001; 2(7):5 02-11). La activación de las metaloproteinasas de matriz (MMP) puede ser realizada a través de la acción de las proteasas aguas arriba en una cascada así como a través de la oxidación de un puente de disulfuro Fu X. y otros. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(44): 41279-87; Gu Z. y otros. *Science* 2002; 297(5584): 1186-90). Esta oxidación puede ser una nitrosilación o una oxidación mediada por HOCl. Ambas reacciones pueden ser una consecuencia de la actividad de la MPO. Varios reportes han sugerido un papel para MMP en general y

MMP-9 en particular influenciando la infiltración celular así como daño al tejido (desmielinización y rompimiento de BBB), ambas en MS y EAE (para revisión ver Yong VW. y otros, *supra*). La importancia de estos tipos específicos de mecanismos en MS viene de los estudios donde la actividad y presencia incrementada de las proteasas han sido identificadas en el tejido cerebral MS y CSF. La información de soporte ha sido generada mediante estudios de EAE con ratones deficientes en alguna de las proteasas implicadas en participar en la patología MS, o mediante el uso de aproximaciones farmacológicas.

Se supone que la desmielinización sea dependiente de las células T citotóxicas y de los productos tóxicos generados por los fagocitos activados (Lassmann H. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74(6): 695–7). La pérdida axonal es así influenciada por las proteasas y los productos intermedios de oxígeno y nitrógeno reactivos. Cuando la MPO está presente ésta obviamente tendrá la capacidad de activar las proteasas (directamente así como a través de la desinhibición influenciando los inhibidores de proteasa) y generar especies reactivas.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD)

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) es un estado de enfermedad caracterizado por limitación del flujo de aire que no es completamente reversible. La limitación del flujo de aire es usualmente progresiva y asociada con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a las partículas o gases nocivos. La COPD es un importante problema de salud pública. Es la cuarta causa que conduce a la morbilidad y mortalidad crónica en los Estados Unidos y se proyecta que ocupe la quinta en el 2020 como una carga mundial de enfermedad. En el Reino Unido la prevalencia de la COPD es 1.7% en hombres y 1.4% en mujeres. La COPD atraviesa un rango de severidad desde ligera a muy severa, con el costo de tratamiento elevándose rápidamente a medida que aumenta la severidad.

Los niveles de la MPO en el esputo y BAL son mucho mayores en pacientes con COPD que en los controles no fumadores, normales (Keatings V.M., Barnes P.J. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:449–453; Pesci, A. y otros. Eur Respir J 1998; 12:380–386). Los niveles de la MPO son elevados adicionalmente durante las exacerbaciones de la enfermedad (Fiorini G. y otros. Biomedicine & Pharmacotherapy 2000; 54:274–278; Crooks S.W. y otros. European Respiratory Journal. 15(2): 274–80, 2000). El papel de la MPO es igualmente más importante en las exacerbaciones de la COPD (Sharon S.D. y otros. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 349–355).

En adición a la capacidad destructiva de la MPO existe un fuerte vínculo clínico con la enfermedad vascular (Baldus S. y otros. Circulation 2003;108: 1440–5). Los polimorfismos de la MPO disfuncionales están asociados con un riesgo reducido de la mortalidad a partir de la enfermedad de la arteria coronaria (Nikpoor B. y otros. Am Heart J 2001; 142: 336), y pacientes con altos niveles séricos de la MPO tienen un riesgo incrementado del síndrome coronario agudo. Los efectos de la MPO en la enfermedad vascular pueden extenderse a la COPD, ya que existe fuerte evidencia de que la vasculatura pulmonar es uno de los sitios más tempranamente involucrados en el pulmón de los fumadores. Impresionantes cambios en lo íntimo de las arterias pulmonares han sido descritos los que muestran una relación de dosis con los fumadores (Hale K.A., Niewoehner D.E., Cosio M.G. Am Rev Resp Dis 1980;122: 273–8).

La función fisiológica de la MPO está asociada con la defensa innata del huésped. Este papel, sin embargo, no es crítico ya que la mayoría de los casos de pacientes deficientes en MPO tienen relativamente síntomas benignos (Parry M.F. y otros. Ann Int Med. 1981; 95: 293–301, Yang, K.D., Hill, H.R. Pediatr Infect Dis J. 2001; 20: 889–900). En resumen, existe considerable evidencia de que elevados niveles de la MPO en COPD puede contribuir a la enfermedad por medio de varios mecanismos. Un inhibidor selectivo de MPO podría por lo tanto esperarse que aliviara ambos aspectos inflamatorios agudo y crónico de la COPD y pueda reducir el desarrollo del enfisema.

Aterosclerosis

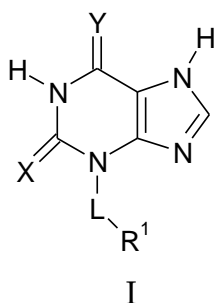
Un inhibidor de la MPO deberá reducir la carga aterosclerótica y/o la vulnerabilidad de las lesiones ateroscleróticas existentes y por lo tanto disminuye el riesgo de infarto del miocardio agudo, angina inestable o apoplejía, y reduce el daño de isquemia/reperfusión durante el síndrome coronario agudo y los eventos cerebrovasculares isquémicos. Varias líneas de datos soportan un papel para la MPO en la aterosclerosis. La MPO se expresa en las regiones hombro y el núcleo necrótico de las lesiones ateroscleróticas humanas y la enzima activa ha sido aislada a partir de especímenes de autopsia de lesiones humanas (Daugherty, A. y otros. (1994) J Clin Invest 94(1): 437–44). En las lesiones erosionadas y quebradas humanas, comparadas con las vetas grasas, un número incrementado de MPO que expresan macrófagos ha sido mostrado, sugiriendo un papel particular para la MPO en los síndromes coronarios agudos (Sugiyama, S. y otros. (2001) Am J Patol 158(3): 879–91). Pacientes con enfermedad de la arteria coronaria establecida tienen niveles de MPO en el plasma y leucocito mayores que los controles saludables (Zhang, R. y otros. (2001) Jama 286(17): 2136–42). Además, en dos grandes estudios prospectivos los niveles de MPO en el plasma predijeron el riesgo de futuros eventos coronarios o revascularización (Baldus, S. y otros. (2003) Circulation 108(12): 1440–5; Brennan, M. y otros. (2003) N Engl J Med 349(17): 1595–604). La deficiencia de la MPO total en humanos tiene una prevalencia de 1 en 2000–4000 individuos. Estos individuos parecen principalmente saludables pero unos cuantos casos de infección por *Candida* severa han sido reportados. De manera interesante, los humanos deficientes en MPO son menos afectados por la enfermedad cardiovascular que los controles con niveles de MPO normal (Kutter, D. y otros. (2000) Acta Haematol 104(1)). Un polimorfismo en el promotor de la MPO afecta la expresión conduciendo a expresiones altas o bajas de la MPO en los individuos. En tres estudios diferentes el genotipo de alta expresión ha sido asociado con un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular (Nikpoor, B. y otros. (2001) Am Heart J 142(2): 336–9; Makela, R.,

P. J. Karhunen, y otros. (2003) *Lab Invest* 83(7): 919–25; Asselbergs, F. W., y otros. (2004) *Am J Med* 116(6): 429–30). La información acumulada durante los últimos diez años indica que las acciones proaterogénicas de la MPO incluyen la oxidación de lipoproteínas, inducción de disfunción endotelial a través del consumo de óxido nítrico y desestabilización de las lesiones ateroscleróticas mediante la activación de proteasas (Nicholls, S. J. y S. L. Hazen (2005) *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25(6): 1102–11). Recientemente, varios estudios se han enfocado en las modificaciones nitro y clorotirosina de las lipoproteínas LDL y HDL. Ya que las modificaciones de la clorotirosina in vivo solamente pueden ser generadas por ácido hipocloroso producido por la MPO estas modificaciones son consideradas como marcadores específicos de la actividad de la MPO (Hazen, S. L. y J. W. Heinecke (1997) *J Clin Invest* 99(9): 2075–81). Las partículas de LDL expuestas a la MPO in vitro se convierten en agregados, conduciendo a la absorción facilitada a través de los receptores depuradores de macrófagos y la formación de células esponjosas (Hazell, L. J. y R. Stocker (1993) *Biochem J* 290 (Pt 1): 165–72). La modificación de clorotirosina de apoA1, la principal apolipoproteína del colesterol HDL, resulta en una función aceptora de colesterol deteriorada (Bergt, C., S. y otros. (2004) *Proc Natl Acad Sci U S A*; Zheng, L. y otros. (2004) *J Clin Invest* 114(4): 529–41). Estudios sistemáticos de estos mecanismos han mostrado que la MPO se une a y viaja con la apoA1 en el plasma. Además, la MPO específicamente se dirige a aquellos residuos de tirosina de la apoA1 que físicamente interactúan con el transportador del casete ABCA1 del macrófago durante el eflujo de colesterol desde el macrófago (Bergt, C. y otros. (2004) *J Biol Chem* 279(9): 7856–66; Shao, B. y otros. (2005) *J Biol Chem* 280(7): 5983–93; Zheng y otros. (2005) *J Biol Chem* 280(1): 38–47). De esta forma, la MPO parece tener un papel agravante dual en las lesiones ateroscleróticas, es decir aumentando la acumulación de lípido a través de la agregación de partículas de LDL y disminuyendo el transporte de colesterol inverso a través del ataque en la proteína apoA1 de HDL.

La presente invención divulga nuevas tioxantinas que sorprendentemente exhiben propiedades útiles como inhibidores de la enzima MPO. Además, los nuevos compuestos de la presente invención exhiben uno o más de uno de lo siguiente: (i) selectividad mejorada hacia TPO; (ii) actividad inhibitoria inesperadamente alta hacia la MPO; (iii) permeabilidad cerebral mejorada; (iv) solubilidad mejorada y/o (v) vida media mejorada; cuando se compara con las tioxantinas conocidas. Tales tioxantinas son divulgadas en por ejemplo WO 03/089430 y WO 05/037835.

Divulgación de la presente invención

La presente invención se relaciona con un compuesto de Fórmula (I)



donde

al menos uno de X e Y representa S, y el otro representa O o S;

L representa $(R^{12})_p-Q-(CR^{13}R^{14})_r$; donde $(R^{12})_p$ y $(CR^{13}R^{14})_r$, cada uno opcionalmente contienen uno o dos enlaces dobles o triples;

donde Q es O, $S(O)_n$, NR^6 , $NR^6C(O)$, $C(O)NR^6$, o un enlace;

donde R^{12} es seleccionado de C1 a 6 alquil o C1 a 6 alcoxi, dicho C1 a 6 alquil o dicho C1 a 6 alcoxi es opcionalmente sustituido con OH, halógeno, CF_3 , CHF_2 , CFH_2 , CN, NR^4R^5 , fenoxi o aril; y donde dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi; y donde dicho fenoxi opcionalmente incorpora un carbonil adyacente al oxígeno; y donde dicho C1 a 6 alcoxi opcionalmente incorpora un carbonil adyacente al oxígeno;

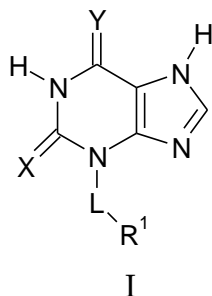
donde R^{13} y R^{14} son independientemente seleccionados de hidrógeno, OH, halógeno, CF_3 , CHF_2 , CFH_2 , CN, NR^4R^5 , C1 a 6 alquil, fenoxi y C1 a 6 alcoxi; donde dicho fenoxi o C1 a 6 alcoxi opcionalmente incorpora un carbonil adyacente al oxígeno; y donde dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi;

donde p representa un número entero 0, 1, 2, 3 ó 4 y r representa un número entero 0, 1, 2, 3 ó 4; y donde $1 \leq p+r \leq 7$;

R^1 representa un sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S; donde dicho sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos es opcionalmente fusionado con uno o dos anillo(s) saturado(s) o parcialmente saturado(s) de 5 ó 6 miembros que contiene(n) uno o más átomos seleccionados de C, N, O y S, donde dicho sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos solo o cuando está fusionado con uno o dos anillo(s) saturado(s) o parcialmente saturado(s) de 5 ó 6 miembros es opcionalmente

- 5 sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CHF_2 , CH_2F , CF_3 , $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$, $\text{SO}_{(n)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$, NR^4R^5 , OH, C1 a 7 alquil, C1 a 7 alcoxi, fenoxi, aril, CN, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$, $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, un anillo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O o S, y un sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O; y donde dicho C1 a 7 alcoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alcoxi o aril; y donde dicho C1 a 7 alcoxi o dicho fenoxi está opcionalmente incorporando un carbonil adyacente al oxígeno; y donde dicho C1 a 7 alquil es opcionalmente sustituido con hidroxilo o C1 a 6 alcoxi; y donde dicho C1 a 7 alquil está opcionalmente incorporando un carbonil en cualquier posición en el C1 a 7 alquil; y donde dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi;
- 10 en cada aparición, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 y R^{10} son independientemente seleccionados de hidrógeno, C1 a 6 alquil, C1 a 6 alcoxi, aril y fenoxi; dicho C1 a 6 alcoxi o fenoxi está opcionalmente incorporando un carbonil adyacente al oxígeno; y dicho C1 a 6 alquil es opcionalmente sustituido con halógeno, C1 a 6 alcoxi, CHO, C2 a 6 alcanoil, OH, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ o $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$; y dicho aril o dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi;
- 15 o los grupos NR^2R^3 , NR^4R^5 y NR^9R^{10} cada uno independientemente representa un anillo azacíclico saturado de 5 a 7 miembros opcionalmente incorporando un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR^{11} , dicho anillo estando opcionalmente adicionalmente sustituido con halógeno, C1 a 6 alcoxi, CHO, C2 a 6 alcanoil, OH, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ o $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$;
- 20 en cada aparición R^7 , R^8 y R^{11} independientemente representan hidrógeno o C1 a 6 alquil, o el grupo NR^7R^8 representa un anillo azacíclico saturado de 5 a 7 miembros opcionalmente incorporando un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR^{11} ;
- n representa un número entero 0, 1 ó 2;
- con la condición de que para R^1 tienil o furil es excluido;
- y con la condición de que cuando Q es O, $\text{S}(\text{O})_n$, NR^6 , $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})$ o $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6$, entonces p es mayor o igual a 1;
- como una sal, solvato o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 Un aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I)



- donde
- al menos uno de X e Y representa S, y el otro representa O o S;
- 30 L representa $(\text{R}^{12})_p\text{Q}-(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_r$; donde $(\text{R}^{12})_p$ y $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_r$ cada uno opcionalmente contienen uno o dos enlaces dobles o triples;
- donde Q es O, $\text{S}(\text{O})_n$, NR^6 , $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6$, o un enlace;
- donde R^{12} es seleccionado de C1 a 6 alquil o C1 a 6 alcoxi, dicho C1 a 6 alquil o dicho C1 a 6 alcoxi es opcionalmente sustituido con OH, halógeno, CF_3 , CHF_2 , CFH_2 , CN, NR^4R^5 , fenoxi o aril; y donde dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi; y donde dicho fenoxi opcionalmente incorpora un carbonil adyacente al oxígeno; y donde C1 a 6 alcoxi opcionalmente incorpora un carbonil adyacente al oxígeno
- 35 donde R^{13} y R^{14} son independientemente seleccionados de hidrógeno, OH, halógeno, CF_3 , CHF_2 , CFH_2 , CN, NR^4R^5 , C1 a 6 alquil, fenoxi y C1 a 6 alcoxi, dicho fenoxi o C1 a 6 alcoxi opcionalmente incorpora un carbonil adyacente al oxígeno; y dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi;
- donde p representa un número entero 0, 1, 2, 3 ó 4 y r representa un número entero 0, 1, 2, 3 ó 4; y donde $1 \leq p+r \leq 7$;
- 40 R^1 representa un sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S; donde dicho sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos es opcionalmente fusionado con uno o dos anillo(s) saturado(s) o parcialmente saturado(s) de 5 ó 6 miembros que contiene(n) uno o más

átomos seleccionados de C, N, O y S, donde dicho sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos solo o cuando está fusionado con uno o dos anillo(s) saturado(s) o parcialmente saturado(s) de 5 ó 6 miembros es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CHF₂, CH₂F, CF₃, SO_(n)R⁹, SO_(n)NR⁹R¹⁰, (CH₂)_nR³, NR⁴R⁵, OH, C1 a 7 alquil, C1 a 7 alcoxi, fenoxi, CN, C(O)NR²R³, NR²C(O)R³, C(O)R³, un anillo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O o S, y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O; y donde dicho C1 a 7 alcoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alcoxi o aril; y donde dicho C1 a 7 alcoxi o dicho fenoxi está opcionalmente incorporando un carbonil adyacente al oxígeno; y donde dicho C1 a 7 alquil es opcionalmente sustituido con hidroxilo o C1 a 6 alcoxi; y donde dicho C1 a 7 alquil está opcionalmente incorporando un carbonil en cualquier posición en el C1 a 7 alquil; y donde dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi;

en cada aparición, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹ y R¹⁰ son independientemente seleccionados de hidrógeno, C1 a 6 alquil, C1 a 6 alcoxi, aril y fenoxi; dicho C1 a 6 alcoxi o fenoxi está opcionalmente incorporando un carbonil adyacente al oxígeno; y dicho C1 a 6 alquil es opcionalmente sustituido con halógeno, C1 a 6 alcoxi, CHO, C2 a 6 alcanoil, OH, C(O)NR⁷R⁸ o NR⁷C(O)R⁸; y dicho aril o dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi;

o los grupos NR²R³, NR⁴R⁵ y NR⁹R¹⁰ cada uno independientemente representa un anillo azacíclico saturado de 5 a 7 miembros opcionalmente incorporando un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR¹¹, dicho anillo estando opcionalmente adicionalmente sustituido con halógeno, C1 a 6 alcoxi, CHO, C2 a 6 alcanoil, OH, C(O)NR⁷R⁸ o NR⁷C(O)R⁸;

en cada aparición R⁷, R⁸ y R¹¹ independientemente representan hidrógeno o C1 a 6 alquil, o el grupo NR⁷R⁸ representa un anillo azacíclico saturado de 5 a 7 miembros opcionalmente incorporando un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR¹¹;

n representa un número entero 0, 1 ó 2;

con la condición de que para R¹ tienil o furil es excluido;

y con la condición de que cuando Q es O, S(O)_n, NR⁶, NR⁶C(O) o C(O)NR⁶, entonces p es mayor o igual a 1;

como una sal, solvato o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, X representa S e Y representa O.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, p es 1 ó 2.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, R¹² es C1 a 6 alquil, opcionalmente sustituido con OH, halógeno, CF₃, CHF₂, CFH₂, CN, NR⁴R⁵, fenoxi o aril. De acuerdo con otra realización de la presente invención, R¹² es C1 a 6 alquil. De acuerdo con otra realización de la presente invención, dicho alquil es sustituido con OH, halógeno, CF₃, fenoxi o aril. De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, dicho alquil es sustituido con aril o fenoxi. De acuerdo con aún una realización adicional de la presente invención, dicho aril es fenil.

De acuerdo con otros aspectos de la presente invención, R¹² es C3 alquil, C2 alquil o C1 alquil.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, r es 0 ó 1.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, Q es NR⁶ o un enlace. De acuerdo con una realización de la presente invención, R⁶ es hidrógeno o C1 a 6 alquil. De acuerdo con otra realización de la presente invención, dicho alquil es C1 a 3 alquil.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, Q es NR⁶C(O). De acuerdo con una realización de la presente invención, R⁶ es hidrógeno.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, R¹³ y R¹⁴ son independientemente seleccionados de hidrógeno, OH, halógeno, CF₃, CN, NR⁴R⁵, C1 a 6 alquil, fenoxi y C1 a 6 alcoxi y dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi. De acuerdo con una realización de la presente invención, R¹³ y R¹⁴ son hidrógeno.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención Q es O.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, L representa etil, metil, -CH₂CH(CH₃)OCH₂-, -CH₂CH(C₆H₅)-, -CH₂CH₂NHCH₂-, -CH₂CH₂N(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)NHCH₂-, o -CH₂CH(CH₃)NHC(O)-.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, R¹ representa un sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S; donde dicho sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos es opcionalmente fusionado con uno o dos anillo(s) saturado(s) o parcialmente saturado(s) de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O y S, donde dicho sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos solo o cuando está fusionado con uno o dos anillo(s) saturado(s) o

parcialmente saturado(s) de 5 ó 6 miembros es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CHF₂, CH₂F, CF₃, SO_(n)R⁹, SO_(n)NR⁹R¹⁰, (CH₂)_nR³, NR⁴R⁵, OH, C1 a 7 alquil, C1 a 7 alcoxi, fenoxi, aril, CN, C(O)NR²R³, NR²C(O)R³, C(O)R³, un anillo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O o S, y sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O; y donde dicho C1 a 7 alcoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alcoxi o aril; y donde dicho C1 a 7 alcoxi o dicho fenoxi está opcionalmente incorporando un carbonil adyacente al oxígeno; y donde dicho C1 a 7 alquil es opcionalmente sustituido con hidroxilo o C1 a 6 alcoxi; y donde dicho C1 a 7 alquil está opcionalmente incorporando un carbonil en cualquier posición en el C1 a 7 alquil; y donde dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi.

De acuerdo con una realización de la presente invención, R¹ representa un sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S; donde dicho sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos es opcionalmente fusionado con un anillo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O y S, donde dicho sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos solo o cuando está fusionado con uno o dos anillo(s) saturado(s) o parcialmente saturado(s) de 5 ó 6 miembros es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CHF₂, CH₂F, CF₃, SO_(n)R⁹, SO_(n)NR⁹R¹⁰, (CH₂)_nR³, NR⁴R⁵, OH, C1 a 7 alquil, C1 a 7 alcoxi, fenoxi, CN, C(O)NR²R³, NR²C(O)R³, C(O)R³, un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O o S, y un sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O; y donde dicho C1 a 7 alcoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alcoxi o aril; y donde dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi.

De acuerdo con una realización de la presente invención, dicho sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente fusionado con un anillo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno.

De acuerdo con una realización de la presente invención, dicho sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente fusionado con un anillo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros contiene un átomo de oxígeno.

De acuerdo con una realización de la presente invención, dicho sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente fusionado con un anillo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros contiene 3 átomos de nitrógeno.

De acuerdo con una realización de la presente invención, R¹ representa un sistema de anillos heteroaromáticos bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S; donde dicho sistema de anillos heteroaromáticos bicíclicos es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CF₃, SO_(n)R⁹, (CH₂)_nR³, NR⁴R⁵, OH, C1 a 7 alquil, C1 a 7 alcoxi, fenoxi, aril, CN, C(O)NR²R³, NR²C(O)R³, C(O)R³, un anillo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O o S, y sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O; y donde dicho C1 a 7 alcoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alcoxi o aril; y donde dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, dicho sistema de anillos heteroaromáticos bicíclicos es no sustituido.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, dicho sistema de anillos heteroaromáticos bicíclicos es sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CF₃, SO_(n)R⁹, (CH₂)_nR³, NR⁴R⁵, C1 a 7 alquil, C1 a 7 alcoxi, fenoxi, aril, C(O)R³, un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O o S, y un sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O; y donde dicho C1 a 7 alcoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alcoxi o aril; y donde dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, dicho sistema de anillos heteroaromáticos bicíclicos es sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CF₃, SO_(n)R⁹, (CH₂)_nR³, NR⁴R⁵, C1 a 7 alquil, C1 a 7 alcoxi, fenoxi, aril, C(O)R³, un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O o S, y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O; y donde dicho C1 a 7 alcoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alcoxi o aril; y donde dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi.

De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, dicho sistema de anillos heteroaromáticos bicíclicos es sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de C1 a 7 alquil o halógeno. De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, dicho alquil es C1 a 4 alquil. De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, dicho halógeno es bromo, fluoro o cloro.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, dicho sistema de anillos heteroaromáticos bicíclicos es seleccionado de indol, isoindol, bencimidazol, quinolina, naftiridina e imidazo[1,2-a]piridina.

- De acuerdo con una realización de la presente invención, R^1 representa un sistema de anillos mono heteroaromáticos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S; donde dicho sistema de anillos mono heteroaromáticos es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CHF_2 , CH_2F , CF_3 , $SO_{(n)}R^9$, $SO_{(n)}NR^9R^{10}$, $(CH_2)_nR^3$, NR^4R^5 , OH, C1 a 7 alquil, C1 a 7 alcoxi, fenoxi, aril, CN, C(O)NR²R³, NR²C(O)R³, C(O)R³, un anillo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O o S, y un sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O; y donde dicho C1 a 7 alcoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alcoxi o aril; y donde dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi.
- De acuerdo con otra realización de la presente invención, dicho sistema de anillos es no sustituido.
- De acuerdo con otra realización de la presente invención, dicho sistema de anillos es sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CF_3 , $SO_{(n)}R^9$, $(CH_2)_nR^3$, NR^4R^5 , OH, C1 a 7 alquil, C1 a 7 alcoxi, fenoxi, aril, C(O)R³, un anillo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O o S, y un sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O; y donde dicho C1 a 7 alcoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alcoxi o aril; y donde dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi.
- De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, dicho sistema de anillos es sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CF_3 , $SO_{(n)}R^9$, $(CH_2)_nR^3$, NR^4R^5 , C1 a 7 alquil, C1 a 7 alcoxi, fenoxi, C(O)R³, un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C o S, y un sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N; y donde dicho C1 a 7 alcoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alcoxi o aril; y donde dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi.
- De acuerdo con otra realización de la presente invención, dicho sistema de anillos es sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CF_3 , $SO_{(n)}R^9$, $(CH_2)_nR^3$, NR^4R^5 , OH, C1 a 7 alquil, C1 a 7 alcoxi, fenoxi, C(O)R³, un anillo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O o S, y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O; y donde dicho C1 a 7 alcoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alcoxi o aril; y donde dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi.
- De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, dicho sistema de anillos es sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CF_3 , $SO_{(n)}R^9$, $(CH_2)_nR^3$, NR^4R^5 , C1 a 7 alquil, C1 a 7 alcoxi, fenoxi, C(O)R³, un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C o S, y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N; y donde dicho C1 a 7 alcoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alcoxi o aril; y donde dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi.
- De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, R^4 y R^5 son independientemente seleccionados de hidrógeno o C1 a 6 alquil. De acuerdo con aún una realización adicional de la presente invención, dicho alquil es C1 a 4 alquil.
- De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, R^9 es aril o fenoxi, dicho aril o fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil. De acuerdo con aún una realización adicional de la presente invención, dicho aril es sustituido con C1 a 4 alquil.
- De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, n es 2.
- De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, R^3 es aril o fenoxi y dicho aril o fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi.
- De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, dicho aril es sustituido con halógeno, C1 a 4 alquil o C1 a 4 alcoxi.
- De acuerdo con aún una realización adicional de la presente invención, dicho aril es fenil.
- De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, dicho sistema de anillos es sustituido con al menos un C1 a 6 alquil. De acuerdo con aún una realización adicional de la presente invención, dicho alquil es C1 a 4 alquil.
- De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, dicho sistema de anillos es sustituido con al menos un halógeno. De acuerdo con aún una realización adicional de la presente invención, dicho halógeno es fluoro, cloro o bromo.
- De acuerdo con otra realización de la presente invención, dicho sistema de anillos es seleccionado de pirazol, pirazina, oxadiazol, piridina, isoxazol, pirimidina, pirrol, imidazol, furazano y triazol.
- De acuerdo con otra realización de la presente invención, R^1 representa un sistema de anillos heteroaromáticos monocíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S; donde dicho anillo heteroaromático

5 monocíclico es fusionado con un anillo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O y S, donde dicho sistema de anillos heteroaromáticos monocíclicos cuando está fusionado con dicho anillo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CHF_2 , CH_2F , CF_3 , $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$, $\text{SO}_{(n)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$, NR^4R^5 , OH, C1 a 7 alquil, C1 a 7 alcoxi, fenoxi, aril, CN, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$, $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, un anillo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O o S, y un sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O; y donde dicho C1 a 7 alcoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alcoxi o aril; y donde dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi.

10 De acuerdo con otra realización de la presente invención, R^1 representa un sistema de anillos heteroaromáticos monocíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S; donde dicho anillo heteroaromático monocíclico es fusionado con un anillo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O y S, donde dicho sistema de anillos heteroaromáticos monocíclicos cuando está fusionado con dicho anillo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CHF_2 , CH_2F , CF_3 , $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$, $\text{SO}_{(n)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$, NR^4R^5 , OH, C1 a 7 alquil, C1 a 7 alcoxi, fenoxi, aril, CN, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$, $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, un anillo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O o S, y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O; y donde dicho C1 a 7 alcoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alcoxi o aril; y donde dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi.

De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, dicho sistema de anillos es fusionado con un anillo parcialmente saturado de 5 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O y S.

De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, dicho sistema de anillos cuando está fusionado es no sustituido.

25 De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, dicho sistema de anillos cuando está fusionado es sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CF_3 , $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$, $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$, NR^4R^5 , OH, C1 a 7 alquil, C1 a 7 alcoxi, fenoxi, aril, $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O o S, y un sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O; y donde dicho C1 a 7 alcoxi es opcionalmente aril; y donde dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi.

De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, dicho sistema de anillos cuando está fusionado es sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CF_3 , $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$, $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$, NR^4R^5 , OH, C1 a 7 alquil, C1 a 7 alcoxi, fenoxi, $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O o S, y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O; y donde dicho C1 a 7 alcoxi es opcionalmente aril; y donde dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi.

De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, dicho sistema de anillos cuando está fusionado es sustituido con C1 a 7 alquil. De acuerdo con aún una realización adicional de la presente invención, dicho alquil es C1 a 4 alquil.

40 De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, dicho sistema de anillos cuando está fusionado es sustituido con al menos un halógeno. De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, dicho halógeno es fluoro o cloro.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^9 son independientemente seleccionados de hidrógeno, C1 a 6 alquil, aril y fenoxi; y dicho aril o dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi.

Un aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), donde

al menos uno de X e Y representa S, y el otro representa O o S;

L representa $(\text{R}^{12})_p\text{-Q-(CR}^{13}\text{R}^{14})_r$;

donde Q es O, NR^6 o $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})$;

50 donde R^{12} es C1 a 6 alquil opcionalmente sustituido con aril;

y R^{13} y R^{14} son hidrógeno;

donde p es 1 y r es 0 ó 1; y donde $1 \leq p+r \leq 7$;

5 R^1 representa un sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S; donde dicho sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos es opcionalmente fusionado con un anillo parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O y S, donde dicho sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos solo o cuando está fusionado con un anillo parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CF_3 , $SO_{(n)}R^9$, $(CH_2)_nR^3$, NR^4R^5 , C1 a 7 alquil, C1 a 7 alcoxi, aril, fenoxi, $C(O)R^3$, un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O o S, y un sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O; y donde dicho C1 a 7 alcoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alcoxi o aril; y donde dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi;

10 en cada aparición, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^9 son independientemente seleccionados de hidrógeno, C1 a 6 alquil, aril y fenoxi; y dicho aril o dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi;

n representa un número entero 2.

Una realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), donde
15 al menos uno de X e Y representa S, y el otro representa O o S;

L representa $(R^{12})_p-Q-(CR^{13}R^{14})_r$;

donde Q es O, NR^6 o $NR^6C(O)$;

donde R^{12} es C1 a 6 alquil opcionalmente sustituido con aril;

y R^{13} y R^{14} son hidrógeno;

20 donde p es 1 y r es 0 ó 1; y donde $1 \leq p+r \leq 7$;

25 R^1 representa un sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S; donde dicho sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos es opcionalmente fusionado con un anillo parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O y S, donde dicho sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos solo o cuando está fusionado con un anillo parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CF_3 , $SO_{(n)}R^9$, $(CH_2)_nR^3$, NR^4R^5 , C1 a 7 alquil, C1 a 7 alcoxi, aril, fenoxi, $C(O)R^3$, un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O o S, y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O; y donde dicho C1 a 7 alcoxi es
30 opcionalmente sustituido con C1 a 6 alcoxi o aril; y donde dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi;

en cada aparición, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^9 son independientemente seleccionados de hidrógeno, C1 a 6 alquil, aril y fenoxi; y dicho aril o dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi;

n representa un número entero 2.

De acuerdo con una realización de la presente invención, X representa S e Y representa O.

35 De acuerdo con una realización de la presente invención, L representa etil, metil, $-CH_2CH(CH_3)OCH_2-$, $-CH_2CH(6H_5)-$, $-CH_2CH_2NHCH_2-$, $-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)NHCH_2-$, o $-CH_2CH(CH_3)NHC(O)-$.

De acuerdo con una realización de la presente invención, R^3 es aril, opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi. De acuerdo con otra realización de la presente invención, dicho aril es sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi.

40 De acuerdo con una realización de la presente invención, R^3 es fenoxi opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi. De acuerdo con otra realización de la presente invención, dicho fenoxi es sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi.

De acuerdo con una realización de la presente invención, R^4 , R^5 y R^6 son independientemente seleccionados de hidrógeno o C1 a 6 alquil.

45 De acuerdo con una realización de la presente invención, R^9 es aril o fenoxi y dicho fenoxi o aril es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, dicho aril es fenil.

De acuerdo con otras realizaciones de la presente invención, dicho C1 a 7 alquil es metil, etil, C3 alquil o C4 alquil.

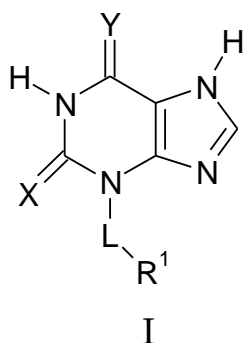
De acuerdo con una realización de la presente invención, dicho C1 a 7 alcoxi es C1 a 4 alcoxi.

De acuerdo con una realización de la presente invención, donde al menos uno de dicho sustituyentes es halógeno.

De acuerdo con una realización de la presente invención, R¹ es no sustituido.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, R¹ es seleccionado de indol, isoindol, bencimidazol, quinolina, naftiridina, imidazo[1,2-a]piridina, pirazol, pirazina, oxadiazol, piridina, isoxazol, pirimidina, pirrol, imidazol, furazano y triazol.

De acuerdo con la presente invención, también se proporciona un compuesto de Fórmula (I):



donde

al menos uno de X e Y representa S, y el otro representa O o S;

10 L representa C1 a 7 alquileo, dicho alquileo opcionalmente incorporando un heteroátomo seleccionado de O, S(O)_n y NR⁶, dicho alquileo opcionalmente incorporando uno o dos enlaces dobles carbono-carbono, y dicho alquileo siendo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, halógeno, CN y NR⁴R⁵, C1 a 6 alquil y C1 a 6 alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente incorporando un carbonil adyacente al oxígeno;

15 R¹ representa un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S y dicho anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros puede opcionalmente estar fusionado con un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O o S, y dicho sistema de anillos (dicho anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros solo, o dicho anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros fusionado con un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros) siendo
20 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CHF₂, CH₂F, CF₃, SO_(n)R⁹, SO_(n)NR⁹R¹⁰, OH, C1 a 7 alquil, C1 a 7 alcoxi, CN, CONR²R³, NR²COR³ y COR³; dicho alcoxi siendo opcionalmente adicionalmente sustituido por C1 a 6 alcoxi y dicho alcoxi opcionalmente incorporando un carbonil adyacente al oxígeno, y dicho alquil siendo opcionalmente adicionalmente sustituido por hidroxilo o C1 a 6 alcoxi y dicho alquil o alcoxi opcionalmente incorporando un carbonil adyacente al oxígeno o en cualquier posición en el alquil;

25 en cada aparición, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹ y R¹⁰ independientemente representan hidrógeno, C1 a 6 alquil o C1 a 6 alcoxi dicho alcoxi opcionalmente incorporando un carbonil adyacente al oxígeno, dicho alquil siendo opcionalmente adicionalmente sustituido por halógeno, C1 a 6 alcoxi, CHO, C2 a 6 alcanoil, OH, CONR⁷R⁸ y NR⁷COR⁸;

o los grupos NR²R³, NR⁴R⁵ y NR⁹R¹⁰ cada uno independientemente representa un anillo azacíclico saturado de 5 a 7 miembros opcionalmente incorporando un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR¹¹, dicho anillo estando opcionalmente adicionalmente sustituido por halógeno, C1 a 6 alcoxi, CHO, C2 a 6 alcanoil, OH, CONR⁷R⁸ y NR⁷COR⁸;

30 en cada aparición R⁷, R⁸ y R¹¹ independientemente representan hidrógeno o C1 a 6 alquil, o el grupo NR⁷R⁸ representa un anillo azacíclico saturado de 5 a 7 miembros opcionalmente incorporando un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR¹¹;

n representa un número entero 0, 1 ó 2;

con la condición de que R¹ que representa tienil o furil no es reivindicado;

35 como una sal, solvato o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde X representa S e Y representa O.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde L representa C1 a 7 alquileo.

En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde L representa C1 a 3 alquileo.

40 En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde L representa C1 alquileo (metileno).

En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde L representa C2 alquileo (etileno).

5 En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde R¹ representa un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S y dicho anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros puede opcionalmente estar fusionado con un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O o S, y dicho sistema de anillos (dicho anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros solo, o dicho anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros fusionado con un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros) siendo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CHF₂, CH₂F, CF₃, SO_(n)R⁹, SO_(n)NR⁹R¹⁰, OH, C1 a 7 alquil, C1 a 7 alcoxi, CN, CONR²R³, NR²COR³ y COR³; dicho alcoxi siendo opcionalmente adicionalmente sustituido por C1 a 6 alcoxi.

15 En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde R¹ representa un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S y dicho anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, fusionado con un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O o S, y dicho sistema de anillos (dicho anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros fusionado con un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros) siendo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CHF₂, CH₂F, CF₃, SO_(n)R⁹, SO_(n)NR⁹R¹⁰, OH, C1 a 7 alquil, C1 a 7 alcoxi, CN, CONR²R³, NR²COR³ y COR³; dicho alcoxi siendo opcionalmente adicionalmente sustituido por C1 a 6 alcoxi, y dicho alquil siendo opcionalmente adicionalmente sustituido por hidroxilo o C1 a 6 alcoxi.

En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde dicho anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros fusionado con un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, es sustituido con halógeno.

25 En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde dicho halógeno es seleccionado de Cl y F.

En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde dicho anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros fusionado con un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, es no sustituido.

30 En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde dicho anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros fusionado con un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, es seleccionado de indolil y bencimidazolil.

35 En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde R¹ representa un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S, dicho anillo aromático estando opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CHF₂, CH₂F, CF₃, SO_(n)R⁹, SO_(n)NR⁹R¹⁰, OH, C1 a 7 alquil, C1 a 7 alcoxi, CN, CONR²R³, NR²COR³ y COR³; dicho alcoxi siendo opcionalmente adicionalmente sustituido por C1 a 6 alcoxi, y dicho alquil siendo opcionalmente adicionalmente sustituido por hidroxilo o C1 a 6 alcoxi.

40 En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde R¹ representa un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S, dicho anillo aromático estando opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, C1 a 6 alquil y C1 a 6 alcoxi, dicho alcoxi siendo opcionalmente adicionalmente sustituido por C1 a 6 alcoxi.

45 En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde R¹ representa un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno, dicho anillo aromático estando opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CHF₂, CH₂F, CF₃, SO_(n)R⁹, SO_(n)NR⁹R¹⁰, OH, C1 a 7 alquil, C1 a 7 alcoxi, CN, CONR²R³, NR²COR³ y COR³; dicho alcoxi siendo opcionalmente adicionalmente sustituido por C1 a 6 alcoxi.

50 En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde dicho anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno, es sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno y C1 a 7 alquil.

En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde dicho anillo heteroaromático es seleccionado de piridil e imidazolil.

En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde dicho anillo heteroaromático es imidazolil, sustituido con halógeno y C1 a 7 alquil.

55 La presente invención también se relaciona con un compuesto, dicho compuesto siendo seleccionado de:

- 3-(piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-(piridin-3-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-(piridin-4-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-[[3-etoxi-4-(2-etoxietoxi)piridin-2-il]metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 5 3-[(5-fluoro-1H-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-[(5-fluoro-1H-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-[(2-butil-4-cloro-1H-imidazol-5-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-[1-(1H-bencimidazol-2-il)etil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 10 3-[(5-cloro-1H-indol-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona y
 3-[(4-fluoro-1H-indol-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 como una sal, solvato o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 Además, la presente invención también se relaciona con un compuesto, dicho compuesto siendo seleccionado de:
 3-[2-(1H-Bencimidazol-2-il)etil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 15 3-(1H-Pirazol-3-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-[(5-Metilpirazin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-[(3-Isopropilisoxazol-5-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-[(4-Metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-[(6-Butoxipiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 20 3-[(4-Butoxipiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-[(3-Butoxipiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-[2-(Piridin-2-ilmetoxi)propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-[(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-[(1-Metil-1H-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 25 3-(2-Fenil-2-piridin-2-iletal)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-(Quinolin-4-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-[(6-Fenoxipiridin-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-{2-[(Quinolin-4-ilmetil)amino]etil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-(2-[(1-Metil-1H-indol-3-il)metil]amino)etil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 30 3-{2-[Metil(quinolin-4-ilmetil)amino]etil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-(2-Aminopropil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona trifluoroacetato;
 3-{2-[(Piridin-2-ilmetil)amino]propil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona trifluoroacetato;
 3-{2-[(Piridin-3-ilmetil)amino]propil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-{2-[(Piridin-4-ilmetil)amino]propil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 35 3-(2-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]amino)propil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona trifluoroacetato;
 3-[2-[(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)metil]amino]propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona trifluoroacetato;
 3-(2-[(4,6-Dicloropirimidin-5-il)metil]amino)propil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;

- 3-[2-((2-(Dimetilamino)pirimidin-5-il)metil)amino]propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-[2-((Quinolin-2-ilmetil)amino)propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona trifluoroacetato;
 3-[2-((Quinolin-3-ilmetil)amino)propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-(2-((1-*tert*-Butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 5 3-[2-((1-(1,1-Dioxidotetrahidro-3-tienil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-[2-((1H-Benzimidazol-2-ilmetil)amino)propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-[2-((1-(Fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-il)metil)amino]propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona trifluoroacetato;
 3-[2-(((4-metilfenil)sulfonil)-1H-pirrol-2-il)metil)amino]propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona
 10 trifluoroacetato;
 3-(2-((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)amino)propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-[2-((1-(4-*sec*-Butilfenil)-1H-pirrol-2-il)metil)amino]propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-[2-((1-(3-Metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)metil)amino]propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-[2-((2,5-Dimetil-1-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-3-il)metil)amino]propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 15 3-[2-((4-(3-Clorobenzoil)-1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)amino]propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-[2-((1H-Imidazol-2-ilmetil)amino)propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-(2-((1-Metil-1H-imidazol-2-il)metil)amino)propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-(2-((4-Bromo-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)amino)propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-(2-((1-Metil-1H-indol-3-il)metil)amino)propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 20 2-Tioxo-3-[2-((1H-1,2,3-triazol-5-ilmetil)amino)propil]-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-[2-((1-(Benciloxi)-1H-imidazol-2-il)metil)amino]propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-(2-((6-Bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil)amino)propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 3-[2-(((1-[2-(2-Metoxifenoxi)etil]-1H-pirrol-2-il)metil)amino)propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
 N-[1-Metil-2-(6-oxo-2-tioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il)etil]piridina-2-carboxamida;
 25 N-[1-Metil-2-(6-oxo-2-tioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il)etil]nicotinamida;
 N-[1-Metil-2-(6-oxo-2-tioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il)-etil]isonicotinamida;
 N-[1-metil-2-(6-oxo-2-tioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il)etil]-1,8-naftiridina-2-carboxamida;
 N-[1-Metil-2-(6-oxo-2-tioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il)etil]quinolina-2-carboxamida;
 N-[1-Metil-2-(6-oxo-2-tioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il)etil]pirimidina-2-carboxamida; y
 30 N-[1-Metil-2-(6-oxo-2-tioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il)etil]-1H-imidazol-2-carboxamida trifluoroacetato;
 o una sal, solvato o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden existir en formas enantioméricas. Por lo tanto, todos los enantiómeros, diastereómeros, racematos, tautómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la invención. Los
 35 varios isómeros ópticos pueden ser aislados por separación de una mezcla racémica de los compuestos usando técnicas convencionales, por ejemplo, cristalización fraccional, o HPLC. Alternativamente, los varios isómeros ópticos pueden ser preparados directamente usando materiales de partida ópticamente activos.

La presente invención incluye compuestos de Fórmula (I), en forma de sales. Sales adecuadas intuyen aquellas formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos o bases orgánicas o inorgánicas. Tales sales normalmente serán
 40 farmacéuticamente aceptables aunque las sales de ácidos o bases no farmacéuticamente aceptables pueden ser de utilidad en la preparación y purificación del compuesto en cuestión. De esta forma, las sales de adición ácidas incluyen

entre otras aquellas formadas a partir de ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético. Las sales de adición básicas incluyen aquellas en las cuales el catión es entre otros sodio o potasio.

5 El compuesto resultante de Fórmula (I), u otra sal del mismo, puede cuando sea necesario ser convertido en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o convertir el compuesto resultante de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I); y cuando sea deseado convertir el compuesto resultante de Fórmula (I) en un isómero óptico del mismo.

Los compuestos de la invención y los intermedios de estos pueden ser aislados de sus mezclas de reacción y si es necesario purificados adicionalmente usando técnicas estándares.

Los compuestos intermedios pueden también existir en formas enantioméricas y pueden ser usados como enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas purificados.

10 Los compuestos intermedios pueden también existir en formas tautoméricas y pueden ser usados como tautómeros o mezclas purificados.

15 A menos que se indique lo contrario, el término "C1 a 6 alquileo" o "C1 a 6 alquil" referido aquí denota un grupo alquil de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen metil, etil, 1-propil, 1-butil, iso-butil, tert-butil, pentil y hexil. "C1 a 7 alquileo" o "C1 a 7 alquil" son interpretados de manera análoga.

A menos que se indique lo contrario, el término "C1 a 6 alcoxi" referido aquí denota un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi, tert-butoxi y pentoxi. El término "C1 a 7 alcoxi" es interpretado de manera análoga.

20 A menos que se indique lo contrario, el término "C2 a 6 alcanoil" referido aquí denota un grupo alquil de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono incorporando un grupo carbonil. Ejemplos de tales grupos incluyen acetil, propionil y pivaloil.

A menos que se indique lo contrario, el término "halógeno" referido aquí denota fluoro, cloro, bromo y yodo.

25 Como es usado aquí, "un sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S" se refiere a un sistema de anillos que contiene uno o más heteroátomos, sin embargo no más de 4 heteroátomos, seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos, pero no limitantes, de tales sistemas de anillos son pirrol, oxazol, isoxazol, tiazol, imidazol, pirazol, triazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirazina, pirimidina y piridazina, indol, isoindol, bencimidazol y quinolina, naftiridina e imidazo[1,2-a]piridina.

30 Como es usado aquí, el término "anillo(s) saturado(s) o parcialmente saturado(s) de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O y S" se refiere a un anillo que contiene 5 a 6 átomos de los cuales 1 a 4 átomos del anillo son seleccionados de nitrógeno, azufre u oxígeno, el cual puede, a menos que se especifique lo contrario, ser carbono o nitrógeno enlazado; y donde, a menos que se declare lo contrario, un átomo de azufre en el anillo es opcionalmente oxidado para formar el(los) S-óxido(s). Ejemplos, pero no limitantes, de tales anillos son tetrahidrofurano, pirrolidina, piperidina, tetrahidropiridina, morfolina, piperazina, tioazolidina, dihidrotiazolidina, pirrolidinona y piperidinona y 1,1-dióxidotetrahidrotiofeno.

35 Ejemplos de un "anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S" incluye, pero no está limitado a, pirrol, oxazol, isoxazol, tiazol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, piridina, pirazina, pirimidina y piridazina.

40 Ejemplos de un "anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O o S" incluye, pero no está limitado a, ciclopentano, ciclohexano, ciclohexeno, ciclopentanona, tetrahidrofurano, pirrolidina, piperidina, tetrahidropiridina, morfolina, piperazina, pirrolidinona y piperidinona.

45 Ejemplos de un "anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S" cuando está fusionado con un "anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O o S" incluye, pero no está limitado a, indol, isoindol, bencimidazol y quinolina.

50 Ejemplos de un "sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; donde dicho sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos es fusionado con uno o dos anillo(s) saturado(s) o parcialmente saturado(s) de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre" incluye, pero no está limitado a, indol, isoindol, bencimidazol y quinolina, naftiridina, imidazo[1,2-a]piridina.

En la definición de L, donde L es definido para representar $(R^{12})_p-Q-(CR^{13}R^{14})_r$, dicho $(R^{12})_p$ se une a N como se observa en la fórmula (I) y dicho $(CR^{13}R^{14})_r$ se une a R¹.

En la definición de L, donde L es definido para representar "C1 a 7 alquileno; dicho alquileno opcionalmente incorporando un heteroátomo seleccionado de O, S(O)_n y NR⁶; dicho alquileno opcionalmente incorporando uno o dos enlaces dobles carbono-carbono", se pretende que abarque un arreglo de cadena lineal o ramificada saturada o insaturada de 1 a 7 átomos de carbono teniendo dos valencias libres y en la cual cada dos átomos de carbono simplemente unidos están opcionalmente separados por un átomo de carbono saturado unido a O, S o NR⁶. La definición incluye así, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, hexileno, etiletileno, -CH₂=CH₂-, -CH₂CH=CH-CH₂-, -C(CH₃)=CH₂-, -CH₂=CH₂-CH₂O-, -CH₂O-, -CH₂CH₂O-CH₂-, -CH₂CH₂O-CH₂-CH₂-, -CH₂CH₂S- y -CH₂CH₂NR⁶-.

Ejemplos de un anillo azacíclico saturado de 5 a 7 miembros opcionalmente incorporando un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR¹¹ incluye pirrolidina, piperidina, imindazolidina, pirazolidina, piperazina, morfolina y tiomorfolina.

Un aspecto adicional de la presente invención es el uso de los nuevos compuestos de Fórmula (I) como un medicamento.

Un aspecto adicional de la presente invención es el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones en las que la inhibición de la enzima MPO es beneficiosa.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento o profilaxis de trastornos neuroinflamatorios, trastornos ateroscleróticos cardio y cerebrovasculares y enfermedad arterial periférica, paro cardíaco y trastornos respiratorios tal como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Otro aspecto adicional de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento o profilaxis de la esclerosis múltiple. El tratamiento puede incluir el retraso del progreso de la enfermedad.

Otro aspecto adicional de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento o profilaxis de la enfermedad de Parkinson. El tratamiento puede incluir el retraso del progreso de la enfermedad.

Otro aspecto adicional de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento o profilaxis de la aterosclerosis mediante la prevención y/o reducción de la formación de nuevas lesiones o placas ateroscleróticas y/o mediante la prevención o el retraso del progreso de lesiones y placas existentes.

Otro aspecto adicional de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento o profilaxis de la aterosclerosis mediante el cambio de la composición de las placas para reducir el riesgo de eventos aterotrombóticos y de ruptura de la placa.

Otro aspecto adicional de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento o profilaxis de trastornos respiratorios, tal como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El tratamiento puede incluir el retraso del progreso de la enfermedad.

De acuerdo con la presente invención, también se proporciona un método de tratar, o reducir el riesgo de, enfermedades o condiciones en las cuales la inhibición de la enzima MPO es beneficiosa que comprende administrar a una persona que padece de o con riesgo de, dicha enfermedad o condición, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, también se proporciona un método de tratar, o reducir el riesgo de, trastornos neuroinflamatorios, trastornos ateroscleróticos cardio y cerebrovasculares o enfermedad arterial periférica, o paro cardíaco o trastornos respiratorios, tal como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), en una persona que padece de o con riesgo de, dicha enfermedad o condición, donde el método comprende administrar a la persona una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, también se proporciona un método de tratar, o reducir el riesgo de, esclerosis múltiple en una persona que padece de o con riesgo de, dicha enfermedad o condición, donde el método comprende administrar a la persona una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, también se proporciona un método de tratar, o reducir el riesgo de, la enfermedad de Parkinson en una persona que padece de o con riesgo de, dicha enfermedad o condición, donde el método comprende administrar a la persona una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 También se proporciona un método de tratar, o reducir el riesgo de aterosclerosis mediante la prevención y/o la reducción de la formación de nuevas lesiones o placas ateroscleróticas y /o mediante la prevención o el retraso del progreso de lesiones y placas existentes en una persona que padece de o con riesgo de, dicha enfermedad o condición, donde el método comprende administrar a la persona una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 También se proporciona un método de tratar, o reducir el riesgo de aterosclerosis mediante el cambio de la composición de las placas como para reducir el riesgo de eventos aterotrombóticos y de ruptura de la placa en una persona que padece de o con riesgo de, dicha enfermedad o condición, donde el método comprende administrar a la persona una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones en las que la inhibición de la enzima MPO es beneficiosa.

15 En un aspecto adicional la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o profilaxis de trastornos neuroinflamatorios.

20 En un aspecto adicional la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o profilaxis de la esclerosis múltiple, trastornos ateroscleróticos cardio y cerebrovasculares y enfermedad arterial periférica y paro cardíaco y trastornos respiratorios, tal como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

25 En otro aspecto la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o profilaxis de la aterosclerosis mediante la prevención y/o reducción de la formación de nuevas lesiones o placas ateroscleróticas y/o mediante la prevención o el retraso del progreso de lesiones y placas existentes.

30 En otro aspecto la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o profilaxis de la aterosclerosis mediante el cambio de la composición de las placas de manera de reducir el riesgo de eventos aterotrombóticos y de ruptura de la placa.

La presente invención se relaciona además con terapias para el tratamiento de:

35 Trastorno(s) Neurodegenerativo(s) incluyendo pero no limitado a la Enfermedad de Alzheimer (AD), Demencia, Déficit Cognitivo en Esquizofrenia (CDS), Deterioro Cognitivo Leve (MCI), Deterioro de la Memoria Asociado con la Edad (AAMI), Declinación Cognitiva Relacionada con la Edad (ARCD), Deterioro Cognitivo Sin Demencia (CIND), Esclerosis Múltiple, Enfermedad de Parkinson (PD), parkinsonismo postencefálico, Enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedades neuro motoras (MND), Atrofia del Sistema Múltiple (MSA), Degeneración Corticobasal, Paresis Supranuclear Progresiva, Síndrome de Guillain–Barré (GBS), y Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP). La demencia incluye, pero no está limitada a, Síndrome de Down, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia por VIH, demencia Frontotemporal de Tipo Parkinson (FTDP), Enfermedad de Pick, Enfermedad de Niemann–Pick, lesión cerebral traumática (TBI), demencia pugilística, Enfermedad de Creutzfeldt–Jakob y enfermedades priónicas.

45 La presente invención además se relaciona con terapias para el tratamiento de:

50 Trastorno(s) Neuroinflamatorio(s) incluyendo pero no limitado a la Esclerosis Múltiple (MS), enfermedad de Parkinson, Atrofia del Sistema Múltiple (MSA), Degeneración Corticobasal, Paresis Supranuclear Progresiva, Síndrome de Guillain–Barré (GBS), Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP). La esclerosis múltiple (MS) incluye Esclerosis Múltiple en Remisión Recaída (RRMS), Esclerosis Múltiple Progresiva Secundaria (SPMS), y Esclerosis Múltiple Progresiva Primaria (PPMS).

La presente invención se relaciona además con terapias para el tratamiento de:

Trastorno(s) Cognitivo(s) incluyendo pero no limitados a

55 a) La demencia, incluyendo pero no limitada a, Enfermedad de Alzheimer (AD), síndrome de Down, demencia vascular, Enfermedad de Parkinson (PD), parkinsonismo postencefálico, demencia con cuerpos de Lewy, demencia por VIH, Enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedades neuro motoras (MND), demencia

Frontotemporal de Tipo Parkinson (FTDP), parálisis supranuclear progresiva (PSP), Enfermedad de Pick, Enfermedad de Niemann–Pick, degeneración corticobasal, lesión cerebral traumática (TBI), demencia pugilística, Enfermedad de Creutzfeldt–Jakob y enfermedades priónicas.

b) Déficit Cognitivo en Esquizofrenia (CDS);

5 c) Deterioro Cognitivo Leve (MCI);

d) Deterioro de la Memoria Asociado con la Edad (AAMI);

e) Declinación Cognitiva Relacionada con la Edad (ARCD);

f) Deterioro Cognitivo Sin Demencia (CIND).

La presente invención además se relaciona con terapias para el tratamiento de:

10 Trastorno(s) del Comportamiento Disruptivo y de Déficit de Atención incluyendo pero no limitado a trastorno de déficit de atención (ADD), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) y trastornos afectivos.

La presente invención también se relaciona con el tratamiento de las enfermedades y condiciones a continuación las cuales pueden ser tratadas con los compuestos de la presente invención:

15 tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias incluyendo: el asma, incluyendo asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluyendo la aspirina y la inducida por NSAID) y asma inducida por el polvo, ambas intermitente y persistente y de todas las severidades, y otras causas de hiper–respuesta de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y bronquitis eosinofílica; enfisema, bronquiectasias, fibrosis quística, sarcoidosis; enfermedad del pulmón del agricultor y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis criptogénica fibrosante, neumonías intersticial idiopáticas, fibrosis que complican la terapia antineoplásica y la infección crónica, incluyendo la tuberculosis y la aspergilosis y otras infecciones por hongos; las complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos tromboticos y vasculíticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitumoral incluyendo el tratamiento de la tos crónica asociada con condiciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; 20 rinitis alérgica estacional y perenne incluyendo la rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo el resfrío común, y la infección debida al virus sincicial respiratorio, influenza, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus;

30 huesos y articulaciones: artritis asociada con o incluyendo la osteoartritis/osteoartritis, tanto primarias como secundarias, por ejemplo, displasia congénita de cadera; espondilitis cervical y lumbar, y dolor de la espalda baja y de cuello; artritis reumatoide y la enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas incluyendo la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica, la artritis reactiva y la espondilartropatía indiferenciada; artritis séptica y otras infecciones relacionadas con las artropatías y trastornos óseos, como la tuberculosis, incluyendo la enfermedad de Potts y el síndrome de Poncet; sinovitis inducida por cristal aguda y crónica incluyendo la gota úrica, enfermedad por deposición de pirofosfato de calcio, inflamación sinovial y bursal del tendón relacionada con apatita de calcio; 35 Enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario, la esclerosis sistémica y la esclerodermia limitada; lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, y enfermedad indiferenciada del tejido conectivo; miopatías inflamatorias incluyendo dermatomiositis y polimiositis; polimalgia reumática, artritis juvenil incluyendo artritis inflamatoria idiopática de cualquier distribución articular y síndromes asociados, y la fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis incluyendo arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg–Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, y vasculitis asociadas con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor lumbar; fiebre Mediterránea Familiar, síndrome de Muckle–Wells, y Fiebre Hiberniana Familiar, enfermedad de Kikuchi; artalgias, tendinitis, y miopatías inducidas por fármacos.

45 La presente invención además se relaciona con la combinación de terapias donde un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) es administrado concurrentemente o secuencialmente con la terapia y/o un agente para el tratamiento de cualquiera de trastornos ateroscleróticos cardio y cerebrovasculares y enfermedad arterial periférica.

Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser administrado en asociación con compuestos de uno o más de los siguientes grupos:

1) agentes antiinflamatorios, por ejemplo

50 a) NSAID (por ejemplo ácido acetilsalicílico, Ibuprofen, naproxeno, flurbiprofeno, diclofenaco, indometacina);

b) inhibidores de la síntesis de los leucotrienos (inhibidores 5–LO, por ejemplo AZD4407, Zileuton, licofelone, CJ13610, CJ13454; inhibidores FLAP, por ejemplo BAY–Y–1015, DG–031, MK591, MK886, A81834; inhibidores de hidrolasa LTA4 por ejemplo SC56938, SC57461A);

- c) antagonistas del receptor de leucotrienos (por ejemplo CP195543, amelubant, LY293111, accolato, MK571);
- 2) agentes antihipertensivos, por ejemplo
- a) beta-bloqueadores (por ejemplo metoprolol, atenolol, sotalol);
- b) inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (por ejemplo captopril, ramipril, quinapril, enalapril);
- 5 c) bloqueadores del canal de calcio (por ejemplo verapamilo, diltiazem, felodipina, amlodipina);
- d) antagonistas del receptor de la angiotensina II (por ejemplo irbesartán, candesartán, telmisartán, losartán);
- 3) anticoagulantes, por ejemplo
- a) inhibidores de trombina (por ejemplo ximelagatrán), heparinas, inhibidores del factor Xa;
- b) inhibidores de agregación plaquetaria (por ejemplo clopidogrel, ticlopidina, prasugel, AZ4160);
- 10 4) moduladores del metabolismo lipídico, por ejemplo
- a) sensibilizadores de la insulina como los agonistas de PPAR (por ejemplo pioglitazona, rosiglitazona, Galida, muraglitazar, gefemrozil, fenofibrato);
- b) inhibidores de la reductasa HMG-CoA, estatinas (por ejemplo simvastatina, pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina, fluvastatina);
- 15 c) inhibidores de absorción de colesterol (por ejemplo ezetimiba);
- d) inhibidores de IBAT (por ejemplo AZD-7806);
- e) agonistas de LXR (por ejemplo GW-683965A, T-0901317);
- f) moduladores del receptor FXR;
- g) inhibidores de la fosfolipasa;
- 20 5) agentes antianginales, por ejemplo, nitratos y nitritos;
- 6) moduladores de estrés oxidativos, por ejemplo, antioxidantes (por ejemplo probucol, AG1067).

Métodos de preparación

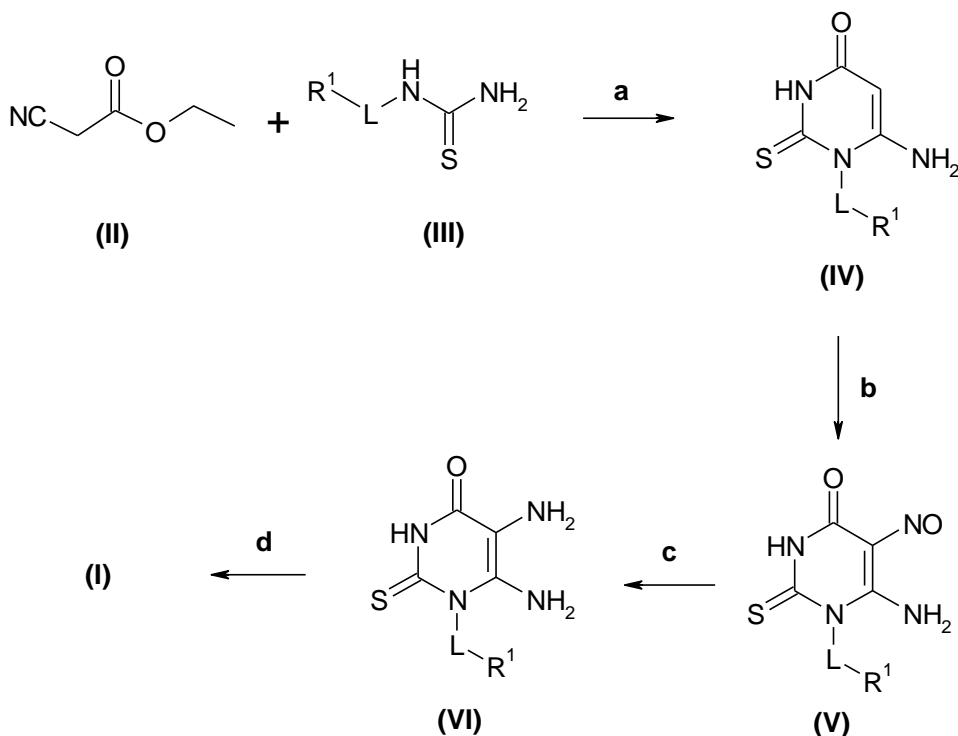
De acuerdo a la presente invención, se proporciona además un proceso para la preparación de compuestos de Fórmula (I), o una sal, solvato, enantiómero, diastereómero o racemato farmacéuticamente aceptable del mismo donde R¹, L, X e Y son definidos como en la Fórmula (I), a menos que se establezca lo contrario.

A través de la siguiente descripción de esos procesos se entiende que, donde sea apropiado, grupos de protección adecuados serán adicionados a, y posteriormente eliminados de, los diferentes reactivos y productos intermedios de una manera que sea fácilmente comprendida por una persona experta en el arte de la síntesis orgánica. Los procedimientos convencionales para usar tales grupos de protección así como ejemplos de grupos de protección adecuados son descritos, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, Nueva York, (1999). También es entendido que una transformación de un grupo o sustituyente en otro grupo o sustituyente mediante manipulación química puede ser realizada en cualquier producto intermedio o final en la vía sintética hacia el producto final, en el cual el tipo posible de transformación está limitado solamente por la incompatibilidad inherente de otras funcionalidades portadas por la molécula en ese estado a las condiciones o reactivos empleados en la transformación. Esas incompatibilidades inherentes, y vías de evitarlas llevando a cabo transformaciones apropiadas y pasos sintéticos en un orden adecuado, serán fácilmente comprendidas por la persona experta en el arte de la síntesis orgánica. Ejemplos de transformaciones son dados a continuación, y será entendido que las transformaciones descritas no están limitadas solamente a los sustituyentes o grupos genéricos para los que las transformaciones son ejemplificadas. Referencias y descripciones de otras transformaciones adecuadas son dadas en "Comprehensive Organic Transformations – A Guide to Funcional Group Preparations" R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989). Referencias y descripciones de otras reacciones adecuadas son descritas en libros de texto de química orgánica, por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry", Marzo 4ta ed. McGraw Hill (1992) o, "Organic synthesis", Smith, McGraw Hill, (1994). Las técnicas para la purificación de productos intermedios y productos finales incluyen por ejemplo, cromatografía de fase inversa y lineal en columna o placa rotatoria, recristalización, destilación y extracción líquido-líquido o sólido-líquido, las que serán fácilmente comprendidas por una persona experta en el arte. Las definiciones de sustituyentes y grupos son como en la fórmula I excepto donde se defina diferente. Los términos "temperatura del local" y "temperatura ambiente" significarán, a menos que se especifique lo contrario, una temperatura entre 16 y 25 °C. El término "reflujo" significará, a menos que se establezca lo contrario, con referencia a un solvente usando una temperatura a o ligeramente por encima del punto de ebullición del solvente nombrado. Se entiende que microondas

pueden ser usadas para calentar las mezclas de reacción. Los términos “cromatografía flash” o “cromatografía flash en columna” significará una cromatografía preparativa sobre sílice usando un solvente orgánico, o mezclas de los mismos, como fase móvil.

Preparación de los productos finales

- 5 1. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I), donde R^1 y L son definidos como en la Fórmula (I) y X es S e Y es O es mostrado en el Esquema 1:



Los compuestos de la fórmula (II), (III), (IV), (V) y (VI) son productos intermedios útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (I) (donde R^1 y L son como los definidos en la Fórmula (I)). Los compuestos de la fórmula (II) a (VI) están comercialmente disponibles, o pueden ser preparados a partir de los comercialmente disponibles, o de los compuestos descritos en la literatura (Traube W., *J. Lieb. Ann.* 1904, 331, 64; Ouwkerk y otros *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 14, 2356).

15 **a)** Reacción de etil cianoacetato (II) con una tiourea de fórmula (III) donde R^1 y L son como los definidos en Fórmula (I). En el proceso, el etil cianoacetato (II) y una tiourea (III) apropiada son disueltos o suspendidos en un alcohol adecuado, tal como etanol, y un alcóxido, tal como etóxido de sodio, es añadido. La temperatura es típicamente desde 70 °C hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

20 **b)** Reacción de un tiouracil de fórmula (IV), donde R^1 y L son como los definidos en la Fórmula (I) con nitrito de sodio en una solución ácida. En el proceso, el tiouracil de fórmula (IV) es suspendido en un solvente, tal como ácido acético, (10 a 100% en solución acuosa) o ácido clorhídrico (solución acuosa 1N), y agitado a una temperatura adecuada entre 0°C y 85 °C durante 10 a 20 minutos antes que el nitrito de sodio, que está disuelto en agua, sea añadido.

25 **c)** Reducción de un compuesto nitroso de fórmula (V), donde R^1 y L son como los definidos en la Fórmula (I). En el proceso, la reducción de los compuestos nitrosos (V) puede ser llevada a cabo con un agente de reducción adecuado, tal como ditionita de sodio, en una mezcla solvente adecuada, tal como agua, solución de amoníaco o hidróxido de sodio (solución acuosa 1N), a una temperatura que oscila entre la temperatura ambiente y 75 °C durante 30 minutos hasta 24 horas. Alternativamente la ditionita de sodio pudiera ser añadida directamente a las condiciones usadas en el paso b.

d) La reacción de una diamina de fórmula (VI), donde R^1 y L son como los definidos en la Fórmula (I) con i) ácido fórmico, ii) acetato de formamidina o con iii) trialquilortoéster es descrita a continuación:

30 (i) la diamina de fórmula (VI) es tratada con ácido fórmico (98%), a una temperatura adecuada entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El proceso es continuado durante un período de tiempo adecuado, típicamente entre 20 a 30 minutos. Después de la eliminación del ácido fórmico, el tratamiento con una base acuosa adecuada, por ejemplo, con 10% solución de hidróxido de sodio acuosa, produce entonces el compuesto de Fórmula (I). El tratamiento con base es llevado a cabo durante un tiempo adecuado a una temperatura adecuada, por ejemplo durante alrededor de 30 a 90 minutos a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de

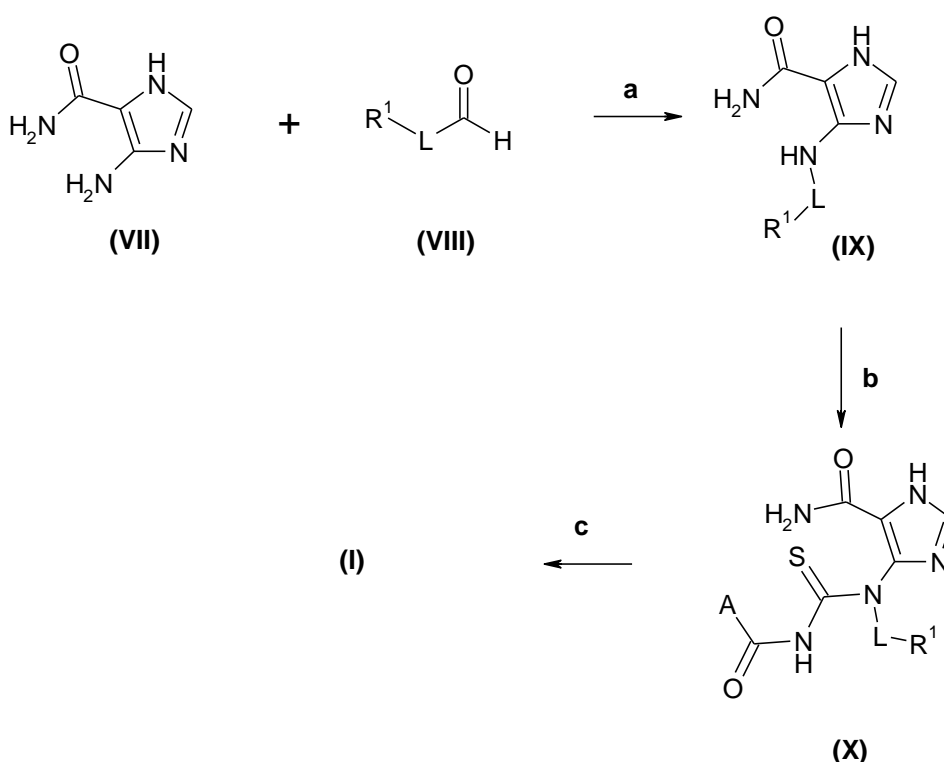
reflujo de la mezcla de reacción. Alternativamente la reacción puede ser realizada en un solvente tal como agua a la cual ácido fórmico y ácido sulfúrico es añadido. La reacción es luego calentada bajo reflujo toda la noche la cual después de la neutralización da el compuesto de Fórmula (I).

5 (ii) la diamina de fórmula (VI) es tratada con acetato de formamidina en un solvente tal como dimetil sulfóxido a una temperatura adecuada, por ejemplo 70 °C, hasta que la reacción es completa, típicamente durante 1–3 h.

(iii) la diamina de fórmula (VI) es tratada a una temperatura adecuada con un exceso de un orto éster apropiado tal como trietilortoformato y tripropilortoformato, opcionalmente en presencia de un solvente adecuado tal como un alcohol, hasta que la reacción es completa. La temperatura es típicamente hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, y los tiempos de reacción son generalmente desde 30 minutos a toda la noche.

10 Otros métodos para la conversión de una diamina de fórmula (VI) en un compuesto de Fórmula (I) son descritos en la literatura y serán fácilmente conocidos por la persona experimentada en el arte.

2. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I), donde R^1 y L son como los definidos en Fórmula (I) y X es S e Y es O es mostrado en el Esquema 2 (Suzuki y otros *Chem. Pharm. Bull.* 2002, 50, 1163):



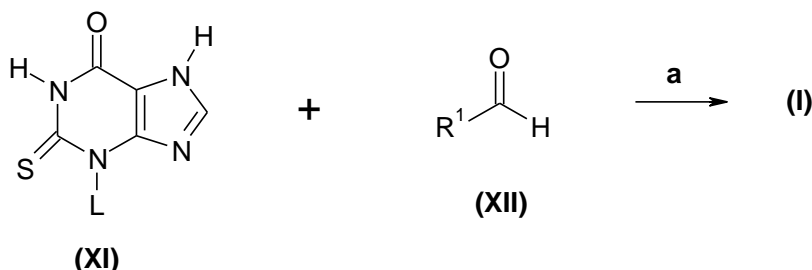
15 Los compuestos de la fórmula (VII), (VIII), (IX) y (X) son productos intermedios útiles en la preparación de los compuestos de Fórmula (I) donde R^1 y L son como los definidos en la Fórmula (I). Los compuestos de la fórmula (VII) a (X) están comercialmente disponibles, o pueden ser preparados a partir de los comercialmente disponibles, o de los compuestos descritos en la literatura.

20 **a)** Reacción de 5-aminoimidazol-4-carboxamida (VII) con un aldehído apropiado de fórmula (VIII), donde R^1 y L son como los definidos en la Fórmula (I), y cianoborohidruro de sodio, acetoxiborohidruro de sodio o borohidruro de sodio en un solvente adecuado, tal como metanol, opcionalmente con la adición de ácido acético, a temperatura del local o con calentamiento de hasta 50 °C dio el producto intermedio (IX). Alternativamente la imina formada es aislada y reducida por hidrogenación catalítica a temperatura ambiente con un catalizador tal como óxido de platino en un solvente adecuado, tal como metanol, para producir el producto intermedio (IX).

25 **b)** Reacción del producto intermedio (IX), donde R^1 y L son como los definidos en la Fórmula (I), con un isotiocianato tal como benzoil isotiocianato o etoxicarbonil isotiocianato en un solvente tal como diclorometano a temperatura ambiente o con calentamiento hasta la temperatura de reflujo dio el producto intermedio (X).

30 **c)** Reacción del producto intermedio (X), donde R^1 y L son como los definidos en la Fórmula (I), con una base tal como hidróxido de sodio o amoníaco (en metano 7N) a una temperatura entre 80 °C y la temperatura de reflujo del solvente y entonces produce el compuesto de Fórmula (I).

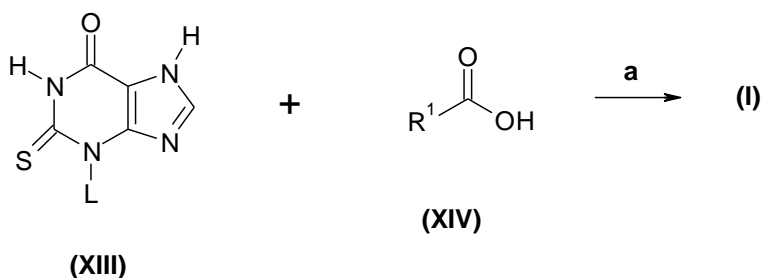
3. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I), donde R^1 y L son como los definidos a continuación y X es S e Y es O es mostrado en el Esquema 3:



5 Los compuestos de la fórmula (XI) y (XII) son productos intermedios útiles en la preparación de los compuestos de la Fórmula (I), donde R^1 es definido como en la Fórmula (I), y L representa $(R^{12})_p-Q-(CR^{13}R^{14})_r$, donde Q es NR^6 y R^6 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , p y r son como los definidos en Fórmula (I). Los compuestos de la fórmula (XI) a (XII) están comercialmente disponibles, o pueden ser preparados a partir de los comercialmente disponibles, o de los compuestos descritos en la literatura.

10 a) Reacción de (XI) con un aldehído apropiado de fórmula (XII), donde R^1 y L son definidos como anteriormente, ácido acético y cianoborohidruro de sodio o acetoxiborohidruro de sodio en un solvente adecuado tal como metanol, a temperatura ambiente o con calentamiento de hasta 50 °C dio el compuesto de Fórmula (I).

4. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I), donde R^1 y L son como los definidos a continuación y X es S e Y es O es mostrado en el Esquema 4:



15 Los compuestos de la fórmula (XIII) y (XIV) son productos intermedios útiles en la preparación de los compuestos de la Fórmula (I), donde R^1 es definido como en la Fórmula (I), y L representa $(R^{12})_p-Q-(CR^{13}R^{14})_r$, donde Q es NR^6 y R^6 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , p y r son como los definidos en la Fórmula (I). Los compuestos de la fórmula (XIII) a (XIV) están disponibles, o pueden ser preparados de los comercialmente disponibles, o de los compuestos descritos en la literatura.

20 a) Reacción de (XIII) con un ácido carboxílico apropiado de fórmula (XIV), donde R^1 y L son definidos anteriormente, O-benzotriazol-1-il-N,N,N,N-tetrametiluronio tetrafluoroborato y una base adecuada tal como diisopropiletilamina en un solvente adecuado tal como dimetilformamida a temperatura ambiente dio el compuesto de Fórmula (I).

La invención es ilustrada, pero de ninguna manera limitada, por los siguientes ejemplos:

Métodos Generales

25 Todos los solventes usados estaban comercialmente disponibles y eran tanto anhidros o de grado analítico. Las reacciones fueron típicamente corridas bajo una atmósfera inerte de nitrógeno o argón.

30 Los espectros 1H y ^{13}C NMR fueron registrados a 400 MHz para el protón y 100 MHz para el carbono-13 ambos en un Espectrómetro Varian Mercury Plus 400 NMR equipado con una sonda Varian 400 ATB PFG, o un Espectrómetro Bruker av400 NMR equipado con un cabezal de sonda SEI $^1H/D-^{13}C$ de inyección de flujo de 3mm con gradientes Z usando un manipulador de líquidos BEST 215 para la inyección de la muestra, o un espectrómetro Bruker DPX400 NMR equipado con un cabezal de sonda de 4 núcleos equipado con gradientes Z. Alternativamente, los espectros fueron registrados a 600 MHz para el protón (150 MHz) y carbono-13 (60 MHz) con un cabezal de sonda TXI de 5 mm con gradientes Z. Todos los solventes deuterados contenían típicamente 0.03% a 0.05% v/v de tetrametilsilano, el cual fue usado como la señal de referencia (fijada a δ 0.00 para ambos 1H y ^{13}C). Cuando las muestras fueron corridas sin tetrametilsilano las siguientes señales de referencia fueron usadas: la línea media de DMSO- d_6 δ 2.50 (1H), δ 39.51 (^{13}C); la línea media de CD_3OD δ 3.31 (1H) o δ 49.15 (^{13}C); acetona- d_6 2.04 (1H), 206.5 (^{13}C); y $CDCl_3$ δ 7.26 (1H), la línea media de $CDCl_3$ δ 77.16 (^{13}C) (a menos que se indique lo contrario).

Los espectros de masa fueron registrados en un Waters MS que consiste de un detector Waters Micromass ZQ y Alliance 2795 (LC) a 120 °C. El espectrómetro de masa fue equipado con una fuente de iones de electrospray (ES)

operada en un modo de ión positivo o negativo. El espectrómetro de masa fue escaneado entre m/z 100–1000 con un tiempo de escaneo de 0.3s. Alternativamente, los espectros de masa fueron registrados en un Waters LCMS que consiste de una Alliance 2795 (LC), Waters PDA 2996, y detector ELS (Sedex 75) y un espectrómetro de masa cuadrúpolo simple ZMD. El espectrómetro de masa fue equipado con una fuente de iones de electrospray (ES) operada en un modo de ión positivo o negativo. El voltaje capilar fue 3 kV y el voltaje del cono fue 30 V. El espectrómetro de masa fue escaneado entre m/z 100–600 con un tiempo de escaneo de 0.7s. La temperatura de la columna fue fijada a 40 °C. El Detector con Arreglo de Diodo fue escaneado desde 200–400 nm. La temperatura del detector ELS fue ajustada hasta 40 °C y la presión fue fijada a 1.9 bar. Para la separación LC un gradiente lineal fue aplicado comenzando a 100% A (10 mM de acetato de amonio en 5% de acetonitrilo) y terminando a 100% B (acetonitrilo) después de cuatro minutos. La columna usada fue una X–Terra MS C8, 3.0 x 50; 3.5 μ m (Waters) corrida a 1.0 mL/min.

Alternativamente, espectros de masa fueron realizados en un GC–MS (GC 6890, 5973N MSD) suministrado por Agilent Technologies. La columna usada fue una VF–5 MS, ID 0.25 mm x 30m, 0.25 μ m (Varian Inc.). Un gradiente de temperatura lineal fue aplicado comenzando a 40 °C (mantenida 1 min) y terminando a 300 °C (mantenida 1 min), 25 °C/min. El MS fue equipado con una fuente de iones CI y el gas reactivo fue metano. El MS fue escaneado entre m/z 50–500 y la velocidad del escaneo fue fijada a 3.25 scan/s. El MS fue equipado con una fuente de iones EI. El MS fue escaneado entre m/z 50–500 y la velocidad del escaneo fue fijada a 3.25 scan/s. El voltaje del electrón fue fijado a 70 eV.

Análisis Elemental para la composición de C, H y N fue realizado usando un Sistema de Combustión Elemental de Costech Instrument ECS4010 con un flujo de helio de 100 mL/min (14 psi), oxígeno 20 mL/min (10 psi), aire 25 psi y purga de 50 mL/min. Los análisis reportados son un promedio de dos corridas.

Los análisis HPLC fueron realizados en un sistema Controlador Water 600 con un Automuestreador Waters 717 Plus y un Detector de Arreglo de Fotodiodo Waters 2996. La columna usada fue una ACE C₁₈, 5 μ m, 4.60 x 150 mm. Un gradiente lineal fue aplicado, comenzando a 95 % A (0.1% H₃PO₄ en agua) y terminando a 55% B (MeCN) en corrida de 20 min. La columna estaba a temperatura ambiente con la tasa de flujo de 1.0 mL/min. El Detector de Arreglo de Diodo fue escaneado desde 200–400 nm. Alternativamente, los análisis HPLC fueron realizados en un sistema Agilent HP1100 que consiste de Desgasificador al Vacío G1379A Micro, Bomba Binaria G1312A, automuestreador de placa G1367A Well, Compartimiento de Columna con Termostato G1316A y Detector de Arreglo de Diodo G1315B. Columna: X–Terra MS, Waters, 3.0 x 100 mm, 3.5 μ m. La temperatura de la columna fue fijada a 40 °C y la tasa de flujo a 1.0 mL/min. El Detector con Arreglo de Diodo fue escaneado desde 210–300 nm, el ancho del pico y del paso fueron fijados a 2 nm y 0.05 min, respectivamente. Un gradiente lineal fue aplicado, comenzando a 100 % A (10 mM acetato de amonio en 5 % acetonitrilo) y terminando a 100% B (MeCN), en 6 min.

El calentamiento con microondas fue realizado en un CEM Discover LabMate, o en un Sistema Iniciador de Biotage a la temperatura indicada en los tubos del microondas recomendados. Alternativamente, el calentamiento con microondas fue realizado en una cavidad del microonda en modo simple del Sintetizador Smith produciendo irradiación continua a 2450 MHz.

Un procedimiento de preparación típico después de una reacción consistió de la extracción del producto con un solvente tal como etil acetato, lavando con agua seguido por secado de la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio, filtración y concentración de la solución *al vacío*.

La cromatografía en capa delgada (TLC) fue realizada en Alugram[®] (Gel de sílice 60 F₂₅₄) de Mancherey–Nagel o en placas TLC de Merck (Gel de sílice 60 F₂₅₄) y UV fue típicamente usado para visualizar las manchas. Métodos de visualización adicionales fueron también empleados en algunos casos. En esos casos la placa TLC fue desarrollada con yodo (generado mezclando aproximadamente 1 g de I₂ a 10 g de gel de sílice), vanillin (generado disolviendo alrededor de 1 g de vanillin en 100 mL 10% H₂SO₄), ninhidrina (disponible comercialmente de Aldrich), o Magic Stain (generado mezclando vigorosamente 25 g (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O, 5 g (NH₄)₂Ce(IV)(NO₃)₆, 450 mL H₂O y 50 mL H₂SO₄ concentrado) para visualizar el compuesto. Los solventes típicos usados fueron mezclas de cloroformo/metanol, diclorometano/metanol, etil acetato/metanol, hexanos/etil acetato y heptano/etil acetato.

La cromatografía flash fue realizada usando 40–63 μ m (230–400 mesh) de gel de sílice de Silicycle seguido de técnicas análogas a aquellas divulgadas en Still, W.C.; Kahn, M.; y Mitra, M. *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 2923 – 2925. Alternativamente, la cromatografía flash fue realizada en un Combi Flash[®] Companion[™] usando columnas flash de fase normal RediSep[™]. Los solventes típicos usados fueron mezclas de cloroformo/metanol, diclorometano/metanol, etil acetato/metanol, hexanos/etil acetato y heptano/etil acetato.

La cromatografía preparativa fue realizada en un Sistema Waters Prep LC 4000 usando un Arreglo de Diodos Waters 2487 o en un Waters LC Module 1 plus. La columna usada fue una Waters XTerra Prep C₁₈, 5 μ m, 30 x 100 mm o una Phenomenex Luna C₁₈, 5 μ m, 21.6 x 250 mm. Los gradientes reducidos con acetonitrilo/ agua con el agua conteniendo 0.1% ácido trifluoroacético o 10 mM acetato de amonio, fueron usados para eluir el compuesto a una tasa de flujo de 20 mL/min y un tiempo de corrida total entre 20–30 min. Alternativamente, la cromatografía preparativa fue corrida en un Waters autopurificación HPLC con un detector con arreglo de diodo. La columna usada fue una XTerra MS C₈, 10 μ m,

19 x 300 mm, o una Atlantis C1₈, 5 μm, 19 x 100 mm. Los gradientes reducidos con acetonitrilo/(95:5 0.1 M acetato de amonio:acetonitrilo) fueron usados a una tasa de flujo de 20 mL/min. El gradiente con acetonitrilo/0.1 M acetato de amonio en 5% de acetonitrilo en MilliQ Agua corridos desde 0 a 35–50% de acetonitrilo, en 15 min. Tasa de flujo : 15 ml/min. Alternativamente, la purificación fue realizada en un Shimadzu LC–8A HPLC semipreparativa con un detector UV–VIS Shimadzu SPD–10A equipado con una columna Waters Symmetry[®] (C₁₈, 5 μm, 19 mm x 100 mm). Los gradientes reducidos con acetonitrilo/0.1% ácido trifluoroacético en MilliQ Water fueron usados a una tasa de flujo de 10 ml/min.

Las siguientes abreviaturas han sido usadas:

| | |
|-----------------------|---|
| ac. | acuoso; |
| 10 Boc ₂ O | di- <i>tert</i> -butil dicarbonato; |
| m-CPBA | ácido 3-cloroperoxibenzoico; |
| DCM | diclorometano |
| DEAD | dietyl azodicarboxilato |
| DIPEA | <i>N,N</i> -diisopropiletilamina; |
| 15 DMF | <i>N,N</i> -dimetilformamida; |
| DMSO | dimetilsulfóxido; |
| EtOH | etanol; |
| equiv. | equivalente; |
| HOAc | ácido acético; |
| 20 MeOH | metanol; |
| NaCNBH ₃ | cianoborohidruro de sodio; |
| NaOH | hidróxido de sodio |
| t.n. | toda la noche; |
| t.a. | temperatura ambiente; |
| 25 TEMPO | radical-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi |
| THF | tetrahidrofurano; |
| TFA | ácido trifluoroacético; |

Los materiales de partida usados estaban disponibles de fuentes comerciales o preparadas de acuerdo con los procedimientos de la literatura y tenían datos experimentales de acuerdo con aquellos reportados. Los siguientes ejemplos de material de partida fueron preparados de acuerdo con los procedimientos de la literatura:

2-(1*H*-Benzimidazol-2-il)etilamina dihidrocloruro: Nicolaou, K. C.; Trujillo, J. I.; Jandeleit, B.; Chibale, K.; Rosenfeld, M.; Diefenbach, B.; Cheresch, D. A.; Goodman, S. L. *Bioorg. Med. Chem.*, 1998, 6, 1185–1208.

1,1-Dimetoxipropan-2-ol: Hunter, R.; Michael, J.P.; y Tomlinson, G. D. *Tetrahedron*, 1994, 50, 871–888.

Fenil(piridin-2-il)acetaldehído: Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1982), 3 pp.; JP57072963

35 Ejemplos

A continuación aparecen un número de ejemplos no limitativos de compuestos de la presente invención.

Ejemplo 1

3-(piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona

(a) *N*-(Piridin-2-ilmetil)tiourea

40 2-(Aminometil)piridina (2.0 g, 18.5 mmol) fue añadida en forma de gotas a una solución agitada de benzoil isotiocianato (3.3 g, 20.2 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) a 0 °C. La mezcla fue agitada a 0 °C durante 4 h. El solvente fue evaporado *al*

5 *vacío* y ácido sulfúrico 1M (40 mL) fue añadido. La mezcla de reacción fue agitada a t.a. durante 19 h. La mezcla fue neutralizada con carbonato de sodio saturado (ac.). El aceite que se formó en la solución durante la neutralización fue eliminado con una espátula. El sólido fue recogido, lavado y secado. El sólido fue luego disuelto en hidróxido de sodio (10% ac., 15 mL) y MeOH (5mL) y la solución fue agitada a t.a. durante 20h. La mezcla de reacción fue neutralizada con ácido sulfúrico 2M y la solución acuosa fue extraída con etil acetato (2x50 mL). La fase orgánica fue tratada con carbón activado, filtrada, secada (Na₂SO₄) y evaporada. El residuo fue suspendido en dietil éter, filtrado, lavado con dietil éter y secado, dando el compuesto del título (1.35 g, 44%) como un sólido. El producto crudo fue usado en el próximo paso sin purificación adicional.

10 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 8.52–8.51 (1H), 8.09–8.07 (1H), 7.79–7.75 (1H), 7.43–7.22 (4H), 4.71 (2H); MS (ESI) m/z 168 (M+1).

(b) 6-Amino-1-(piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona

15 N-(Piridin-2-ilmetil)tiourea (1.35 g, 8.09 mmol, obtenida del Ejemplo 1(a)) y etil cianoacetato (1.1 g, 9.71 mmol) fueron añadidos a etóxido de sodio (hecho recientemente de sodio 0.20 g, 8.9 mmol en etanol (16 mL)). La mezcla de reacción fue agitada bajo reflujo a 90 °C durante 16 h. La mezcla fue luego diluida con agua (20 mL) y neutralizada con ácido sulfúrico 2M. El sólido precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua y secado, dando el compuesto del título (1.8 g, 96%) como un sólido. El producto crudo fue usado en el próximo paso sin purificación adicional.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 11.93 (1H), 8.51–8.50 (1H), 7.81–7.77 (1H), 7.31–7.28 (2H), 7.00 (2H), 5.72 (2H) 4.92 (1H); MS (ESI) m/z 235 (M+1).

(c) 5,6-Diamino-1-(piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona

20 6-Amino-1-(piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona (0.60 g, 2.56 mmol, obtenida del Ejemplo 1(b)) fue disuelta en ácido acético (90% ac., 10 mL) y fue calentada a 75 °C durante 5 minutos. Nitrito de sodio (0.20 g, 2.95 mmol) fue añadido y el calentamiento continuó durante otros 30 minutos. El solvente fue eliminado *al vacío* y el residuo fue suspendido en agua (6 mL), y amoníaco (32% ac., 6 mL) fue añadido. La mezcla de reacción fue calentada a 75 °C y ditionita de sodio (1.1 g, 6.4 mmol) fue añadida y la mezcla resultante se continuó agitando a 75 °C durante 5 minutos, y luego fue agitada a t.a. durante 30 minutos. Después de ajustar la solución a pH neutro con ácido sulfúrico 2M el sólido precipitado fue recogido por filtración, lavado con una pequeña cantidad de agua y secado, dando el compuesto del título (0.331 g, 52%) como un sólido. El producto crudo fue usado en el próximo paso sin purificación adicional.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 11.90 (1H), 8.54–8.49 (1H), 7.83–7.76 (1H), 7.38–7.28 (2H), 6.22 (2H), 5.79 (2H), 3.49 (2H); MS (ESI) m/z 250 (M+1).

30 (d) 3-(piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

35 5,6-Diamino-1-(piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona (0.33 g, 1.3 mmol, obtenida del Ejemplo 1(c)) en ácido fórmico fue calentada a 70 °C durante 30 minutos. El exceso de ácido fórmico fue evaporado *al vacío*. Hidróxido de sodio (10% ac., 2 mL) fue añadido al residuo y la mezcla de reacción fue calentada a 70 °C durante 1 h. La mezcla fue luego diluida con agua (20 mL) y neutralizada usando ácido sulfúrico 2M. El sólido precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua y secado. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa, dando el compuesto del título (0.068 g, 20%) como un sólido.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.86 (1H), 12.55 (1H), 8.45–8.43 (1H), 8.09 (1H), 7.73–7.69 (1H), 7.25–7.24 (1H), 7.17 (1H), 5.79 (2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm 174.3, 155.0, 152.7, 149.7, 148.9, 141.4, 136.6, 122.1, 120.8, 110.6, 51.6; MS (ESI) m/z 260 (M+1).

40 **Ejemplo 2**

3-(piridin-3-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

(a) 6-Amino-1-(piridin-3-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona

45 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 1(b) usando N-(piridin-3-ilmetil)tiourea (Beaudegnies, R., Wendeborn, S., *Heterocycles*, 2003, 11, 2417–2424) (1.19 g, 7.12 mmol) y etil cianoacetato (0.97 g, 8.54 mmol), dando el compuesto del título (1.38 g, 83%) como un sólido.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.02 (1H), 8.48–8.46 (2H), 7.56–7.54 (1H), 7.38–7.35 (1H), 6.99 (2H), 5.72 (2H), 4.91 (1H); MS (ESI) m/z 235 (M+1).

(b) 5,6-Diamino-1-(piridin-3-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona

50 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 1(c) usando 6-amino-1-(piridin-3-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona (0.50 g, 2.27 mmol, obtenida del Ejemplo 2(a)), Nitrito de sodio (0.17 g, 2.50 mmol) y ditionita de sodio (0.99 g, 5.68 mmol), con la excepción de que el tiempo de reacción fue 1h

a t.a. después de la adición de ditionita de sodio. El compuesto del título crudo fue obtenido como un sólido (0.376 g, 66%) .

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 10.31 (1H), 8.47 (1H), 8.46 (1H), 7.57–7.54 (1H), 7.37–7.34 (1H), 6.18 (2H), 5.80 (2H), 3.50 (2H); MS (ESI) m/z 250 (M +1).

5 (c) 3-(piridin-3-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 1(d) usando 5,6-diamino-1-(piridin-3-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona (0.38 g, 1.5 mmol, obtenida del Ejemplo 2(b)), dando el compuesto del título (0.072 g, 19%) como un sólido.

10 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.90 (1H), 12.57 (1H), 8.64–8.63 (1H), 8.47–8.45 (1H), 8.17 (1H), 7.78–7.76 (1H), 7.34–7.31 (1H), 5.74 (2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm 174.0, 152.5, 149.2, 149.1, 148.5, 141.4, 135.4, 131.7, 123.4, 110.9, 48.0; MS (ESI) m/z 260 (M +1).

Ejemplo 3

3-(piridin-4-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

(a) 6-Amino-1-(piridin-4-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona

15 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 1(b), usando N-(piridin-4-ilmetil)tiourea (1.0 g, 5.98 mmol) y etil cianoacetato (0.64 mL, 5.98), con la excepción de que un tiempo de reacción de 4 h fue usado, y la solución fue neutralizada con ácido acético. El compuesto del título crudo fue obtenido (1.07 g, 76%) como un sólido.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.05 (1H), 8.51 (2H), 7.13 (2H), 6.96 (2H), 5.78 (2H), 4.92 (1H); MS (ESI) m/z 235 (M +1).

20 (b) 5,6-Diamino-1-(piridin-3-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 1(c), usando 6-amino-1-(piridin-4-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona (0.10 g, 0.43 mmol, obtenida del Ejemplo 3(a)), nitrito de sodio (0.034 g, 0.50 mmol) y ditionita de sodio (0.20 g, 1.14 mmol), con la excepción de que 1.5 h de tiempo de reacción a t.a. fue usado después de la adición de ditionita de sodio. El compuesto del título crudo fue obtenido (0.074 g, 70%) como un sólido.

25

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 10.49 (1H), 8.51–8.50 (2H), 7.13 (2H), 6.13 (2H), 5.58 (2H), 3.49 (2H); MS (ESI) m/z 250 (M +1).

(c) 3-(piridin-4-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

30 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 1(d), usando 5,6-diamino-1-(piridin-4-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona (0.25 g, 1.0 mmol, obtenida del Ejemplo 3(b)), con la excepción de que 20 minutos de tiempo de reacción en ácido fórmico fue usado, seguido por un tiempo de reacción de 45 minutos en hidróxido de sodio (10% ac.). El compuesto del título fue obtenido (0.033, 13%) como un sólido.

35 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.92 (1H), 12.62 (1H), 8.48–8.47 (2H), 8.13 (1H), 7.24 (2H), 5.72 (2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm 174.2, 152.6, 159.5, 149.0, 145.0, 141.5, 122.0, 110.1, 49.4; MS (ESI) m/z 260 (M +1).

Ejemplo 4

3-[[3-etoxi-4-(2-etoxietoxi)piridin-2-il]metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

(a) 3-Etoxi-2-metil-4H-piran-4-ona

40 3-Hidroxi-2-metil-4-pirona (10 g, 79.4 mmol) fue disuelta en metanol (10 mL) e hidróxido de sodio (3.49 g, 87.3 mmol) en agua (8 mL) fue añadido, seguido por etil yoduro (6.97 mL, 87.3 mmol). La mezcla de reacción fue agitada bajo reflujo toda la noche. La mezcla de reacción fue entonces particionada entre agua (50 mL) y CH₂Cl₂ (100 mL). La fase orgánica fue lavada con hidróxido de sodio (5%, ac.), agua, secada (MgSO₄) y evaporada para dar el producto del título (8.7 g, 71%) como un sólido. El producto crudo fue usado en el próximo paso sin purificación adicional.

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7.60 (1H), 6.33 (1H), 4.12 (2H), 2.31 (3H), 1.31 (3H); MS (ESI) m/z 155 (M +1).

45 (b) 3-Etoxi-2-metilpiridin-4(1H)-ona

Amoníaco (28% ac. 20 mL) fue añadido a una solución de 3-etoxi-2-metil-4H-piran-4-ona (8.5 g, 55 mmol, obtenida del Ejemplo 4(a)) en etanol (20 mL) y la mezcla fue agitada bajo reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción fue enfriada hasta t.a. y la solución fue evaporada *al vacío*. El pH fue ajustado hasta pH 1 con 2M HCl, y la fase acuosa fue extraída

con etil acetato. El pH de la fase de agua fue luego ajustado hasta pH 10 con hidróxido de sodio 2M. La fase acuosa fue extraída con etil acetato (3x100 mL) y luego saturada con NaCl (s) y extraída con CHCl₃. La fase orgánica fue secada (Na₂SO₄) y evaporada para dar el producto del título (8.0 g, 95%). El producto crudo fue usado en el próximo paso sin purificación adicional.

5 ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7.88 (1H), 6.47 (1H), 3.89 (2H), 2.42 (3H), 1.40 (3H); MS (ESI) m/z 153 (M+).

(c) 3-Etoxi-4-(2-etoxietoxi)-2-metilpiridina

10 Trifenilfosfina (2.93 g, 11.2 mmol) fue añadida a una solución agitada de 3-etoxi-2-metilpiridin-4(1H)-ona (1.42 g, 9.3 mmol, obtenida del Ejemplo 4(b)) en THF (15 mL). 2-Etoxi etanol (2.93 g, 11.2 mmol) fue añadido en forma de gotas, seguido por la adición en forma de gotas de DEAD (1.76 mL, 11.2 mmol). La mezcla de reacción fue luego agitada bajo reflujo toda la noche. El solvente fue evaporado *al vacío* y el residuo fue disuelto en agua (15 mL). La solución acuosa fue ajustada hasta pH 1 con ácido clorhídrico 2M, luego extraída con etil acetato (3x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄) y concentradas, y el producto crudo fue purificado por cromatografía flash (CHCl₃/MeOH; 9:1), dando el compuesto del título (0.92 g, 44%).

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8.09 (1H), 6.69 (1H), 4.23–4.15 (4H), 3.83–3.81 (2H), 3.59 (2H), 2.47 (3H), 1.37 (3H), 1.22 (3H); MS (ESI) m/z 226 (M +1).

(d) 3-Etoxi-4-(2-etoxietoxi)piridina-2-carbaldehído

20 3-Etoxi-4-(2-etoxietoxi)-2-metilpiridina (0.92 g, 4.09 mmol, obtenida del Ejemplo 4(c)) disuelta en CH₂Cl₂ (5mL) fue añadida en forma de gotas a m-CPBA (1.33 g, 4.50 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a t.a. durante 16 h. CH₂Cl₂ (10 mL) fue luego añadido y la fase orgánica fue lavada con carbonato de sodio (5% ac., 2x20 mL), secada (MgSO₄) y evaporada *al vacío*. El residuo fue disuelto en anhídrido acético (20 mL) y agitado a 130 °C durante 1 h. El solvente fue evaporado *al vacío* y agua (40 mL) fue añadida al residuo. El pH fue ajustado hasta pH 8 con hidróxido de sodio 2M. La fase acuosa fue extraída con CH₂Cl₂, secada (MgSO₄) y evaporada. El residuo fue disuelto en etanol (5 mL) e hidróxido de sodio 2M (8 mL) fue añadido. La mezcla fue agitada bajo reflujo durante 2 h. El solvente fue evaporado y el residuo particionado entre agua y CH₂Cl₂. La fase orgánica fue secada (MgSO₄) y concentrada y el residuo fue disuelto en CH₂Cl₂ (10 mL) y óxido de manganeso (1.57 g, 18.06 mmol) fue añadido. La mezcla fue luego agitada bajo reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno toda la noche. La mezcla de reacción fue filtrada a través de celita y concentrada, y el producto crudo fue purificado por cromatografía flash (heptano/etil acetato; 1:1), dando el compuesto del título (0.22 g, 22%).

30 ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 10.37 (1H), 8.36 (1H), 6.99 (1H), 4.26–4.21 (4H), 3.84–3.82 (2H), 3.58 (2H), 1.40 (3H), 1.20 (3H); MS (ESI) m/z 240 (M +1).

(e) 4-([3-Etoxi-4-(2-etoxietoxi)piridin-2-il]metil)amino)-1H-imidazol-5-carboxamida

35 NaCNBH₃ (0.046 g, 0.73 mmol) fue añadida en porciones a una solución agitada de 5-amino-4-imidazolcarboxamida hidrocloreuro (0.150 g, 0.92 mmol) y 3-etoxi-4-(2-etoxietoxi)piridina-2-carbaldehído (0.220 g, 0.92 mmol, obtenida del Ejemplo 4(d)) en MeOH (1.5 mL) a t.a. durante 10 minutos. La mezcla de reacción fue agitada a t.a. durante 2 días. La mezcla fue filtrada y el filtrado fue evaporado *al vacío* para dar un crudo del compuesto del título en rendimiento cuantitativo. MS (ESI) m/z 364 (M +1).

(f) 3-([3-etoxi-4-(2-etoxietoxi)piridin-2-il]metil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

40 Etoxicarbonil isotiocianato (0.12 mL, 1.10 mmol) fue añadido a una suspensión agitada de 4-([3-etoxi-4-(2-etoxietoxi)piridin-2-il]metil)amino)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.330 g, 0.92 mmol, obtenida del Ejemplo 4(f)) en CH₂Cl₂ a t.a. La mezcla fue agitada a t.a. toda la noche, luego el solvente fue evaporado *al vacío*. 1M hidróxido de sodio (5 mL) fue añadido al residuo y la mezcla fue agitada bajo reflujo durante 3 h. Después de neutralizar con HCl 2M, el sólido precipitado fue recogido por filtración y purificado por HPLC preparativa, dando el compuesto del título (0.040 g, 11%) como un sólido.

45 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.79 (1H), 12.45 (1H), 8.07 (1H), 7.90 (1H), 6.98 (1H), 5.81 (2H), 4.22–4.16 (4H), 3.75–3.73 (2H), 3.52 (2H), 1.36 (3H), 1.13 (3H); MS (ESI) m/z 392 (M +1).

Ejemplo 5

3-[(5-Fluoro-1H-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

(a) 4-[2-(5-Fluoro-1H-indol-2-il)hidrazino]-1H-imidazol-5-carboxamida

50 Una mezcla de reacción de 4-amino-5-imidazolcarboxamida hidrocloreuro (0.48 g, 2.94 mmol), 5-fluoro-1H-indol-2-carbaldehído (0.40 g, 2.45 mmol), y NaCNBH₃ (0.15 g, 2.45 mmol) en metanol (3 mL) fue agitada a t.a. durante 1 h. 5-fluoro-1H-indol-2-carbaldehído (0.42 equiv.) adicional fue añadido y después de agitar a t.a. durante 1 h la mezcla fue concentrada *al vacío*. El residuo fue disuelto en etil acetato y lavado con agua. La fase acuosa fue extraída dos veces con etil acetato. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄) y concentradas. El producto crudo fue

purificado por cromatografía flash en columna (CH₂Cl₂/gradiente de metanol; 0 a 20% metanol), obteniendo 0.75 g (70%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 272 (M -1).

(b) 3-[(5-Fluoro-1H-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

5 4-[2-(5-fluoro-1H-indol-2-il)hidrazino]-1H-imidazol-5-carboxamida (0.46 g, 1.68 mmol, obtenida del Ejemplo 5(a)) fue disuelta en CH₂Cl₂ (2 mL) y metanol (2 mL). Benzoilisotiocianato (0.30 g, 1.85 mmol) fue añadido y la mezcla fue agitada a t.a. durante 1 h. La mezcla fue luego concentrada *al vacío* seguido por la adición de amoniaco (7 N en metanol, 3 mL) y calentamiento a 80 °C durante 1 h. La mezcla fue luego concentrada y purificada por HPLC preparativa, obteniendo el compuesto del título (0.045 g, 8.5%) como un sólido.

10 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.90 (1H), 12.59 (1H), 11.03 (1H), 8.17 (1H), 7.41-7.25 (1H), 7.16 (1H), 6.94-6.76 (1H), 6.29-6.18 (1H), 5.83 (2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm 174.30, 158.43, 156.13, 153.05, 149.67, 141.96, 136.19, 132.85, 128.30, 112.66, 112.56, 111.38, 109.38, 109.12, 104.65, 104.43, 100.56, 45.12; MS (ESI) m/z 314 (M -1).

Ejemplo 6

3-[(5-Fluoro-1H-indol-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

(a) *tert*-Butil 5-fluoro-3-formil-1H-indol-1-carboxilato

15 Una mezcla de reacción de 5-fluoro-1H-indol-3-carbaldehído (1.00 g, 6.13 mmol), di-*tert*-butil dicarbonato (3.34 g, 15.30 mmol), y Na₂CO₃ (6.50 g, 61.3 mmol) en THF (20 mL) fue agitada a t.a. toda la noche. La mezcla fue concentrada *al vacío* y el residuo fue disuelto en etil acetato y lavado con agua. La fase acuosa fue extraída con etil acetato. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄) y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en columna (heptano/etil acetato 1:0 a 1:1), obteniendo 0.85 g (53%) del compuesto del título como un sólido blanco.

20 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 10.07 (1H), 8.74 (1H), 8.21-8.06 (1H), 7.84 (1H), 7.41-7.22 (1H), 1.66 (9H).

(b) *tert*-Butil 3-([(5-(aminocarbonil)-1H-imidazol-4-il)amino]metil)-5-fluoro-1H-indol-1-carboxilato

25 Una mezcla de reacción de 4-amino-5-imidazolcarboxamida hidrocloreto (0.20 g, 1.23 mmol), *tert*-butil 5-fluoro-3-formil-1H-indol-1-carboxilato (0.39 g, 1.48 mmol, obtenida del Ejemplo 6(a)), y NaCNBH₃ (0.078 g, 1.23 mmol) en metanol (3 mL) fue agitada a t.a. durante 1 h. *Tert*-butil éster del ácido 5-fluoro-3-formil-indol-1-carbonílico (0.31 equiv.) adicional fue añadido y después de agitada a t.a. durante 1 h la mezcla fue concentrada *al vacío*. El residuo fue disuelto en etil acetato y lavado con agua. La fase acuosa fue extraída dos veces con etil acetato. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄) y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en columna (heptano/etil acetato (1:0 to 0:1) luego CH₂Cl₂), obteniendo 0.32 g (70%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 374 (M +1).

30 (c) *tert*-Butil 5-fluoro-3-[(4-oxo-2-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidin-1-il)metil]-1H-indol-1-carboxilato

35 *tert*-Butil 3-([(5-(aminocarbonil)-1H-imidazol-4-il)amino]metil)-5-fluoro-1H-indol-1-carboxilato (0.15 g, 0.32 mmol, obtenido del Ejemplo 6(b)) fue disuelto en CH₂Cl₂. Benzoilisotiocianato (0.06 g, 0.35 mmol) fue añadido y la mezcla fue agitada a t.a. durante 7 h. La mezcla fue concentrada *al vacío*. Amoniaco (7 N en metanol, 3 mL) fue añadido y la mezcla fue calentada a 80 °C durante 1 h. La mezcla fue concentrada y el residuo fue disuelto en etil acetato y lavado con agua. Las capas orgánicas fueron secadas (MgSO₄) y concentradas *al vacío*. La mezcla-producto crudo fue usada en el próximo paso sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 414 (M -1).

(d) 3-[(5-fluoro-1H-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

40 *tert*-Butil 5-fluoro-3-[(4-oxo-2-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidin-1-il)metil]-1H-indol-1-carboxilato (max 0.32 mmol, obtenida del Ejemplo 6(c)) fue disuelto en CH₂Cl₂ y ácido trifluoroacético (0.50 mL) fue añadido y la mezcla fue agitada a t.a. durante 4 h. El residuo fue disuelto en etil acetato y lavado con NaHCO₃ (ac). La fase acuosa fue purificada por HPLC preparativa, obteniendo el compuesto del título (0.007 g, 7.0 %) como un sólido.

45 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.86 (1H), 12.42 (1H), 11.16 (1H), 8.23 (1H), 7.83-7.69 (1H), 7.66-7.58 (1H), 7.40-7.26 (1H), 7.01-6.78 (1H), 5.81 (2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm 174.36, 153.07, 149.82, 146.98, 141.72, 124.40, 118.56, 111.12, 42.14, 30.34, 27.80, 22.04, 14.01; MS (ESI) m/z 314 (M -1).

Ejemplo 7

3-[(2-butil-4-cloro-1H-imidazol-5-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

(a) 4-[(2-Butil-4-cloro-1H-imidazol-5-il)metil]amino-1H-imidazol-5-carboxamida

Una mezcla de reacción de 4-amino-5-imidazolcarboxamida (0.50 g, 3.96 mmol), 2-butil-5-cloro-1H-imidazol-4-carbaldehído (0.89 g, 4.76 mmol), y NaCNBH₃ (0.25 g, 3.96 mmol) en metanol (5 mL) fue agitada a t.a. toda la noche. Ácido acético (0.24 g, 3.96 mmol) fue añadido y la mezcla fue calentada a 50°C durante 5h. La mezcla fue concentrada *al vacío* y disuelta en etil acetato y lavada con agua. La fase acuosa fue extraída dos veces con etil acetato. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄) y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en columna (CH₂Cl₂/gradiente de metanol; 0 a 20% metanol), obteniendo 0.30 g (26%) del compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.04 (2H), 7.48 (1H), 6.81 (2H), 6.10 (1H), 4.29 (2H), 2.69–2.35 (2H), 1.70–1.43 (2H), 1.43–1.12 (2H), 0.87 (3H); MS (ESI) m/z 297 (M+1).

(b) 4-[[*(benzoilamino)carbonotioil*][(2-butil-4-cloro-1H-imidazol-5-il)metil]amino]-1H-imidazol-5-carboxamida

4-[[*(2-Butil-4-cloro-1H-imidazol-5-il)metil*]amino]-1H-imidazol-5-carboxamida (0.30 g, 1.01 mmol, obtenida del Ejemplo 7(a)) fue disuelta en CH₂Cl₂ (5 mL) y metanol (2 mL). Benzoilisotiocianato (0.18 g, 1.11 mmol) fue añadido y la mezcla fue agitada a t.a. durante 4 h. La mezcla fue luego concentrada *al vacío* y disuelta en etil acetato y lavada con agua. La fase acuosa fue extraída dos veces con etil acetato y las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄) y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en columna (CH₂Cl₂/gradiente de metanol; 0 a 20% metanol), obteniendo 0.175 g (38%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 460 (M+1).

(c) 3-[[*(2-butil-4-cloro-1H-imidazol-5-il)metil*]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

4-[[*(Benzoilamino)carbonotioil*][(2-butil-4-cloro-1H-imidazol-5-il)metil]amino]-1H-imidazol-5-carboxamida (0.17 g, 0.37 mmol, obtenida del Ejemplo 7(b)) fue disuelta en amoniaco (7 N en metanol, 3 mL) y la mezcla fue calentada a 80 °C durante 1 h. La mezcla fue concentrada y purificada por HPLC preparativa, obteniendo el compuesto del título (0.017 g, 14%) como un sólido.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.85 (1H), 12.51 (1H), 11.61 (1H), 8.14 (1H), 5.59 (2H), 2.59–2.37 (2H), 1.64–1.40 (2H), 1.36–1.16 (2H), 0.85 (3H); MS (ESI) m/z 339 (M+1).

Ejemplo 8

3-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

(a) *N*-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)tiourea

A una suspensión de 2-(Aminometil)benzimidazol dihidrocloruro (0.66 g, 3.0 mmol) en diclorometano (10 mL) fue añadido DIPEA (1.05 mL, 6.0 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 5 minutos y luego benzoil isotiocianato (0.44 mL, 3.3 mmol) fue añadido en forma de gotas. La mezcla resultante fue agitada durante 1 h y luego evaporada *al vacío*. Amoniaco (saturado, en MeOH, 15 mL) fue añadido al residuo. Después de 4 h la mezcla de reacción fue evaporada. La adición de CH₂Cl₂ al residuo proporcionó un sólido, el cual fue recogido por filtración, lavado con diclorometano y secado para dar el compuesto del título (0.38 g, 62%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.32 (1H), 8.17 (1H), 7.52–7.19 (4H), 4.83 (2H); MS (ESI) m/z 205 (M-1).

(b) 6-amino-1-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona

A una solución de *N*-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)tiourea (0.85 g, 4.1 mmol, obtenida del Ejemplo 8(a)) en EtOH (10 mL) fue añadida, en forma de gotas, en porciones durante 7 h, etóxido de sodio (1M, 16.6 mL, 16.6 mmol) y una solución de etil cianoacetato (1.76 mL, 16.6 mmol) en EtOH (10 mL) mientras la reacción era agitada a 80 °C. Después de enfriar hasta t.a. agua (200 mL) fue añadida seguido por ácido sulfúrico 2M, la mezcla fue concentrada hasta que ocurrió la precipitación. El sólido formado fue recogido por filtración, lavado con agua y secado para dar el compuesto del título (0.34 g, 30%) como un sólido.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.42 (1H), 12.00 (1H), 7.55–7.46 (2H), 7.16–7.06 (2H), 5.83 (2H), 4.97 (1H); MS (ESI) m/z 274 (M+1).

(c) 5,6-diamino-1-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona

A una suspensión de 6-amino-1-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona (0.28 g, 1.0 mmol, obtenida del Ejemplo 8(b)) en ácido acético (3 mL) fue añadida, en forma de gotas, una solución de Nitrito de sodio (0.080g, 1.1 mmol) en H₂O (0.5 mL). La mezcla de reacción fue luego agitada durante unos 40 minutos adicionales antes que la ditionita de sodio (0.36 g, 2.08 g) fuera añadida. La mezcla resultante fue agitada 15 minutos y luego evaporada *al vacío*. Agua (50 mL) fue añadida y el sólido formado fue recogido por filtración, lavado con agua y secado lo cual dio el compuesto del título (0.19 g, 63%).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.42 (1H), 12.28 (1H), 7.54–7.49 (2H), 7.17 (2H), 6.27 (2H), 5.91 (2H), 3.59 (2H); MS (ESI) m/z 289 (M+1).

(d) 3-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

A una solución de 5,6-diamino-1-[(1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1*H*)-ona (0.19 g, 0.65 mmol, obtenida del Ejemplo 8(c)) en DMSO (2 mL) fue añadida acetato de formamidina (0.10 g, 0.98 mmol). La mezcla de reacción fue calentada hasta 70 °C durante 2 h. La purificación del producto crudo usando HPLC preparativa dio el compuesto del título (0.029 g, 15%) como un sólido.

- 5 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 13.91 (1H), 12.65 (1H), 12.30 (1H), 8.14 (1H), 7.52-7.39 (2H), 7.17-7.12 (2H), 5.91 (2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 175.3, 153.8, 150.4, 150.3, 144.0, 142.2, 135.0, 122.7, 122.0, 119.2, 112.0, 111.7, 46.5; MS (ESI) *m/z* 299 (M+1).

Ejemplo 9

10 3-[1-(1*H*-benzimidazol-2-il)etil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona

(a) *N*-[1-(1*H*-benzimidazol-2-il)etil]tiourea

- 15 A una suspensión de 1-(1*H*-Benzoimidazol-2-il)-etilamina dihidrocloruro (0.50 g, 2.1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) fue añadido DIPEA (0.74 mL, 4.3 mmol). Después de 5 minutos benzoil isotiocianato (0.32 mL, 2.4 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada durante 2.5 h, seguido por evaporación *al vacío*. Amoniac (7M en MeOH, 20 mL) fue luego añadido y la reacción fue agitada otras 2.5 h. El exceso de amoniac fue eliminado *al vacío* y CH₂Cl₂ (10 mL) fue añadido, el sólido fue recogido por filtración dando el compuesto del título (0.33 g, 70%). MS (ESI) *m/z* 221 (M+1).

(b) 6-amino-1-[1-(1*H*-benzimidazol-2-il)etil]-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1*H*)-ona

- 20 A una suspensión de *N*-[1-(1*H*-benzimidazol-2-il)etil]tiourea (0.33 g, 1.5 mmol, obtenida del Ejemplo 9(a)) en EtOH (2 mL) fue añadido, en forma de gotas, etóxido de sodio (21% p/p, 1.67 mL, 4.5 mmol) y una solución de etil cianoacetato (0.48 mL, 4.47 mmol) en EtOH (1 mL), mientras se calentaba la reacción hasta 80 °C durante 1 h 20 minutos. La reacción fue mantenida a 80 °C durante unas 2 h 40 minutos adicionales. Después de enfriar hasta t.a., agua (50 mL) y ácido sulfúrico 2M fueron añadidos. El sólido formado fue recogido por filtración, lavado con H₂O y secado para dar el compuesto del título (0.21 g, 50%).

- 25 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 11.95 (1H), 7.74 (1H), 7.45 (1H), 7.29 (1H), 7.03 (2H), 6.39 (2H), 4.70 (1H), 1.74 (3H); MS (ESI) *m/z* 288 (M+1).

(c) 5,6-diamino-1-[1-(1*H*-benzimidazol-2-il)etil]-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1*H*)-ona

- 30 A 6-amino-1-[1-(1*H*-benzimidazol-2-il)etil]-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1*H*)-ona (0.21 g, 0.74 mmol, obtenida del Ejemplo 9(d)) en ácido acético (2 mL) fue añadida, en forma de gotas, una solución de nitrito de sodio (0.056 g, 0.81 mmol) en H₂O (0.5 mL). Después de 50 minutos ditionita de sodio (0.26 g, 1.5 mmol) fue añadida y la reacción fue agitada 20 minutos, seguido por la evaporación del ácido acético *al vacío* y la adición de agua (25 mL). El sólido precipitado fue recogido por filtración, lavado con H₂O y secado dando el compuesto del título, el cual fue usado en el próximo paso sin purificación adicional.

MS (ESI) *m/z* 303 (M+1).

(d) 3-[1-(1*H*-benzimidazol-2-il)etil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona

- 35 A 5,6-diamino-1-[1-(1*H*-benzimidazol-2-il)etil]-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1*H*)-ona (obtenida del Ejemplo 9(c)) en DMSO (2 mL) fue añadido acetato de formamidina (0.058 g, 0.56 mmol) y la reacción fue calentada hasta 80°C durante 2 h y 10 min. La purificación del producto crudo usando HPLC preparativa dio el compuesto del título (0.025 g, 11%) como un sólido.

- 40 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 13.77 (1H), 12.70 (1H), 12.17 (1H), 7.92 (1H), 7.55 (1H), 7.43-7.28 (2H), 7.12 (2H), 2.03 (3H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 175.1, 153.3, 153.0, 148.6, 143.5, 141.2, 135.0, 122.1, 121.3, 118.8, 112.4, 111.4, 54.2, 15.7; MS (ESI) *m/z* 313 (M+1).

Ejemplo 10

3-[(5-cloro-1*H*-indol-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona

(a) *tert*-butil 5-cloro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato

- 45 Una mezcla de 5-cloro-1*H*-indol-3-carbaldehído (WO 00/12510) (1.08 g, 6.0 mmol), carbonato de potasio (4.15 g, 30.0 mmol) y Boc₂O (3.27 g, 15.0 mmol) en THF (25 ml) fue agitada durante 19 h y luego evaporada *al vacío*. El residuo fue particionado entre agua (25 ml) y cloroformo (3x25 ml) y la fase orgánica fue secada sobre MgSO₄, evaporada y purificada por cromatografía flash usando heptano:etil acetato 3:1 dando el compuesto del título (1.65 g, 98%) como un sólido.

- 50 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 10.08 (1H), 8.73 (1H), 8.12 (2H), 7.50 (1H), 1.68 (9H).

(b) tert-butil 3-([5-(aminocarbonil)-1H-imidazol-4-il]amino)metil]-5-cloro-1H-indol-1-carboxilato

5 Una mezcla de *tert*-butil 5-cloro-3-formil-1H-indol-1-carboxilato (0.84 g, 3.0 mmol, obtenido del Ejemplo 10(a)), 1H-imidazol-5-carboxamida dihidrocloruro (0.49 g, 3.0 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0.45 g, 7.2 mmol) en MeOH (5 mL) fue agitada a t.a. durante 19 h. La mezcla de reacción fue particionada entre H₂O (25 mL) y CHCl₃ (3x25 mL), las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄ y evaporadas. La purificación por cromatografía flash en sílice usando un gradiente de metanol (2–8%) en cloroformo dio el compuesto del título (0.30 g, 26%). MS (ESI) m/z 390 (M+1).

(c) tert-butil 5-cloro-3-([6-oxo-2-tioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il]metil]-1H-indol-1-carboxilato

10 Una solución de *tert*-butil 3-([5-(aminocarbonil)-1H-imidazol-4-il]amino)metil]-5-cloro-1H-indol-1-carboxilato (0.30 g, 0.78 mmol, obtenido del Ejemplo 10(b)) y benzoil isotiocianato (0.13 mL, 0.94 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) fue agitada durante 2 h y luego evaporada. Amoníaco (7 M en MeOH, 3 mL) fue añadido al residuo y la mezcla fue calentada hasta 80°C durante 2 h y luego evaporada. La purificación por cromatografía flash usando MeOH (2%) en CHCl₃ dio el compuesto del título (0.15 g, 50%).

15 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.92 (1H), 12.57 (1H), 8.23 (1H), 8.12 (1H), 7.99 (1H), 7.81 (1H), 7.37 (1H), 5.81 (2H), 1.61 (9H); MS (ESI) m/z 430 (M–1).

(d) 3-([5-cloro-1H-indol-3-il]metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

20 Una solución de *tert*-butil 5-cloro-3-([6-oxo-2-tioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il]metil]-1H-indol-1-carboxilato (0.043 g, 0.10 mmol, obtenida del Ejemplo 10(c)) en CH₂Cl₂:TFA 4:1 (2 mL) fue agitada durante 3.5 h y luego evaporada. La purificación del producto crudo por HPLC preparativa dio el compuesto del título (0.022 g, 68%) como un sólido.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.87 (1H), 12.46 (1H), 11.26 (1H), 8.24 (1H), 8.06 (1H), 7.61 (1H), 7.36 (1H), 7.06 (1H), 5.83 (2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm 173.8, 152.9, 149.7, 141.8, 134.5, 128.7, 128.0, 123.8, 121.4, 119.3, 113.4, 111.2, 109.4, 43.2; MS (ESI) m/z 330 (M–1).

Ejemplo 11**25 3-([4-fluoro-1H-indol-3-il]metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona***(a) tert-butil 4-fluoro-3-formil-1H-indol-1-carboxilato*

30 Una mezcla de 4-fluoro-1H-indol-3-carbaldehído (WO 03/088897) (0.53 g, 3.22 mmol), carbonato de potasio (2.22 g, 16.1 mmol) y Boc₂O (1.76 g, 8.1 mmol) en THF (15 mL) fue agitada t.n. y luego evaporada *al vacío*. El residuo fue particionado entre H₂O (25 mL) y CHCl₃ (3x25 mL) y la fase orgánica fue secada sobre MgSO₄, evaporada y purificada por cromatografía flash usando CHCl₃ dando el compuesto del título como un sólido, el cual fue usado en el próximo paso.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 10.10 (1H), 8.58 (1H), 8.01 (1H), 7.48 (1H), 7.22 (1H), 1.68 (9H); MS (ESI) m/z 264 (M+1).

(b) tert-butil 3-([5-(aminocarbonil)-1H-imidazol-4-il]amino)metil]-4-fluoro-1H-indol-1-carboxilato

35 Una mezcla de *tert*-butil 4-fluoro-3-formil-1H-indol-1-carboxilato (1.10 g, 3.0 mmol, obtenida del Ejemplo 11(a)), 1H-imidazol-5-carboxamida dihidrocloruro (0.49 g, 3.0 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0.38 g, 6.0 mmol) en MeOH (10 mL) fue agitada t.n. La mezcla de reacción fue particionada entre H₂O (25 mL) y CHCl₃ (3x25 mL), la fase orgánica combinada fue secada sobre MgSO₄ y evaporada. La purificación por cromatografía flash usando un gradiente de MeOH (5–10%) en CHCl₃ dio el compuesto del título (0.17 g, 15%). MS (ESI) m/z 374 (M+1).

(c) tert-butil 4-fluoro-3-([6-oxo-2-tioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il]metil]-1H-indol-1-carboxilato

40 Una solución de *tert*-butil 3-([5-(aminocarbonil)-1H-imidazol-4-il]amino)metil]-4-fluoro-1H-indol-1-carboxilato (0.17 g, 0.45 mmol, obtenido del Ejemplo 11(b)) y benzoil isotiocianato (0.073 mL, 0.54 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) fue agitada durante 3 h 20 minutos y luego evaporada. Amoníaco (7 M en MeOH, 4 mL) fue añadido al residuo y la mezcla fue calentada hasta 80°C durante 2 h y luego evaporada. La purificación por cromatografía flash usando MeOH (2%) en CHCl₃ dio el compuesto del título (0.089 g, 48%).

45 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 14.06 (1H), 12.75 (1H), 8.29 (1H), 8.00 (1H), 7.71–7.26 (3H), 6.07 (2H), 1.74 (9H); MS (ESI) m/z 416 (M+1).

(d) 3-([4-fluoro-1H-indol-3-il]metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

Una solución de *tert*-butil 4-fluoro-3-([6-oxo-2-tioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il]metil]-1H-indol-1-carboxilato (0.089 g, 0.21 mmol, obtenido del Ejemplo 11(c)) en CH₂Cl₂:TFA 4:1 (1 mL) fue agitada durante 1 h 40 minutos y luego

evaporada. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa, dando el compuesto del título (0.028 g, 42%) como un sólido.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 13.80 (1H), 12.49 (1H), 11.21 (1H), 8.10 (1H), 7.19 (1H), 7.06 (1H), 6.95 (1H), 6.78 (1H), 5.96 (2H); MS (ESI) m/z 316 (M+1).

5 Ejemplo 12

3-[2-(1H-Benzimidazol-2-il)etil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

(a) 1-[2-(1H-Benzimidazol-2-il)etil]tiourea

{2-(1H-Benzimidazol-2-il)etilamina fue hecha como la sal de dihidrocloruro de acuerdo con un procedimiento descrito por Nicolaou y otros *Bioorg. Med. Chem.*, 1998, 6, 1185-1208 y pretratada con DIPEA (2.07 mL, 11.86 mmol) durante 5 minutos.} A una suspensión de 2-(1H-benzimidazol-2-il)etilamina (1.39 g, 5.93 mmol) en diclorometano (20 mL) fue añadido benzoil isotiocianato (0.88 mL, 6.52 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción fue concentrada *al vacío*. Amoníaco en metanol (7N, 30 mL) fue luego añadido y la reacción agitada otras 4 h. Los excesos de amoníaco y metanol fueron eliminados *al vacío* y diclorometano (15 mL) fue añadido. El sólido fue eliminado por filtración y el filtrado concentrado *al vacío* y purificado por cromatografía flash (metanol/diclorometano, 5% luego 10%) para dar el compuesto del título como un sólido (1.12 g, 86% de rendimiento).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 12.28 (1H), 7.85-7.62 (2H), 7.49 (2H), 7.15-7.10 (2H), 7.05 (1H), 3.86 (2H), 3.04 (2H); MS (ESI) m/z 221 (M+1).

(b) 6-Amino-1-[2-(1H-benzimidazol-2-il)etil]-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona

A una suspensión de 1-[2-(1H-benzimidazol-2-il)etil]tiourea (0.44 g, 2.0 mmol, obtenida del Ejemplo 12(a)) en etanol absoluto (5 mL) a 80 °C fueron añadido, durante 2 h, una solución de etóxido de sodio (21% p/v, 2.2 mL, 6.0 mmol) y una solución de etil cianoacetato (0.64 mL, 6.0 mmol) en etanol absoluto (1.3 mL). La reacción fue mantenida a 80 °C durante unas 3 h adicionales. Después de enfriar hasta t.a., agua (75 mL) fue añadida y el pH ajustado hasta ~ 7 usando ácido sulfúrico concentrado. El sólido que se formó fue recogido por filtración, lavado con agua y secado *al vacío* para dar el compuesto del título (0.55 g, 96% de rendimiento).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 11.90 (1H), 7.65-7.59 (2H), 7.32-7.26 (2H), 7.19 (2H), 4.89 (1H), 4.97-4.62 (2H), 3.33 (2H); MS (ESI) m/z 288 (M+1).

(c) 5,6-Diamino-1-[2-(1H-benzimidazol-2-il)etil]-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona

A 6-amino-1-[2-(1H-benzimidazol-2-il)etil]-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona (0.55 g, 1.9 mmol, obtenida del Ejemplo 12(b)) en ácido acético (5 mL) fue añadida, en forma de gotas, una solución de nitrito de sodio (0.15 g, 2.1 mmol) en agua (1.3 mL). Después de 50 min, ditionita de sodio (0.67 g, 3.8 mmol) fue añadida y la reacción agitada durante 20 min, seguido por la evaporación del ácido acético *al vacío* y la adición de agua (50 mL). El sólido precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua y secado *al vacío*, proporcionando el compuesto del título (0.29 g, 50% de rendimiento). Este material fue usado en el próximo paso sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 303 (M+1).

(d) 3-[2-(1H-Benzimidazol-2-il)etil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

A 5,6-diamino-1-[2-(1H-benzimidazol-2-il)etil]-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona (0.29 g, 0.96 mmol, obtenida del Ejemplo 12(c)) en DMSO (2 mL) fue añadida acetato de formamida (0.15 g, 1.4 mmol) y la reacción fue calentada hasta 80 °C durante 2 h. La purificación del producto crudo usando HPLC preparativa dio el compuesto del título (0.035 g, 12% de rendimiento).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 13.82 (1H), 12.55 (1H), 7.95 (1H), 7.73-7.71 (2H), 7.49-7.47 (2H), 4.96 (2H), 3.59 (2H); MS (ESI) m/z 313 (M+1).

Ejemplo 13

3-(1H-Pirazol-3-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

(a) 1-(1H-Pirazol-3-ilmetil)tiourea

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 12(a) usando 2H-pirazol-3-il-metilamina (1.20 g, 12.4 mmol), benzoil isotiocianato (1.8 mL, 13.6 mmol) y amoníaco en metanol (7N, 60 mL) con la excepción de que el producto crudo aislado por filtración (1.39 g, 72% de rendimiento) fue usado en el próximo paso sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 157 (M+1)

(b) 6-Amino-1-(1H-pirazol-3-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 12(b) usando 1-(1H-pirazol-3-ilmetil)tiourea (1.39 g, 8.87 mmol) obtenida del Ejemplo 13(a), etóxido de sodio (21% p/v, 8.62 mL, 26.6 mmol)

y etil cianoacetato (2.84 mL, 26.6 mmol) con la excepción de que fue necesario mantener la solución turbia a 5 °C toda la noche para obtener la precipitación (0.87 g, 44% de rendimiento).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.83 (1H), 11.90 (1H), 7.71 (1H), 6.93 (2H), 6.26 (1H), 5.64 (2H), 4.89 (1H); MS (ESI) m/z 224 (M+1).

5 (c) 5,6-Diamino-1-[(1H-pirazol-3-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 12(c) usando 6-amino-1-[(1H-pirazol-3-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona (0.87 g, 3.88 mmol, obtenida del Ejemplo 13(b)), Nitrito de sodio (0.30 g, 4.27 mmol) y ditionita de sodio (1.35 g, 7.77 mmol) lo que dio el compuesto del título (0.63 g, 67% de rendimiento).

10 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.88 (1H), 12.17 (1H), 7.72 (1H), 6.32 (1H), 6.16 (2H), 5.70 (2H), 3.59-3.38 (2H); MS (ESI) m/z 239 (M+1).

(d) 3-[(1H-Pirazol-3-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

15 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 12(d) usando 5,6-diamino-1-[(1H-pirazol-3-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona (0.63 g, 2.64 mmol, obtenida del Ejemplo 13(c)) y acetato de formamida (0.41 g, 3.95 mmol) con la excepción de que después de que la mezcla de reacción había sido enfriada hasta t.a., agua (10 mL) fue añadida. La solución turbia fue mantenida a 0 °C durante 3 h y el precipitado que se formó fue recogido por filtración, lavado con agua y metanol y secado *al vacío*. El material fue purificado adicionalmente por recristalización a partir de DMSO/agua para dar el compuesto del título (0.20 g, 31% de rendimiento).

20 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.83 (1H), 12.75-12.47 (2H), 8.12 (1H), 7.59 (0.8H, tautómero), 7.34 (0.2H, tautómero), 6.11 (1H), 5.69 (s, 2H); MS (ESI) m/z 249 (M+1).

Ejemplo 14

3-[(5-Metilpirazin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

(a) 1-[(5-Metilpirazin-2-il)metil]tiourea

25 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 12(a) usando 2-(aminometil)-5-metilpirazina (1.00 g, 7.89 mmol), benzoil isotiocianato (1.20 mL, 8.90 mmol) y amoníaco en metanol (7 N, 27 mL) con la excepción de que el producto crudo aislado por filtración (1.30 g, 91% de rendimiento) fue usado en el próximo paso sin purificación adicional.

30 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 8.42 (1H), 8.38 (1H), 8.11-8.01 (1H), 7.20 (2H), 4.65 (2H), 2.41 (3H); MS (ESI) m/z 183 (M+1).

(b) 6-Amino-1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona

35 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 12(b) usando 1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]tiourea (1.30 g, 7.10 mmol, obtenida del Ejemplo 14(a)), etóxido de sodio (21% p/p, 28.4 mL, 28.4 mmol) y etil cianoacetato (3.00 mL, 28.4 mmol) con la excepción de que el pH fue ajustado usando HCl 2N hasta que la mezcla se tornó turbia. La mezcla fue luego concentrada al vacío hasta que ocurrió la precipitación. El sólido fue recogido por filtración, lavado con agua y secado *al vacío* para dar el compuesto del título (1.50 g, 81% de rendimiento) como un sólido amarillo.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 11.93 (1H), 8.49 (1H), 8.45 (1H), 6.98 (2H), 5.76 (2H), 4.91 (1H), 2.41 (3H); MS (ESI) m/z 250 (M+1).

40 (c) 5,6-Diamino-1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona

45 A 6-amino-1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona (0.50 g, 2.00 mmol, obtenida del Ejemplo 14(b)) en 90% ácido acético (7 mL) fue añadida, en forma de gotas, una solución de Nitrito de sodio (0.14 g, 2.1 mmol) en agua (1 mL). Después de 2 h, ditionita de sodio (1.0 g, 5.0 mmol) fue añadida y después de otras 2 h la mezcla fue concentrada *al vacío* proporcionando el compuesto del título (0.30 g, 57% de rendimiento) como un sólido amarillo. Este fue usado sin purificación adicional.

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 9.09 (1H), 8.36 (1H), 6.48 (2H), 5.75 (2H), 2.58 (3H); MS (ESI) m/z 265 (M+1).

(d) 3-[(5-Metil-pirazin-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-purin-6-ona

A 5,6-diamino-1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona cruda (0.30 g, 1.1 mmol, obtenida del Ejemplo 14(c)) en DMSO (4 mL) fue añadido acetato de formamida (0.18 g, 1.7 mmol) y la solución resultante fue

calentada a 80 °C durante 1 h. La mezcla cruda fue diluida hasta 6 mL con DMSO. Un sexto de esa mezcla cruda fue purificado por HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título (0.014 g, 27% de rendimiento).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.89 (1H), 12.59 (1H), 8.47 (1H), 8.39 (1H), 8.13 (1H), 5.80 (2H), 2.45 (3H); MS (ESI) m/z 275 (M+1).

5 Ejemplo 15

3-[(3-Isopropilisoxazol-5-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

(a) 1-[(3-Isopropilisoxazol-5-il)metil]tiourea

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 12(a) usando 1-(3-isopropil-isoxazol-5-il)metilamina (0.85 g, 6.06 mmol), benzoil isotiocianato (0.90 mL, 6.67 mmol) y amoníaco en metanol (7 N, 30 mL) con la excepción de que el tiempo de reacción para la amina con benzoil isotiocianato fue 12 h y la mezcla de reacción en amoníaco fue agitada t.n. La preparación fue hecha concentrando la mezcla de reacción *al vacío* y añadiendo etil acetato (15 mL) y agua (15 mL). La capa orgánica fue separada, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada. El residuo fue triturado con dietil éter (10 mL) y el sólido fue eliminado por filtración. El filtrado fue concentrado *al vacío* para dar el compuesto del título (1.11 g, 91% de rendimiento), el cual fue usado en el próximo paso sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 200 (M+1).

(b) 6-Amino-1-[(3-isopropilisoxazol-5-il)metil]-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 12(b) usando 1-[(3-isopropilisoxazol-5-il)metil]tiourea (1.11 g, 5.55 mmol, obtenida del Ejemplo 15(a)), etóxido de sodio (21% p/v, 5.4 mL, 16.7 mmol) y etil cianoacetato (1.8 mL, 16.7 mmol) con la excepción de que el tiempo de reacción después que la adición fue completada fue 2h. Esto proporcionó 0.20 g (14% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.05 (1H), 7.11 (2H), 6.30 (1H), 4.90 (1H), 5.84-5.72 (2H), 2.96 (1H), 1.19 (6H); MS (ESI) m/z 267 (M+1).

(c) 5,6-Diamino-1-[(3-isopropilisoxazol-5-il)metil]-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 12(c) usando 6-amino-1-[(3-isopropilisoxazol-5-il)metil]-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona (0.20 g, 0.75 mmol, obtenida del Ejemplo 15(b)), nitrito de sodio (0.060 g, 0.83 mmol) y ditionita de sodio (0.26 g, 1.5 mmol) dando el compuesto del título (0.070 g, 33% de rendimiento). MS (ESI) m/z 282 (M+1).

(d) 3-[(3-Isopropilisoxazol-5-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 12(d) usando 5,6-diamino-1-[(3-isopropilisoxazol-5-il)metil]-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona (0.070 g, 0.25 mmol, obtenida del Ejemplo 15(c)) y acetato de formamida (0.040 g, 0.37 mmol) lo que produjo el compuesto del título (8.0 mg, 11% de rendimiento).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.95 (1H), 12.66 (1H), 8.19 (1H), 6.33 (1 H), 5.77 (2H), 2.92 (1H), 1.16 (6H); MS (ESI) m/z 292 (M+1).

35 Ejemplo 16

3-[(4-Metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

(a) 1-[(4-Metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]tiourea

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 12(a) usando 1-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metilamina (0.46 g, 4.1 mmol), benzoil isotiocianato (0.60 mL, 4.5 mmol) y amoníaco en metanol (7 N, 25 mL) con la excepción de que el producto crudo aislado por filtración (0.55 g, 78% de rendimiento) fue usado en el próximo paso sin purificación adicional.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 8.12 (2H), 7.32 (1H), 4.80 (2H), 2.37 (3H); MS (ESI) m/z 173 (M+1).

(b) 6-Amino-1-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 12(b) usando 1-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]tiourea (0.55 g, 3.2 mmol, obtenida del Ejemplo 16(a)), etóxido de sodio (21% p/v, 3.1 mL, 9.5 mmol) y etil cianoacetato (1.0 mL, 9.5 mmol) lo cual proporcionó el compuesto del título (0.44 g, 58% de rendimiento).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.08 (1H), 7.11 (2H), 5.72 (2H), 4.92 (1H), 2.40 (3H);

MS (ESI) m/z 240 (M+1).

(c) 5,6-Diamino-1-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona

5 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 12(c) usando 6-amino-1-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona (0.44 g, 1.8 mmol, obtenida del Ejemplo 16(b)), nitrito de sodio (0.14 g, 2.0 mmol) y ditionita de sodio (0.64 g, 3.7 mmol) lo cual dio el compuesto del título (0.41 g, 88% de rendimiento).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.31 (1H), 6.29 (2H), 5.81 (2H), 3.59–3.37 (2H), 2.40 (3H);

MS (ESI) m/z 255 (M+1)

(d) 3-[(4-Metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

10 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 12(d) usando 5,6-diamino-1-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona (0.41 g, 1.6 mmol, obtenida del Ejemplo 16(c)) y acetato de formamidina (0.25 g, 2.4 mmol) con la excepción de que después que la mezcla de reacción había sido enfriada hasta t.a., agua (20 mL) fue añadida. La solución turbia fue mantenida a 5 °C t.n. y el precipitado que se formó fue recogido por filtración, lavado con agua y metanol y secado. El material fue purificado
15 adicionalmente por recristalización a partir de DMSO/agua para dar el compuesto del título (59.9 g, 14% de rendimiento).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.99 (1H), 12.70 (1H), 8.20 (1H), 5.80 (2 H), 2.45 (3H);

MS (ESI) m/z 265 (M+1).

Ejemplo 17

20 **3-[(6-Butoxipiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona**

(a) Metil 6-cloro-piridina-2-carboxilato

A metil éster del ácido 6-hidroxi-piridina-2-carboxílico (10.0 g, 71.9 mmol) fue añadido fósforo oxiclórico (138 mL). La mezcla fue calentada en un baño de aceite a 110 °C durante 14 h y el exceso de fósforo oxiclórico fue eliminado *al vacío*. El residuo resultante fue enfriado en un baño de hielo y metanol anhidro (146 mL) fue añadido lentamente.
25 Después de 15 min, la mitad del metanol fue eliminado *al vacío* y agua (208 mL) fue añadida. La solución fue enfriada en un baño de hielo y el precipitado fue recogido. El sólido fue disuelto en etil acetato y esta fase orgánica fue lavada con agua y luego una solución de bicarbonato de sodio saturada. Las capas acuosas combinadas fueron extraídas con etil acetato y dietil éter. Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas *al vacío* generando 7.47 g (61% de rendimiento, 43.5 mmol) del compuesto del título.

30 ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8.07 (1H), 7.82 (1H), 7.54 (1H), 4.01 (3H); MS (ESI) m/z 172 (M+1).

(b) Metil 6-butoxipiridina-2-carboxilato

A metil 6-cloro-piridina-2-carboxilato (2.58 g, 15.0 mmol, obtenido del Ejemplo 17(a)) fue añadido 1-butanol (35 mL) seguido por sodio bis(trimetilsilil)amida (5.51 g, 30.1 mmol). La suspensión fue calentada hasta 130 °C durante 24 h después de lo cual más sodio bis(trimetilsilil)amida (5.51 g, 30.1 mmol) fue añadida. Después de otras 24 h a reflujo, la solución fue enfriada hasta t.a. y fue vertida en 200 mL de HCl 1N en un baño de hielo. La solución acuosa fue extraída dos veces con etil acetato. Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas *al vacío* resultando en 3.79 g de ácido 6-butoxi-piridina-2-carboxílico crudo. Al ácido 6-butoxi-piridina-2-carboxílico crudo fue añadido tionil cloruro (100 mL) y después de 1 h la solución resultante fue concentrada *al vacío*. Al residuo fue añadido lentamente metanol anhidro (100 mL) y después de agitar t.n., los solventes fueron eliminados *al vacío*. Los 3.73 g resultantes del material crudo fueron purificados por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/etil acetato, 8:1) resultando en 2.46 g del compuesto del título como un aceite incoloro (78% de rendimiento, 11.7 mmol).
35

40 ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7.70–7.65 (2H), 6.91 (1H), 4.39 (2H), 3.95 (3H), 1.81–1.74 (2H), 1.54–1.44 (2H), 0.98 (3H).

(c) (6-Butoxipiridin-2-il)metanol

45 Metil 6-butoxipiridina-2-carboxilato (2.46 g, 11.8 mmol, obtenido del Ejemplo 17(b)) fue disuelto en etanol absoluto (112 mL) y borohidruro de sodio (1.78 g, 47.0 mmol, 4 equiv.) fue añadido. Después de refluir durante 1 h, otros 2 equivalentes de borohidruro de sodio fueron añadidos y luego después de 2 h más unos 2 equivalentes más adicionales de borohidruro de sodio fueron añadidos. Después de otras 3 h la reacción fue enfriada hasta t.a. y concentrada *al vacío*. El residuo fue particionado entre agua y etil acetato. Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con etil acetato. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas *al vacío* produciendo 1.92 g (91% de rendimiento, 10.7 mmol) del compuesto del título como un líquido claro.
50

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7.55 (1H), 6.77 (1H), 6.62 (1H), 4.66 (2H), 4.31 (2H), 3.51 (1H), 1.80–1.73 (2H), 1.48–1.42 (2H), 0.97 (3H); MS (ESI) m/z 182 (M+H).

(d) *6-Butoxipiridina-2-carbaldehído*

5 Dióxido de manganeso activado (2.40 g, 27.6 mmol) fue añadido a una solución de (6-butoxi-piridin-2-il)metanol (0.52 g, 2.85 mmol, obtenida del Ejemplo 17(c)) en diclorometano anhidro (5 mL). La solución resultante fue calentada hasta el reflujo durante 2 h y luego enfriada hasta t.a. y 50 mL de diclorometano añadidos. El sólido negro fue eliminado por filtración a través de gel de sílice y lavado con diclorometano. El filtrado combinado fue concentrado *al vacío* proporcionando el compuesto del título (0.43 mg, 84%) como un aceite amarillo claro.

10 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.84 (1H), 7.91 (1H), 7.54 (1H), 7.11 (1H), 4.33 (2H), 1.75–1.66 (2H), 1.46–1.36 (2H), 0.91 (3H); MS (ESI) m/z 180 (M+1).

(e) *4-[(6-Butoxipiridin-2-il)metil]amino-1H-imidazol-5-carboxamida*

15 5-Aminoimidazol-4-carboxamida (0.30 g, 2.4 mmol) fue añadida a la solución de 6-butoxipiridina-2-carbaldehído (0.43 mg, 2.4 mmol, obtenida del Ejemplo 17(d)) en etanol anhidro (30 mL) y la mezcla de reacción fue refluída. Después de 2 h, la mezcla de reacción fue concentrada *al vacío*. El sólido rosado claro fue suspendido en etanol anhidro (25 mL), y ácido acético (0.27 mL, 4.8 mmol) fue añadido. Después de 1.5 h, cianoborohidruro de sodio (0.30 g, 4.8 mmol) fue añadido a la mezcla. Después de agitar t.n. a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue concentrada *al vacío*. Los 1.2 g resultantes del compuesto del título crudo fueron usados en el próximo paso sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 290 (M+1).

(f) *3-[(6-Butoxipiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona*

20 Etoxicarbonil isotiocianato (0.55 mL, 4.86 mmol) fue añadido a una suspensión de 4-[(6-butoxipiridin-2-il)metil]amino-1H-imidazol-5-carboxamida (1.2 g, material crudo del paso anterior) en diclorometano anhidro (20 mL). Después de agitar durante 24 h a t.a., quedó el material de partida, una cantidad adicional de etoxicarbonil isotiocianato (0.23 mL, 2.2 mmol) fue añadida y la reacción fue calentada a reflujo durante 3 h, y luego se dejó agitar a t.a. t.n.. Una cantidad adicional de etoxicarbonil isotiocianato (0.46 mL, 4.1 mmol) fue añadida y la reacción fue calentada hasta el reflujo. Después de 1 h, el material insoluble fue filtrado y el filtrado fue concentrado *al vacío* proporcionando 2.73 g de sólido. 1.0 g de este sólido fue suspendido en NaOH 1N (20 mL) y calentados hasta el reflujo. Después de 1 h, la mezcla de reacción fue enfriada hasta t.a. y ajustada con HCl 2N hasta pH~ 7. El precipitado formado fue filtrado y lavado con metanol y diclorometano. El sólido (161 mg) fue purificado por HPLC preparativa generando 30 mg (10% de rendimiento) del compuesto del título.

30 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.87 (1H), 12.57 (1H), 8.12 (1H), 7.60 (1H), 6.75 (1H), 6.61 (1H), 5.71 (2H), 4.00 (2H), 1.52–1.44 (2H), 1.95–1.30 (2H), 0.84 (3H); MS (ESI) m/z 332 (M+1).

Ejemplo 18

3-[(4-Butoxipiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

(a) *ácido 4-Butoxipiridina-2-carboxílico*

35 Sodio bis(trimetilsilil)amida (28.8 g, 157 mmol) fue añadido lentamente a n-butanol anhidro (52 mL). Después de 1 h, ácido 4-cloro-piridina-2-carboxílico (3.00 g, 19.1 mmol) fue añadido y la reacción fue calentada hasta 150 °C durante 3 h. Potasio bis(trimetilsilil)amida (7.80 g, 39.2 mmol) en n-butanol (30 mL) fue añadida a la mezcla de reacción y esta fue calentada t.n. La mezcla fue enfriada hasta t.a. y el pH fue ajustado hasta ~ 5 con solución de NaHSO_4 1N. La mezcla fue extraída con etil acetato. La capa de etil acetato fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada. El producto crudo fue eliminado al vacío para dar el compuesto del título (3.40 g, 94% de rendimiento) como un sólido.

40 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.56 (1H), 7.64 (1H), 7.36 (1H), 4.24 (2H), 1.78–1.71 (2H), 1.49–1.40 (2H), 0.94 (3H); MS (ESI) m/z 196 (M+1).

(b) *Metil 4-butoxipiridina-2-carboxilato*

45 Ácido 4-Butoxipiridina-2-carboxílico (3.40 g, 17.4 mmol, obtenido del Ejemplo 18(a)) fue disuelto en tionil cloruro (5 mL). Después de 1 h, el solvente fue eliminado *al vacío*. Metanol (10 mL) fue añadido al residuo. Después de 3 h la solución resultante fue concentrada al vacío. El crudo fue disuelto en etil acetato. La capa orgánica fue lavada con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/etil acetato, 4:1 luego 1:1) para dar el compuesto del título (1.20 g, 33% de rendimiento) como un aceite incoloro.

50 ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 8.53 (1H), 7.67 (1H), 6.96 (1H), 4.08 (2H), 4.01 (3H), 1.85–1.78 (2H), 1.56–1.46 (2H), 0.99 (t, 3H); MS (ESI) m/z 210 (M+1).

(c) *(4-Butoxipiridin-2-il)metanol*

5 A una solución de metil 4-butoxipiridina-2-carboxilato (1.20 g, 5.80 mmol, obtenido del Ejemplo 18(b)) en metanol (60 mL) fue añadido borohidruro de sodio (0.85 g, 23.0 mmol). La reacción fue monitoreada por TLC (hexanos/etil acetato, 1:2). Después de la eliminación del material de partida, la mezcla de reacción fue concentrada al vacío y el crudo fue disuelto en etil acetato/agua (1:1, 60 mL). La capa acuosa fue separada y extraída con etil acetato (2x20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y el solvente fue eliminado al vacío para dar el compuesto del título (0.87 g, 84% de rendimiento) como un aceite incoloro.

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8.34 (1H), 6.75 (1H), 6.72 (1H), 4.70 (2H), 4.02 (2H), 1.82–1.75 (2H), 1.54–1.44 (2H), 0.98 (3H); MS (ESI) m/z 182 (M+1).

(d) 4-Butoxipiridina-2-carbaldehído

10 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 17(d) usando (4-butoxipiridin-2-il)metanol (0.82 g, 4.50 mmol, obtenido del Ejemplo 18(c)) y dióxido de manganeso activado (3.50 g, 40.5 mmol). 0.67 g del compuesto del título (82% de rendimiento) fueron obtenidos como un aceite incoloro.

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 10.04 (1H), 8.57 (1H), 7.46 (1H), 7.01 (1H), 4.09 (2H), 1.82–1.75 (2H), 1.54–1.44 (2H), 0.99 (3H).

15 (e) 4-[[[(4-Butoxipiridin-2-il)metil]amino]-1H-imidazol-5-carboxamida

20 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 17(e) usando 4-butoxipiridina-2-carbaldehído (0.67 g, 5.0 mmol, obtenido del Ejemplo 18(d)), 5-aminoimidazol-4-carboxamida (0.81 g, 4.5 mmol), ácido acético (0.58 mL, 9.0 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0.57 g, 9.0 mmol) con la excepción del siguiente cambio en la preparación. El producto crudo fue disuelto en etil acetato/agua (1:1, 60 mL). El pH fue ajustado hasta ~ 8. La capa acuosa fue separada y extraída con etil acetato (2x20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas *al vacío* para dar el compuesto del título (1.20 g, 90% de rendimiento). MS (ESI) m/z 290 (M+1).

(f) 3-[[[(4-Butoxipiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

25 A una solución de 4-[[[(4-butoxipiridin-2-il)metil]amino]-1H-imidazol-5-carboxamida (0.42 g, 1.45 mmol, obtenida del Ejemplo 18(e)) en diclorometano (10 mL) fue añadido en forma de gotas etoxicarbonil isotiocianato (0.20 mL, 1.74 mmol). Después de agitar t.n., el solvente fue evaporado al vacío. Al residuo fue añadido NaOH 1N (7 mL) y la mezcla fue refluida durante 3 h. La mezcla de reacción fue neutralizada con 2N HCl produciendo un sólido que fue filtrado y secado. El producto fue purificado por recristalización a partir de DMSO/H₂O (0.060 g, 12% de rendimiento).

30 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.86 (1H), 12.55 (1H), 8.22 (1H), 8.10 (1H), 6.84 (1H), 6.71 (1H), 5.72 (2H), 4.01 (2H), 1.70–1.63 (2H), 1.44–1.37 (2H), 0.91 (3H); MS (ESI) m/z 332 (M+1).

Ejemplo 19

3-[[[(3-Butoxipiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

(a) 3-Butoxipiridina-2-carbaldehído

35 El compuesto del título fue hecho en un procedimiento relacionado descrito por Daines, R.A. y otros (*J. Med. Chem.* 1993, 36, 3321–3332). A una solución de 2-hidroxi-piridina-2-carbaldehído (0.998 g, 8.11 mmol) en DMF (11.4 mL) fue añadido 1-yodobutano (1.10 mL, 9.73 mmol) seguido por carbonato de potasio anhidro (3.36 g, 24.3 mmol). Después de 1 h a 90 °C, la solución fue enfriada hasta t.a. y vertida en etil acetato. La capa orgánica fue lavada una vez con agua, dos veces con salmuera y luego fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada *al vacío* generando 1.31 g (90 % de rendimiento, 7.30 mmol) del compuesto del título como un líquido. Este material fue usado en el próximo paso sin purificación adicional.

40 ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 10.43 (1H), 8.39 (1H), 7.46 (1H), 7.41 (1H), 4.12 (2H), 1.91–1.84 (2H), 1.58–1.50 (2H), 1.00 (3H).

(b) 4-[[[(3-Butoxipiridin-2-il)metil]amino]-1H-imidazol-5-carboxamida

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el

45 Ejemplo 17(e) usando 3-butoxipiridina-2-carbaldehído (1.30 g, 7.29 mmol, obtenido del Ejemplo 19(a)), 5-aminoimidazol-4-carboxamida (0.613 g, 4.86 mmol), ácido acético (0.84 mL, 14.6 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0.916 g, 14.6 mmol) con la excepción de que el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano / metanol, 99:1 to 80:20) resultando en 1.84 g del compuesto del título.

MS (ESI) m/z 290 (M+1).

50 c) 3-[[[(3-Butoxipiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

A 4-[[3-butoxipiridin-2-il]metil]amino}-1H-imidazol-5-carboxamida (0.991 g, 3.43 mmol, obtenida del Ejemplo 19(b)) fue añadido diclorometano (20 mL), etoxicarbonil isotiocianato (0.47 mL, 4.11 mmol) y etanol absoluto (2 mL). Después de agitar t.n., más etoxicarbonil isotiocianato (0.23 mL) fue añadido y la solución fue calentada hasta el reflujo durante 2 h después de lo cual más etoxicarbonil isotiocianato (0.10 mL) fue añadido y la solución fue refluída durante 2 h más. Los volátiles fueron eliminados *al vacío* e hidróxido de sodio 1N (20 mL) fue añadido y la suspensión fue calentada hasta el reflujo durante 4 h. Después de enfriar hasta t.a. la solución fue neutralizada con ácido clorhídrico 2 N. El precipitado resultante fue filtrado, lavado con agua y secado resultando en 0.699 g de producto crudo. La purificación fue realizada con una porción del material crudo (300 mg) por trituración con metanol y diclorometano y luego concentrar las capas orgánicas seguido por HPLC prep. proporcionando 0.103 g (16% de rendimiento, 0.231 mmol) del compuesto del título como su sal del ácido trifluoroacético.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.50 (1H), 8.06 (s, 1H), 7.87 (1H), 7.44 (1H), 7.23 (1H), 5.78 (2H), 4.12 (2H), 1.80–1.73 (2H), 1.55–1.45 (2H), 0.97 (3H); ¹⁹F NMR (DMSO-D₆) δ ppm -74.9 (3F); MS (ESI) m/z 332 (M+H).

Ejemplo 20

3-[2-(Piridin-2-ilmetoxi)propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

15 (a) 2-[(2,2-Dimetoxi-1-metiletoxi)metil]piridina

Hidruro de sodio (1.80 g, 45.0 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) fue añadido lentamente a una solución de 1,1-dimetoxipropan-2-ol (2.16 g, 18.0 mmol) (Preparado de acuerdo con el método descrito por Hunter y otros *Tetrahedron*, 1994, 50, 871–888) en DMF (25 mL) sumergido en un baño de hielo. Después que la adición fue completada, el baño de hielo fue eliminado para dejar la solución calentarse hasta t.a. Luego el matraz de reacción fue colocado en un baño de hielo y 2-picolilcloruro hidrocloreto (2.95 g, 18.0 mmol) fue añadido lentamente. Después de calentar hasta t.a. toda la noche, dietil éter, agua y salmuera fueron añadidos. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con dietil éter. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas *al vacío*. El producto fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/etil acetato, primero 4:1 luego 1:1) resultando en el aislamiento de 1.74 g (46% de rendimiento, 8.22 mmol) del compuesto del título.

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8.55–8.51 (1H), 7.69 (1H), 7.51 (1H), 7.19–7.16 (1H), 4.76 (2H), 4.27 (1H), 3.68–3.62 (1H), 3.45 (3H), 3.44 (3H), 1.24 (3H); MS (ESI) m/z 212 (M+1).

(b) 2-(Piridin-2-ilmetoxi)-propanal

A una solución de 2-[(2,2-dimetoxi-1-metiletoxi)metil]piridina (1.66 g, 7.85 mmol, obtenida del Ejemplo 20(a)) en THF (30 mL) fue añadido agua (10 mL) y ácido sulfúrico concentrado (1 mL) y la solución resultante fue refluída durante 12 h. Después de enfriar hasta t.a., los componentes volátiles fueron eliminados *al vacío* y diclorometano fue añadido seguido por solución de bicarbonato de sodio saturado hasta que la capa acuosa era de un pH ~7. Las capas fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con diclorometano. Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas produciendo 0.875 g (68% de rendimiento) del compuesto del título. Este material fue usado en el próximo paso sin purificación adicional.

35 ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 9.74 (1H), 8.57 (1H), 7.73 (1H), 7.49 (1H), 7.23 (1H), 4.78 (1H), 4.73 (1H), 4.01 (1H), 1.39 (3H).

(c) 4-[[2-(Piridin-2-ilmetoxi)propil]amino}-1H-imidazol-5-carboxamida

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 17(e) usando 2-(piridin-2-ilmetoxi)-propanal (0.875 g, 5.30 mmol, obtenido del Ejemplo 20(b)), 5-aminoimidazol-4-carboxamida (0.668 g, 5.30 mmol), ácido acético (0.61 mL, 10.6 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0.666 g, 10.6 mmol) con la excepción de que la solución de aldehído y carboxamida fue agitada durante 1 h y que cianoborohidruro de sodio fue añadido después de 15 min. Esto produjo 1.32 g del compuesto del título, el cual fue usado en el próximo paso sin purificación. MS (ESI) m/z 276 (M+1).

(d) 3-[2-(Piridin-2-ilmetoxi)propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

45 Etoxicarbonil isotiocianato (0.246 mL, 2.18 mmol) fue añadido a una suspensión de 4-[[2-(piridin-2-ilmetoxi)propil]amino}-1H-imidazol-5-carboxamida (0.500 g, 1.82 mmol, obtenida del Ejemplo 20(c)) en diclorometano (10 mL). Después de 0.5 h, metanol (2 mL) fue añadido. El solvente fue eliminado *al vacío* y acetona (5 mL) y otra porción de etoxicarbonil isotiocianato (0.246 mL, 2.18 mmol) fueron añadidos. Después de agitar t.n., la reacción fue concentrada *al vacío*. Al residuo fue añadido NaOH 1 N (10 mL) y la solución resultante fue calentada durante 4 h a 100 °C. Después de enfriar hasta t.a., HCl 2 N fue añadido hasta pH~6. La mezcla fue concentrada *al vacío*. El producto fue purificado por HPLC preparativa resultando en 54.3 mg (9% de rendimiento) del compuesto del título.

50 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.43 (1H), 8.43–8.41 (1H), 8.13 (1H), 7.64 (1H), 7.23–7.20 (1H), 7.11 (1H), 4.74 (1H), 4.62 (1H), 4.44 (1H), 4.43 (1H), 4.38–4.31 (1H), 1.21 (3H);

MS (ESI) m/z 318 (M+1).

Ejemplo 21**3-[(3,5-Dimetilisoazol-4-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona***(a) 4-[(3,5-Dimetilisoazol-4-il)metil]amino-1H-imidazol-5-carboxamida*

5 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 17(e) usando 3,5-dimetilisoazol-4-carbaldehído (0.50 g, 4.0 mmol), 5-amino-imidazol-4-carboxamida (0.50 g, 4.0 mmol), ácido acético (0.23 mL, 4.0 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0.30 g, 4.8 mmol) con la excepción de que después de agitar t.n., más cianoborohidruro de sodio (0.04 g, 0.6 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción refluída durante 2 h. La mezcla de reacción fue luego concentrada *al vacío* y el producto crudo fue triturado con etil éter y el sólido eliminado por filtración. El filtrado fue concentrado para dar el compuesto del título (0.91 g, 97% de rendimiento). Este material fue usado en el próximo paso sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 236 (M+1).

(b) 3-[(3,5-Dimetilisoazol-4-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

15 Benzoil isotiocianato (0.62 mL, 4.64 mmol) fue añadido, en forma de gotas, a una solución de 4-[(3,5-dimetilisoazol-4-il)metil]amino-1H-imidazol-5-carboxamida (0.91 g, 3.86 mmol, obtenida del Ejemplo 21(a)) en acetona (20 mL). Después de agitar t.n., el solvente fue evaporado *al vacío* y el residuo triturado con diclorometano. El sólido fue eliminado por filtración y el filtrado fue concentrado *al vacío*. Una solución de amoniaco en metanol (7 N, 20 mL) fue añadida al residuo resultante y esta solución fue transferida a un tubo sellable. El frasco fue sellado y colocado en un baño de aceite a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta t.a., la solución fue concentrada al vacío. El producto fue purificado por recristalización a partir de DMSO/ agua, filtrado y triturado secuencialmente con agua, metanol y diclorometano, proporcionando el compuesto del título (0.10 g, 10% de rendimiento) como un sólido.

20 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.92 (1H), 12.56 (1H), 8.17 (1H), 5.47 (2H), 2.31 (3H), 2.15 (3H); MS (ESI) m/z 278 (M+1).

Ejemplo 22**3-[(1-Metil-1H-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona***(a) 4-[(1-Metil-1H-indol-2-il)metil]amino-1H-imidazol-5-carboxamida*

25 Trietilamina (0.47 mL, 3.4 mmol) fue añadida a 5-amino-imidazol-4-carboxamida hidrocloreto (0.50 g, 3.1 mmol) en metanol anhidro (20 mL) y agitada a t.a. durante 10 minutos. 1-Metilindol-2-carboxaldehído (0.59 g, 3.7 mmol) fue añadido seguido por ácido acético (0.09 mL, 1.5 mmol). Después de agitar a t.a. durante 4 h, cianoborohidruro de sodio (0.23 g, 3.7 mmol) fue añadido y la mezcla fue agitada a t.a. toda la noche. Cianoborohidruro de sodio adicional (0.23 g, 3.7 mmol) fue añadido y la mezcla fue agitada durante dos días a t.a., luego a 50°C toda la noche. La mezcla de reacción fue concentrada *al vacío* y el producto crudo fue purificado por cromatografía flash (DCM/MeOH, 0 a 10%), dando el compuesto del título (0.73 g, 89% de rendimiento) como un aceite.

30 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 11.93-11.76 (1H), 7.45 (1H), 7.39 (1H), 7.09 (1H), 6.97 (1H), 6.79 (2H), 6.31 (1H), 4.62 (2H), 3.72 (3H); MS (ESI) m/z 270 (M+1).

(b) 3-[(1-Metil-1H-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

35 Etoxicarbonil isotiocianato (0.29 mL, 2.6 mmol) fue añadida a una solución de 4-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]amino-1H-imidazol-5-carboxamida (obtenida del Ejemplo 22(a)) en DCM/MeOH (9:1, 20 mL) y la mezcla fue agitada a t.a. durante 1.5 h. El solvente fue evaporado y el residuo fue disuelto en una solución hidróxido de sodio (2% ac., 30 mL) y agitado a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta t.a. la mezcla fue neutralizada con HCl 4 N. El producto precipitado fue recogido por filtración. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa, dando 0.049 g del compuesto del título (6% de rendimiento).

40 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.93 (1H), 11.03 (1H), 8.17 (s), 7.44 (1H), 7.37 (1H), 7.10 (1H), 6.96 (1H), 6.05 (1H), 5.89 (2H), 3.89 (3H); MS (ESI) m/z 312 (M+1).

Ejemplo 23**3-(2-Fenil-2-piridin-2-iletil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona***(a) 4-[(2-Fenil-2-piridin-2-iletil)amino]-1H-imidazol-5-carboxamida*

45 5-Amino-imidazol-4-carboxamida hidrocloreto (0.89 g, 5.5 mmol) y trietilamina (0.8 mL, 6.1 mmol) fueron agitados en metanol anhidro (50 mL) durante 15 min. Ácido acético (0.2 mL) y fenil(piridin-2-il)acetaldehído (1.6 g, 8 mmol) (Preparado de acuerdo con un método descrito en Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1982), 3 pp.; JP57072963) fueron añadidos. La mezcla fue agitada durante 5 h. Una solución de hidrogenocarbonato de sodio fue añadida y la mayor parte del metanol fue eliminado *al vacío*. La mezcla fue extraída con etil acetato. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/ amoniaco (7 N en metanol), 0-10%) dio el producto intermedio imina como un sólido amarillo.

Este sólido fue disuelto en metanol anhidro y óxido de platino (50 mg) fue añadido. La mezcla fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno durante 30 h. El catalizador fue eliminado por filtración a través de celita y el filtrado concentrado. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/ amoniaco (7 N en metanol), 0–7%) dio 1.0 g (60% de rendimiento) del compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 306 (M–1).

5 (b) 3–(2–fenil–2–piridin–2–iletíl)–2–tioxo–1,2,3,7–tetrahidro–6H–purin–6–ona

10 Etoxicarbonil isotiocianato (0.12 mL, 0.99 mmol) fue añadido a 4–[(2–fenil–2–piridin–2–iletíl)amino]–1H–imidazol–5–carboxamida (0.28 g, 0.9 mmol, obtenida del Ejemplo 23(a)) en diclorometano seco (10 mL) y metanol seco (0.1 mL). La mezcla fue agitada durante 5 h y luego concentrada, redisuelta en hidróxido de potasio acuoso (1.2 N, 7 mL) y calentada a 80°C durante 3h. Después de enfriar hasta t.a., el pH fue ajustado hasta ~7 usando ácido clorhídrico (2 N). La mezcla fue filtrada y el sólido fue purificado usando HPLC preparativa, dando el compuesto del título 36 mg (11% de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (DMSO–*d*₆) δ ppm 13.61 (1H), 12.35 (1H), 8.51–8.55 (1H), 7.97 (1H), 7.63–7.69 (1H), 7.20–7.29 (4H), 7.07–7.18 (3H), 5.43–5.51 (1H), 5.24–5.29 (1H), 4.95–5.01 (1H);

MS (ESI) *m/z* 348 (M–1).

15 **Ejemplo 24**

3–(Quinolin–4–ilmetil)–2–tioxo–1,2,3,7–tetrahidro–6H–purin–6–ona

(a) 4–[(Quinolin–4–ilmetil)amino]–1H–imidazol–4–carboxamida

20 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 17(e) usando quinolina–4–carbaldehído (1.0 g, 6.4 mmol), 5–aminoimidazol–4–carboxamida (0.80 g, 6.4 mmol), ácido acético (0.44 mL, 7.6 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0.48 g, 7.6 mmol) con la excepción de que después de agitar t.n., otra porción de cianoborohidruro de sodio (0.48 g, 7.6 mmol) fue añadida y la mezcla calentada hasta el reflujo durante 4 h. Después de enfriar hasta t.a., la solución fue concentrada *al vacío*. Una porción de 2.9 g de material crudo obtenido fue usado en el próximo paso sin purificación adicional.

MS (ESI) *m/z* 268 (M+1).

25 (b) 3–(Quinolin–4–ilmetil)–2–tioxo–1,2,3,7–tetrahidro–6H–purin–6–ona

30 Etoxicarbonil isotiocianato (0.5 mL, 4.18 mmol) fue añadido a una solución de 4–[(quinolin–4–ilmetil)amino]–1H–imidazol–4–carboxamida (0.93 g, material crudo del Ejemplo 24(a)) disuelto en una mezcla de metanol (5 mL) y diclorometano anhidro (10 mL). Después de t.n. (toda la noche) a t.a., la solución fue concentrada *al vacío* y el residuo fue disuelto en una solución de NaOH 1N (30 mL) y refluida durante 3.5 h. Después de enfriar hasta t.a., el pH fue ajustado hasta ~ 6.5 con HCl 2 N. El sólido que se formó fue recogido por filtración y secado generando 0.35 g de material crudo. Una porción del sólido (150 mg) fue purificado por HPLC preparativa, y el sólido obtenido fue lavado con diclorometano y éter, generando 25.9 mg (9% de rendimiento durante dos pasos) del compuesto del título.

¹H NMR (DMSO–*d*₆) δ 13.98 (1H), 12.69 (1H), 8.71 (1H), 8.32 (1H), 8.09 (1H), 8.06 (1H), 7.86–7.82 (1H), 7.75–7.70 (1H), 6.88 (1H), 6.23 (2H); MS (ESI) *m/z* 310 (M+1).

35 **Ejemplo 25**

3–[(6–Fenoxipiridin–3–il)metil]–2–tioxo–1,2,3,7–tetrahidro–6H–purin–6–ona

(a) 4–[(6–Fenoxipiridin–3–il)metil]amino]–1H–imidazol–5–carboxamida

40 Trietilamina (0.47 mL, 3.38 mmol) fue añadida a 5–aminoimidazol–4–carboxamida hidrocloreto (0.50 g, 3.1 mmol) en metanol anhidro (12 mL). La mezcla de reacción fue agitada durante 10 min y 6–fenoxinicotinaldehído (0.74 g, 3.7 mmol) y ácido acético (0.09 mL, 1.57 mmol) fueron añadidos. La solución oscura fue agitada toda la noche y cianoborohidruro de sodio (0.23 g, 3.7 mmol) fue añadido. Más cianoborohidruro de sodio (0.15 g, 2.4 mmol) fue añadido después de 40 min y la mezcla fue agitada durante otras 3h. La mezcla de reacción fue calentada a 50 °C durante 3 h, cianoborohidruro de sodio (0.15 g, 2.4 mmol) fue añadido y la mezcla fue calentada a 50 °C toda la noche. Borohidruro de sodio (0.12 g, 3.2 mmol) fue añadido y la mezcla fue calentada a 50 °C durante 1 h, más borohidruro de sodio (0.15 g, 4.0 mmol) y NMP (1.0 mL) fueron añadidos y la mezcla fue calentada a 60 °C durante 3.5 h. Después de enfriar, NaHCO₃ (sat., 20 mL) fue añadido y parte del metanol fue eliminado *al vacío*. La mezcla fue extraída con EtOAc, la fase orgánica fue extraída con HCl 1N (2x30 mL) y la fase ácida se hizo básica con NaOH 2N y fue extraída con DCM. La fase orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna en sílice (0 a 10% MeOH en DCM + NH₃) para producir 0.25 g (0.81 mmol, 26%) de un sirope verde claro.

50 ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7.98 (1H) 7.68 (1H) 7.38 (2H) 7.18 (1H) 7.09 (2H) 6.99 (1H) 6.86 (1H) 6.46 (1H) 5.95 (2H) 4.37 (2H); MS (ESI) *m/z* 308 (M–1).

(b) 3-[(6-Fenoxipiridin-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

Etoxicarbonil isotiocianato (0.096 mL, 0.85 mmol) fue añadido a 4-[(6-fenoxipiridin-3-il)metil]amino-1H-imidazol-5-carboxamida (0.25 g, 0.81 mmol, obtenida del Ejemplo 25(a)) en diclorometano anhidro (3.0 mL). Después de agitar durante 2.5 h a temperatura ambiente la mezcla fue concentrada hasta secarse. Hidróxido de sodio (10 mL, 2% p/v) fue añadido y la solución fue calentada a 50°C toda la noche. Después de enfriar, el pH fue ajustado hasta 4-5 usando HCl 2N. El sólido fue recogido por filtración y recristalizado a partir de DMSO/agua para dar un material cristalino blanco. Una porción de este material fue recristalizada a partir de MeOH para dar 35 mg (0.10 mmol, 12% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 8.23 (1H) 8.17 (1H) 7.91 (1H) 7.39 (2H) 7.19 (1H) 7.09 (2H) 6.96 (1H) 5.67 (2H); MS (ESI) m/z 352 (M+1).

Ejemplo 26**3-{2-[(Quinolin-4-ilmetil)amino]etil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona***(a) tert-Butil {2-[(5-carbamoi-1H-imidazol-4-il)amino]etil}carbamato*

La mezcla de reacción de 5-amino-imidazol-4-carboxamida hidrocloreto (10 g, 62 mmol) y trietilamina (8.7 mL, 63 mmol) en metanol anhidro (100 mL) fue agitada durante 15 min. Ácido acético (0.9 mL, 16 mmol) y N-boc-2-aminoacetaldehído (11 g, 67 mmol) fueron añadidos. La mezcla de reacción fue agitada durante 3 h, luego cianoborohidruro de sodio (5 g, 80 mmol) fue añadido y la mezcla fue agitada t.n. Una solución de bicarbonato de sodio saturada fue añadida y la mayor parte del metanol fue eliminado *al vacío*. La mezcla fue extraída con etil acetato. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, (diclorometano/amoniaco (7N en metanol), 0-6 %) dio 9.2 g (55% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 6.87 (1H), 6.67 (2H), 3.25 (2H), 3.03-3.09 (2H), 1.37 (9H);

MS (ESI) m/z 268 (M-1).

(b) 3-(2-Aminoetil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona trifluoroacetato

Benzoil isotiocianato (1.3 mL, 9.8 mmol) fue añadido a *tert*-butil {2-[(5-carbamoi-1H-imidazol-4-il)amino]etil}carbamato (2.5 g, 9.3 mmol, obtenido del Ejemplo 26(a)) en diclorometano (25 mL) y metanol (0.050 mL) a 0°C. La mezcla se dejó alcanzar la t.a. y fue agitada durante 3 h. Después de la eliminación de los solventes, el residuo fue disuelto en amoniaco (7 N en metanol, 30 mL) y sometido a calentamiento con microondas a 80°C durante 5h. El solvente fue luego evaporado y el producto Boc-prottegido fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 95:5) lo cual dio 1.5 g (52% de rendimiento).

Este material (1.5 g, 4.9 mmol) fue disuelto en diclorometano (50 mL) y tratado con ácido trifluoroacético (7 mL). Después de 2 h, la mezcla fue concentrada, dietil éter fue añadido y el sólido fue recogido y secado *al vacío* para proporcionar 1.1g (67% de rendimiento) del compuesto del título como su sal del ácido trifluoroacético.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 13.93 (1H), 12.57 (1H), 8.22 (1H), 4.76 (2H), 3.29 (2H);

MS (ESI) m/z 210 (M-1).

(c) 3-{2-[(Quinolin-4-ilmetil)amino]etil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

3-(2-Aminoetil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona trifluoroacetato (98 mg, 0.3 mmol, obtenido del Ejemplo 26(b)) y trietilamina (0.043 mL, 0.31 mmol) fueron agitados en metanol seco durante 15 min. 4-Quinolina carboxaldehído (47 mg, 0.3 mmol) y ácido acético (3 gotas) fueron añadidos y la mezcla fue agitada t.n. Cianoborohidruro de sodio (28 mg, 0.45 mmol) fue añadido y la mezcla fue agitada durante 5 h. La mezcla fue luego concentrada y purificada por HPLC preparativa, dando 31 mg (29% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 12.39 (1H), 8.80 (1H), 8.11-8.17 (2H), 8.00 (1H), 7.71-7.77 (1H), 7.55-7.62 (1H), 7.49 (1H), 4.66 (2H), 4.28 (2H), 3.09 (2H); MS (ESI) m/z 351 (M-1).

Ejemplo 27**3-(2-[(1-Metil-1H-indol-3-il)metil]amino)etil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona**

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 26(c) usando 3-(2-aminoetil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona trifluoroacetato (98 mg, 0.3 mmol, obtenido del Ejemplo 26(b)) y 1-metilindol-3-aldehído (51 mg, 0.03 mmol) lo que produjo 0.021 g (20% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 7.96 (1H), 7.56-7.60 (1H), 7.36-7.39 (1H), 7.22 (1H), 7.11-7.16 (1H), 6.98-7.03 (1H), 4.66 (2H), 3.99 (2H), 3.73 (3H), 3.08 (2H); MS (ESI) m/z 353 (M-1).

Ejemplo 28**3-{2-[Metil(quinolin-4-ilmetil)amino]etil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona***(a) tert-Butil metil(2-oxoetil)carbamato*

5 Periodinano de Dess-Martin (22 g, 52 mmol) fue añadido en porciones a 2-(N-Boc-metilamino)etanol (8.8 g, 50 mmol) en diclorometano a 0°C. La mezcla se dejó alcanzar la t.a. y fue agitada durante 3h. Soluciones saturadas de tiosulfato de sodio e hidrogenocarbonato de sodio acuoso fueron añadidas y la solución resultante agitada durante 0.5 h. La fase orgánica fue separada y lavada con solución de hidrógenocarbonato de sodio saturada, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada para dar 9 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título. GC-MS *m/z* 174 (M+1).

(b) tert-Butil {2-[(5-carbamoi-1H-imidazol-4-il)amino]etil}metilcarbamato

10 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 27(a) usando 5-aminoimidazol-4-carboxamida hidrocloreto (5.7 g, 35 mmol, obtenido del Ejemplo 28(a)), trietilamina (5.3 mL, 39 mmol), *tert*-butil metil(2-oxoetil)carbamato (9 g, 50 mmol), ácido acético (0.5 mL) y cianoborohidruro de sodio (3.8 g, 60 mmol), lo que produjo 7.4 g (74% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7.20 (1H), 3.35-3.41 (2H), 3.29-3.35 (2H), 2.94 (3H), 1.51 (9H);

15 MS (ESI) *m/z* 282 (M-1).

(c) 3-[2-(Metilamino)etil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona trifluoroacetato

20 Etoxicarbonil isotiocianato (0.67 mL, 5.7 mmol) fue añadido a *tert*-butil {2-[(5-carbamoi-1H-imidazol-4-il)amino]etil}metilcarbamato (1.5 g, 5.3 mmol, obtenido del Ejemplo 28(b)) en diclorometano anhidro (15 mL). La mezcla fue agitada durante 1 h, concentrada y disuelta en hidróxido de sodio acuoso (2 N, 15 mL) y luego sometida a calentamiento con microondas a 120°C durante 15 min. La mezcla de reacción fue ajustada hasta un pH ácido usando ácido clorhídrico (6 N). El sólido precipitado fue recogido y secado, dando 1.8 g de material. Este sólido fue disuelto en diclorometano (15 mL) y tratado con ácido trifluoroacético (5 mL) durante 1 h. La mezcla de reacción fue concentrada y diel éter (40 mL) fue añadido. El sólido resultante fue recogido y secado, dando 0.93 g (52% de rendimiento) del compuesto del título.

25 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 13.96 (1H), 12.60 (1H), 8.22 (1H), 4.79 (2H), 3.40-3.42 (2H), 2.61 (3H); MS (ESI) *m/z* 224 (M-1).

(d) 3-{2-[Metil(quinolin-4-ilmetil)amino]etil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

30 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 26(c) usando 3-[2-(metilamino)etil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona trifluoroacetato (0.10 g, 0.29 mmol, obtenido del Ejemplo 28(c)), trietilamina (0.032 mL, 0.32 mmol), 4-quinolina carboxaldehído (0.060 g, 0.38 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0.028 g, 0.44 mmol) lo que produjo 0.015 g (14% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 13.69 (1H), 12.28 (1H), 8.74 (1H), 8.00-8.05 (2H), 7.93-7.97 (1H), 7.64-7.69 (1H), 7.39-7.44 (1H), 7.34 (1H), 4.63 (2H), 3.97 (2H), 2.93 (2H), 2.38 (3H); MS (ESI) *m/z* 365 (M-1).

Ejemplo 29**3-(2-Aminopropil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona trifluoroacetato***(a) tert-Butil (1-metil-2-oxoetil)carbamato*

40 A una solución agitada de *N*-Boc-2-amino-1-propanol (1.8 g, 10 mmol) en diclorometano (34 mL) fue añadido cloruro de tetrabutilamonio (0.28 g, 1.0 mmol), TEMPO (0.16 g, 1.0 mmol), *N*-clorosuccinimida (2.1 g, 15.4 mmol) y NaHCO₃/K₂CO₃ (0.5 N/0.05N, 34 mL). Después de 3 h, la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue extraída con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/etil acetato, 12:1 luego 2:1) para dar el compuesto del título (0.95 g, 55% de rendimiento) como un sólido blanco.

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 9.57 (1H), 5.18 (1H), 4.26-4.18 (1H), 1.46 (9H), 1.34 (3H).

(b) tert-Butil {2-[(5-carbamoi-1H-imidazol-4-il)amino]-1-metiletil}carbamato

45 A una solución agitada de *tert*-butil (1-metil-2-oxoetil)carbamato (0.82 g, 4.8 mmol, obtenido del Ejemplo 29(a)) en etanol (10 mL) fue añadida 5-aminoimidazol-4-carboxamida (9.4 mL, 67 mmol). Después de 1 h, ácido acético glacial (0.28 mL, 4.0 mmol) fue añadido. Después de otra hora, cianoborohidruro de sodio (0.48 g, 4.0 mmol) fue añadido. Después de 20 h, el solvente fue eliminado al vacío. El producto fue purificado por cromatografía en columna sobre gel

de sílice (diclorometano / metanol, 95:5 luego 90:10) para dar el compuesto del título (0.95 g, 66% de rendimiento) como un sólido.

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7.17 (1H), 6.51 (1H), 4.71 (1H), 3.57–3.46 (1H), 3.40 (1H), 3.06–2.96 (1H), 1.48 (9H), 1.25 (3H); MS (ESI) m/z 284 (M+1).

5

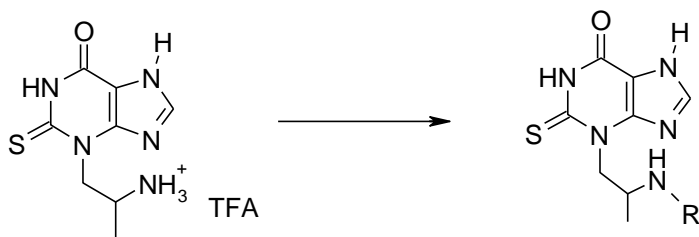
(c) 3-(2-(Aminopropil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona trifluoroacetato

A una solución agitada de tert-butil {2-[(5-carbamoil-1l-imidazol-4-il)amino]-1-metiletil}carbamato (0.70 g, 2.8 mmol, obtenido del Ejemplo 29(b)) en diclorometano (10 mL) fue añadido en forma de gotas benzoil isotiocianato (0.50 ml, 3.6 mmol). Después de agitar t.n., el precipitado fue filtrado y secado para dar un sólido blanco (0.69 g, 1.5 mmol). Este sólido fue mezclado con amoniaco en metanol (7 N, 17 mL) en un tubo sellable. El frasco fue sellado y colocado en un baño de aceite a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta t.a., la solución fue concentrada al vacío. El producto fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/etil acetato, 50 a 100%) para dar el compuesto Boc protegido (0.27 g, 54% de rendimiento). Parte de este sólido blanco (0.16 g, 0.50 mmol) fue disuelto en ácido trifluoroacético y diclorometano (1:1, 5 mL). Después de 2 a t.a., los volátiles fueron eliminados *al vacío*. El residuo fue tratado con diclorometano y luego concentrado. Después de repetir el tratamiento con diclorometano una segunda vez diclorometano fue añadido y el precipitado que se formó fue filtrado, secado al vacío proporcionando 0.15 g de producto crudo. El producto fue purificado por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (0.08 g, 48% de rendimiento) como su sal del ácido trifluoroacético.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.95 (1H), 12.63 (1H), 8.23 (1H), 7.90 (3H), 4.70 (1H), 4.55 (1H), 3.94–3.84 (1H), 1.27 (3H); ^{19}F NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -74 (3F); MS (ESI) m/z 226 (M+1).

20

Métodos Generales usados para los Ejemplos 30 a 56



Aldehído (0.33 mmol, 0.95 equiv.) y trietilamina (0.35 mmol, 1 equiv.) fueron añadidos a una suspensión de 3-(2-(aminopropil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona (0.35 mmol, obtenida del Ejemplo 18(c)) en metanol anhidro (3 mL). Después de 15 min a t.a., la mezcla de reacción fue concentrada *al vacío*. El residuo fue suspendido en metanol anhidro (3 mL) y después de 10 min, ácido acético (0.35 mmol, 1 equiv.) fue añadido. Después de otros 15 min, cianoborohidruro de sodio (0.34 mmol, 0.97 equiv.) fue añadido a la mezcla. Después de t.n. a t.a., diez gotas de ácido trifluoroacético o ácido acético fueron añadidas y la mezcla de reacción fue concentrada *al vacío*. El producto fue purificado por HPLC preparativa, dando el compuesto deseado después de la liofilización. R es definido como R¹ para la fórmula (I) anterior.

25

Ejemplo 30

3-{2-[(Piridin-2-ilmetil)amino]propil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona trifluoroacetato

El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando piridina-2-carbaldehído (27 μl , 0.28 mmol), lo que produjo 35 mg (27% de rendimiento, 0.081 mmol) del compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.98 (1H), 12.63 (1H), 9.16 (2H), 8.59 (1H), 8.22 (1H), 7.89 (1H), 7.47 (1H), 7.43 (1H), 4.99 (1H), 4.63 (1H), 4.59 (1H), 4.38 (1H), 4.06 (1H), 1.39 (3H); MS (ESI) m/z 317 (M+H).

35

Ejemplo 31

3-{2-[(Piridin-3-ilmetil)amino]propil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando piridina-3-carbaldehído (60 mg, 0.56 mmol) lo cual generó 34 mg del compuesto del título (18% de rendimiento).

40

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.39 (1H), 8.39 (1H), 8.38 (1H), 8.12 (1H), 7.59 (1H), 7.24 (1H), 4.58 (1H), 4.36 (1H), 3.84 (1H), 3.70 (1H), 3.42–3.34 (1H), 1.03 (3H); MS (ESI) m/z 317 (M+1).

Ejemplo 32

3-[2-[(Piridin-4-ilmetil)amino]propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando 4-piridinacarboxaldehído (36 mg, 0.34 mmol), lo que produjo 52 mg (46% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.37 (1H), 8.39–8.38 (2H), 8.10 (1H), 7.21–7.19 (2H), 4.57 (1H), 4.37 (1H), 3.84 (1H), 3.70 (1H), 3.40–3.35 (1H), 1.03 (3H); MS (ESI) m/z 317 (M+1).

Ejemplo 33**3-[2-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]amino]propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona trifluoroacetato**

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando 6-cloropiridina-3-carbaldehído (48 mg, 0.34 mmol), lo que produjo 27 mg (16% de rendimiento) del producto deseado como la sal del ácido trifluoroacético.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.67 (1H), 9.07 (2H), 8.50 (1H), 8.25 (1H), 7.96 (1H), 7.64 (1H), 4.91 (1H), 4.67 (1H), 4.46 (1H), 4.32 (1H), 4.11–4.07 (1H), 1.36 (3H); ¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ ppm –73.8 (3F); MS (ESI) m/z 351 (M+1).

Ejemplo 34**3-[2-[(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)metil]amino]propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona trifluoroacetato**

El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando 6-(trifluorometil)piridina-3-carbaldehído (59 mg, 0.34 mmol), lo que produjo 22 mg (12% de rendimiento) del producto deseado como su sal del ácido trifluoroacético.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.67 (1H), 9.22 (2H), 8.84 (1H), 8.25 (1H), 8.20 (1H), 8.03 (1H), 4.90 (1H), 4.67 (1H), 4.61–4.50 (1H), 4.50–4.36 (1H), 4.20–4.12 (1H), 1.36 (3H).

¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ ppm –69.0 (3F), –73.8 (3F); MS (ESI) m/z 385 (M+1).

Ejemplo 35**3-[2-[(4,6-Dicloropirimidin-5-il)metil]amino]propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona**

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando 4,6-dicloropirimidina-5-carbaldehído (87 mg, 0.49 mmol), lo cual generó 135 mg de el producto. Adicionalmente la purificación de una porción del material (60 mg) fue realizada por recristalización a partir de DMSO/agua generando 55 mg (65% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.37 (1H), 8.72 (1H), 8.10 (1H), 4.55 (1H), 4.26 (1H), 3.89 (2H), 3.42–3.35 (1H), 1.11 (3H); MS (ESI) m/z 386 (M+1).

Ejemplo 36**3-[2-[(2-(Dimetilamino)pirimidin-5-il)metil]amino]propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona**

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando 2-dimetilaminopirimidina-5-carbaldehído (71 mg, 0.47 mmol), el cual después de HPLC preparativa y trituración con agua y metanol produjo, 6.0 mg (3% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 8.11(2H), 8.06 (1H), 4.56 (1H), 4.29 (1H), 3.62 (1H), 3.45 (1H), 3.41–3.39 (1H), 3.05 (6H), 0.99 (3H); MS (ESI) m/z 361 (M+1).

Ejemplo 37**3-[2-[(Quinolin-2-ilmetil)amino]propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona trifluoroacetato**

El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando 2-quinolina-carbaldehído (53 mg, 0.34 mmol), lo que produjo 20 mg (12% de rendimiento) del producto deseado como su sal del ácido trifluoroacético.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.99 (1H), 12.67 (1H), 9.22 (2H), 8.45 (1H), 8.29 (1H), 8.03 (1H), 7.98 (1H), 7.83 (1H), 7.66 (1H), 7.54 (1H), 5.04 (1H), 4.78 (1H), 4.69 (1H), 4.55 (1H), 4.13–4.09 (1H), 1.45 (3H); ¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ ppm –74.0 (3F); MS (ESI) m/z 370 (M+1).

Ejemplo 38

3-{2-[(Quinolin-3-ilmetil)amino]propil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando quinolina-3-carbaldehído (88 mg, 0.56 mmol), lo cual generó 43 mg del compuesto del título (20% de rendimiento).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.35 (1H), 8.74 (1H), 8.08–8.05 (2H), 7.96 (1H), 7.84 (1H), 7.72–7.67 (1H), 7.59–7.54 (1H), 4.62 (1H), 4.40 (1H), 4.04 (1H), 3.89 (1H), 3.49–3.43 (1H), 1.07 (3H); MS (ESI) m/z 367 (M+1).

Ejemplo 39**3-(2-[(1-tert-Butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]amino)propil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona**

El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando 1-tert-butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxaldehído (61 mg, 0.34 mmol), lo que produjo 25 mg (18% de rendimiento) del producto deseado.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 7.72 (1H), 4.52 (1H), 4.38 (1H), 3.48 (1H), 3.40–3.30 (2H), 2.15 (3H), 1.88 (3H), 1.47 (9H), 1.04 (3H); MS (ESI) m/z 390 (M+1).

Ejemplo 40**3-[2-([(1-(1,1-Dioxidotetrahidro-3-tienil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]amino)propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona**

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando 1-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxaldehído (114 mg, 0.47 mmol), lo cual generó 128 mg del producto. Adicionalmente la purificación fue realizada con una porción de este material (64 mg) lavando con agua y diclorometano, la cual después de secada generó 34 mg (32% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 8.04 (1H), 5.09–5.01 (1H), 4.54 (1H), 4.32 (1H), 3.68–3.59 (1H), 3.53 (1H), 3.46–3.36 (1H), 3.33–3.15 (4H), 2.46–2.31(2H), 2.09 (3H), 1.92 (3H), 1.07 (3H); MS (ESI) m/z 452 (M+1).

Ejemplo 41**3-{2-[(1H-Benzimidazol-2-ilmetil)amino]propil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona**

El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando 1H-benzimidazol-2-carboxaldehído (62 mg, 0.42 mmol), lo que produjo 8.3 mg (4% de rendimiento) del producto deseado.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.30 (1H), 8.06 (1H), 7.46–7.40 (2H), 7.12–7.07 (2H), 4.59 (1H), 4.42 (1H), 4.01 (1H), 3.96 (1H), 3.48–3.30 (2H), 1.03 (3H); MS (ESI) m/z 356 (M+1).

Ejemplo 42**3-[2-([(1-(Fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-il)metil]amino)propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona trifluoroacetato**

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando 1-(fenilsulfonil)-2-pirrolcarboxaldehído (79 mg, 0.34 mmol), lo que produjo 121 mg (61% de rendimiento) del producto deseado como su sal del ácido trifluoroacético.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 14.05 (1H), 12.66 (1H), 9.20 (1H), 8.90 (1H), 8.23 (1H), 7.97 (2H), 7.73 (1H), 7.66 (2H), 7.56 (1H), 6.48 (1H), 6.40 (1H), 4.88 (1H), 4.71 (1H), 4.60–4.47 (2H), 4.15–4.05 (1H), 1.36 (3H); MS (ESI) m/z 445 (M+1).

Ejemplo 43**3-{2-([(1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrol-2-il)metil]amino)propil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona trifluoroacetato**

El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrol-2-carboxaldehído (84 mg, 0.34 mmol), lo que produjo el compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético (92 mg, 46% de rendimiento).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 14.02 (1H), 12.69 (1H), 9.14 (1H), 8.48 (1H), 8.26 (1H), 7.88 (2H), 7.57–7.55 (1H), 7.47 (2H), 6.48–6.47 (1H), 6.40 (1H), 4.89 (1H), 4.72 (1H), 4.54–4.51 (2H), 4.11 (1H), 2.39 (3H), 1.37 (3H); ¹⁹F (DMSO-d₆) δ -74.01 (3F); MS (ESI) m/z 459 (M+1).

Ejemplo 44**3-(2-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]amino)propil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona**

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando 1-metil-1*H*-pirrol-2-carbaldehído (37 mg, 0.34 mmol), lo que produjo 44 mg (35% de rendimiento) del compuesto deseado.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.06 (1H), 6.53 (1H), 5.77–5.74 (2H), 4.56 (1H), 4.35 (1H), 3.73 (1H), 3.55 (1H), 3.45–3.42 (1H), 3.40 (3H), 1.02 (3H); MS (ESI) *m/z* 319 (M+1).

5 Ejemplo 45

3-[2-([1-(4-sec-Butilfenil)-1*H*-pirrol-2-il]metil)amino]propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando 1-(4-sec-butilfenil)-1*H*-pirrol-2-carbaldehído (77 mg, 0.34 mmol), lo cual generó 26 mg del compuesto del título (16% de rendimiento).

10 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 12.42 (1H), 8.12 (1H), 7.31 (2H), 7.17 (2H), 6.82 (1H), 6.06–6.03 (2H), 4.48 (1H), 4.29 (1H), 3.75–3.65 (1H), 3.46–3.38 (2H), 2.64–2.56 (1H), 1.58–1.52 (2H), 1.19 (3H), 0.98 (3H), 0.77 (3H); MS (ESI) *m/z* 437 (M+1).

Ejemplo 46

3-[2-([1-(3-Metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-il]metil)amino]propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona

15 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando 1-(3-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carbaldehído (113 mg, 0.56 mmol), lo cual generó 55 mg (23% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 12.36 (1H), 8.10 (1H), 7.26 (1H), 7.04 (1H), 6.70–6.96 (1H), 6.88–6.85 (2H), 6.07–6.03 (2H), 4.48 (1H), 4.32 (1H), 3.78 (3H), 3.74 (1H), 3.54 (1H), 3.41–3.34 (1H), 0.99 (3H); MS (ESI) *m/z* 411 (M+1).

20 Ejemplo 47

3-[2-([2,5-Dimetil-1-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-3-il]metil)amino]propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona

25 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando 2,5-dimetil-1-tiazol-2-il-1*H*-pirrol-3-carbaldehído (116 mg, 0.56 mmol), lo cual generó 50 mg del compuesto del título (20% de rendimiento).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.93 (1H), 7.85 (1H), 7.81 (1H), 5.79 (1H), 4.66 (1H), 4.44 (1H), 3.68 (1H), 3.58–3.48 (2H), 2.05 (3H), 1.99 (3H), 1.10 (3H); MS (ESI) *m/z* 416 (M+1).

Ejemplo 48

3-[2-([4-(3-Clorobenzoil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-il]metil)amino]propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona

30 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando 4-(3-clorobenzoil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carbaldehído (117 mg, 0.47 mmol), lo cual generó 127 mg de material impuro. El compuesto deseado fue purificado adicionalmente lavando 65 mg de material impuro con agua y éter produciendo 38 mg (35% de rendimiento) del compuesto del título.

35 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 12.40 (1H), 8.11 (1H), 7.66–7.63 (3H), 7.55–7.51 (1H), 7.32 (1H), 6.32 (1H), 4.58 (1H), 4.35 (1H), 3.79 (1H), 3.61 (1H), 3.53 (3H), 3.48–3.41 (1H), 1.05 (3H); MS (ESI) *m/z* 457 (M+1).

Ejemplo 49

3-[2-([1*H*-imidazol-2-ilmetil)amino]propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona

40 El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando imidazol-2-carbaldehído (32 mg, 0.34 mmol), lo que produjo 35 mg del producto deseado (25% de rendimiento).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 7.93 (1H), 6.83 (2H), 4.51–4.47 (1H), 4.41–4.35 (1H), 3.80–3.68 (2H), 3.45–3.35 (1H), 0.97 (3H); MS (ESI) *m/z* 306 (M+1).

Ejemplo 50

3-[2-([1-Metil-1*H*-imidazol-2-il]metil)amino]propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona

45 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando 1-metil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (52 mg, 0.47 mmol), lo cual generó 30 mg del compuesto del título (20% de rendimiento).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.38 (1H), 8.10 (1H), 6.95 (1H), 6.65 (1H), 4.55 (1H), 4.34 (1H), 3.81 (1H), 3.68 (1H), 3.47 (3H), 3.40–3.37 (1H), 1.03 (3H); MS (ESI) m/z 320 (M+1).

Ejemplo 51

3-(2-((4-bromo-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)amino)propil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

5 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando 4-bromo-1-metil-1H-imidazol-5-carbaldehído (106 mg, 0.56 mmol), lo cual generó 22 mg (9% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.41 (1H), 8.12 (1H), 7.47 (1H), 4.54 (1H), 4.31 (1H), 3.70 (1H), 3.59 (1H), 3.46 (3H), 3.34–3.31 (1H), 1.05 (3H); MS (ESI) m/z 398 (M+1).

10 Ejemplo 52

3-(2-((1-metil-1H-indol-3-il)metil)amino)propil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

15 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando 1-metil-1H-indol-3-carbaldehído (87 mg, 0.55 mmol), el cual después de HPLC preparativa generó 100 mg de producto impuro. Adicionalmente la purificación de una porción del material impuro (41 mg) fue realizada lavando con agua y metanol produciendo 39 mg (47% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 7.88 (1H), 7.41 (1H), 7.34 (1H), 7.12–7.07 (2H), 6.93 (1H), 4.65 (1H), 4.44 (1H), 4.02 (1H), 3.87 (1H), 3.68 (3H), 3.57–3.52 (1H), 1.08 (3H);

MS (ESI) m/z 369 (M+1).

Ejemplo 53

20 2-Tioxo-3-(2-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)amino)propil)-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando 1H-1,2,3-triazol-5-carbaldehído (54 mg, 0.56 mmol), lo cual generó 25 mg del compuesto del título (14% de rendimiento).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.37 (1H), 8.11 (1H), 7.51 (1H), 4.54 (1H), 4.38 (1H), 3.89 (1H), 3.78 (1H), 3.45–3.34 (1H), 1.02 (3H); MS (ESI) m/z 307 (M+1).

25 Ejemplo 54

3-[2-((1-(Benziloxi)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando 1-benziloxi-1H-imidazol-2-carbaldehído (40 mg, 0.20 mmol), lo cual generó 40 mg (40% de rendimiento) del compuesto del título.

30 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.36 (1H), 8.09 (1H), 7.43–7.36 (3H), 7.33–7.31 (2H), 7.23 (1H), 6.63 (1H), 5.13 (1H), 5.10 (1H), 4.53 (1H), 4.33 (1H), 3.63 (1H), 3.53 (1H), 3.43–3.34 (1H), 1.01 (3H); MS (ESI) m/z 412 (M+1).

Ejemplo 55

3-(2-((6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)amino)propil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

35 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando 3-(2-aminopropil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona (60 mg, 0.18 mmol, obtenida del Ejemplo 29(c)) y 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carbaldehído (33.8 mg, 0.14 mmol), con la excepción de que la formación de imina se dejó correr durante 48 h, lo cual generó 15 mg (24% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.22 (1H), 8.31 (1H), 7.99 (1H), 7.33 (1H), 7.2 (1H), 4.55 (1H), 4.25 (1H), 4.08 (1H), 3.95 (1H), 3.42–3.39 (1H), 2.27 (3H), 1.07 (3H); MS (ESI) m/z 448 (M+1).

40 Ejemplo 56

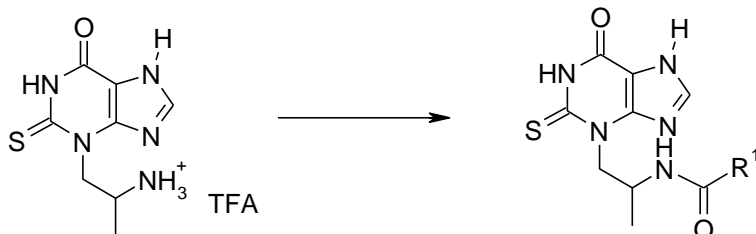
3-(2-((1-[2-(2-metoxifenoxi)etil]-1H-pirrol-2-il)metil)amino)propil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona

45 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando 3-(2-aminopropil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona (0.18 g, 0.54 mmol, obtenida del Ejemplo 29(c)) y 1-[2-(2-metoxifenoxi)etil]-1H-pirrol-2-carbaldehído (125.8 mg; 0.513 mmol), los cuales después de HPLC preparativa generaron 0.17 g del producto. Adicionalmente la purificación fue realizada con una porción de este material (0.76 g) por

trituration con agua, la cual después de secarse *al vacío*, generó 30.0 mg (29% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.37 (1H), 8.09 (1H), 6.95–6.93 (1H), 6.93–6.83 (3H), 6.75–6.73 (1H), 5.84 (1H), 5.79–5.76 (1H), 4.59 (1H), 4.38 (1H), 4.20 (2H), 4.11 (2H), 3.87 (1H), 3.73 (3H), 3.70 (1H), 3.50–3.45 (1H), 1.04 (3H); MS (ESI) m/z 453 (M-1).

Método General usado para los Ejemplos 57 a 63



donde R¹ es definido como en la fórmula (I) anterior.

O-Benzotriazol-1-il-N,N,N,N-tetrametiluronio tetrafluoroborato (0.35 mmol) fue añadido a una solución de ácido carboxílico (0.35 mmol) en DMF anhidro (3 mL), seguido por la adición de diisopropiletilamina (1.2 mmol). Después de 10 min. a temperatura ambiente, 3-(2-aminopropil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona (120 mg, 0.35 mmol, obtenida del Ejemplo 29(c)) fue añadida. Después de 1 h a t.a., la mezcla de reacción fue concentrada *al vacío*. El residuo fue suspendido en diclorometano y 3–4 gotas de ácido trifluoroacético fueron añadidas. La mezcla resultante fue concentrada o filtrada y el producto deseado fue purificado por HPLC preparativa o por recristalización.

15 Ejemplo 57

N-[1-Metil-2-(6-oxo-2-tioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il)etil]piridina-2-carboxamida

El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando ácido 2-picolínico (44 mg, 0.35 mmol), lo que produjo 50 mg (43% de rendimiento) del producto deseado como un polvo blanco después de la purificación por HPLC preparativa.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.74 (1H), 12.44 (1H), 8.70 (1H), 8.57 (1H), 8.10 (1H), 7.92 (1H), 7.84 (1H), 7.57–7.52 (1H), 4.82–4.77 (2H), 4.59 (1H), 1.28 (3H); MS (ESI) m/z 331 (M+1).

Ejemplo 58

N-[1-Metil-2-(6-oxo-2-tioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il)etil]nicotinamida

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando ácido nicotínico (44 mg, 0.35 mmol). El compuesto crudo fue purificado por trituration con agua, metanol y luego diclorometano y el sólido resultante fue luego disuelto en DMSO (~10 mL) y precipitado por la adición de agua (~4 mL). Después de filtrar y lavar con agua el compuesto fue secado *al vacío* generando 65 mg (56 % de rendimiento) del compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.73 (1H), 12.41 (1H), 8.77 (1H), 8.64 (1H), 8.52 (1H), 8.10 (1H), 7.96 (1H), 7.43 (1H), 4.84–4.79 (1H), 4.73 (1H), 4.56 (1H), 1.26 (3H); MS (ESI) m/z 331(M+1).

30 Ejemplo 59

N-[1-Metil-2-(6-oxo-2-tioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il)-etil]isonicotinamida

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando ácido isonicotínico (44 mg, 0.35 mmol). La purificación fue realizada por trituration con diclorometano produciendo 54 mg (46% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.73 (1H), 12.43 (1H), 8.66–8.64 (2H), 8.62 (1H), 8.11 (1H), 7.55–7.53 (2H), 4.85–4.77 (1H), 4.72 (1H), 4.57 (1H), 1.26 (3H); MS (ESI) m/z 331 (M+1).

Ejemplo 60

N-[1-metil-2-(6-oxo-2-tioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il)etil]-1,8-naftiridina-2-carboxamida

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando ácido 1,8-naftiridina-2-carboxílico (62 mg, 0.35 mmol). El producto fue purificado por recristalización a partir de DMSO/H₂O,

filtrando y lavando el sólido con agua, metanol y diclorometano y luego secando *al vacío*, lo cual proporcionó 40 mg (30 % de rendimiento) del compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.43 (1H), 9.21 (1H), 8.98 (1H), 8.61 (1H), 8.56 (1H), 8.07 (1H), 8.04 (1H), 7.73 (1H), 4.90–4.81 (2H), 4.66 (1H), 1.36 (3H); MS (ESI) m/z 382 (M+1).

5 Ejemplo 61

***N*-[1-Metil-2-(6-oxo-2-tioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3*H*-purin-3-il)etil]quinolina-2-carboxamida**

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando ácido quinolina-2-carboxílico (61 mg, 0.35 mmol), lo que produjo el compuesto del título (45 mg, 34 %) después de la purificación por HPLC preparativa.

10 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.43 (1H), 8.97 (1H), 8.49 (1H), 8.18 (1H), 8.14 (1H), 8.05 (1H), 7.98 (1H), 7.87 (1H), 7.71 (1H), 4.88 (1H), 4.81–4.74 (1H), 4.65 (1H), 1.35 (3H);

MS (ESI) m/z 381(M+1).

Ejemplo 62

***N*-[1-Metil-2-(6-oxo-2-tioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3*H*-purin-3-il)etil]pirimidina-2-carboxamida**

15 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando ácido pirimidina-2-carboxílico (28 mg, 0.23 mmol). La purificación de 60 mg del crudo fue realizada por precipitación a partir de DMSO/agua recogiendo el precipitado y luego lavándolo con agua y metanol. El material fue luego tratado con agua y la suspensión fue sonicada para separar las impurezas solubles en agua del compuesto deseado. Después de filtrar y secar 17 mg (22% de rendimiento, 0.051 mmol) el compuesto del título fue obtenido.

20 ¹H NMR (DMSO-D₆) δ ppm 12.43 (1H), 8.89 (2H), 8.84 (1H), 8.09 (1H), 7.64 (1H), 4.83–4.71 (2H), 4.62–4.58 (1H), 1.29 (3H); MS (ESI) m/z 332 (M+H).

Ejemplo 63

***N*-[1-Metil-2-(6-oxo-2-tioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3*H*-purin-3-il)etil]-1*H*-imidazol-2-carboxamida trifluoroacetato**

25 El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el método general descrito anteriormente usando ácido 1*H*-imidazol-2-carboxílico (40 mg, 0.35 mmol), lo que produjo 47 mg (30% de rendimiento) del producto deseado como la sal del ácido trifluoroacético, después de la purificación por HPLC preparativa.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.76 (1H), 12.87 (1H), 12.45 (1H), 8.17–8.10 (2H), 7.05 (2H), 4.82–4.75 (2H), 4.55 (1H), 1.26 (3H); MS (ESI) m/z 320 (M+1).

Tamizados

30 Métodos para la determinación de la actividad inhibitoria de la MPO son divulgados en la solicitud de patente WO 02/090575. La actividad farmacológica de los compuestos de acuerdo con la invención fue probada en el siguiente tamizado en el cual los compuestos fueron probados solos o en presencia de tirosina añadida:

Buffer de ensayo: 20 mM buffer fosfato de sodio/potasio pH 6.5 que contiene 10 mM de taurina y 100 mM de NaCl.

35 Reactivo de desarrollo: 2 mM de 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB), 200 μM KI, 200 mM buffer de acetato pH 5.4 con 20 % DMF.

A 10 μl de los compuestos diluidos en buffer de ensayo, 40 μl de MPO humana (concentración final 2.5 nM), con o sin 20 μM tirosina (concentración final, si está presente, 8 μM), fue añadida y la mezcla fue incubada durante 10 minutos a temperatura ambiente. Luego 50 μl de H₂O₂ (concentración final 100 μM), o buffer de ensayo solo como control, fueron añadidos. Después de incubación durante 10 minutos a temperatura ambiente, la reacción fue detenida añadiendo 10 μl 40 0.2 mg/ml de catalasa (concentración final 18 μg/ml). La mezcla de reacción fue dejada durante 5 minutos adicionales antes que 100 μl de reactivo de desarrollo TMB fuera añadido. La cantidad de 3,3',5,5'- tetrametilbencidina oxidada formada fue luego medida después de alrededor de 5 minutos usando espectroscopia de absorbancia a alrededor de 650 nM. Valores IC₅₀ fueron luego determinados usando procedimientos estándares.

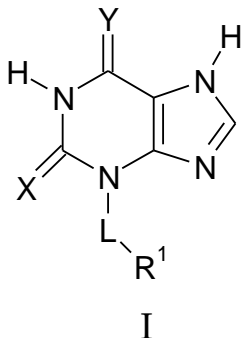
Cuando se probó en al menos una versión del tamizado anterior, los compuestos de los Ejemplos 1 a 51 dieron valores

45 IC₅₀ de menos de 60 μM, indicando que se espera que muestren actividad terapéutica útil. Los resultados representativos son mostrados en la siguiente Tabla.

| Compuesto | Inhibición de la MPO (en presencia de tirosina) IC₅₀ μM |
|------------------|--|
| Ejemplo 3 | 0.1 |
| Ejemplo 9 | 10 |
| Ejemplo 44 | 2.2 |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



5 donde

al menos uno de X e Y representa S, y el otro representa O o S;

L representa $(R^{12})_p-Q-(CR^{13}R^{14})_r$; donde $(R^{12})_p$ y $(CR^{13}R^{14})_r$ cada uno opcionalmente contienen uno o dos enlaces dobles o triples;

donde Q es O, $S(O)_n$, NR^6 , $NR^6C(O)$, $C(O)NR^6$, o un enlace;

10 donde R^{12} es seleccionado de C1 a 6 alquil o C1 a 6 alcoxi, dicho C1 a 6 alquil o dicho C1 a 6 alcoxi es opcionalmente sustituido con OH, halógeno, CF_3 , CHF_2 , CFH_2 , CN, NR^4R^5 , fenoxi o aril; y donde dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi; y donde dicho fenoxi opcionalmente incorpora un carbonil adyacente al oxígeno y donde dicho C1 a 6 alcoxi opcionalmente incorpora un carbonil adyacente al oxígeno;

15 donde R^{13} y R^{14} son independientemente seleccionados de hidrógeno, OH, halógeno, CF_3 , CHF_2 , CFH_2 , CN, NR^4R^5 , C1 a 6 alquil, fenoxi y C1 a 6 alcoxi; donde dicho fenoxi o C1 a 6 alcoxi opcionalmente incorpora un carbonil adyacente al oxígeno; y donde dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi;

donde p representa un número entero 0, 1, 2, 3 ó 4 y r representa un número entero 0, 1, 2, 3 ó 4; y donde $1 \leq p+r \leq 7$;

20 R^1 representa un sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S; donde dicho sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos es opcionalmente fusionado con uno o dos anillo(s) saturado(s) o parcialmente saturado(s) de 5 ó 6 miembros que contiene(n) uno o más átomos seleccionados de C, N, O y S, donde dicho sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos solo o cuando está fusionado con uno o dos anillo(s) saturado(s) o parcialmente saturado(s) de 5 ó 6 miembros es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CHF_2 , CH_2F , CF_3 , $SO_{(n)}R^9$, $SO_{(n)}NR^9R^{10}$, $(CH_2)_nR^3$, NR^4R^5 , OH, C1 a 7 alquil, C1 a 7 alcoxi, fenoxi, aril, CN, $C(O)NR^2R^3$, $NR^2C(O)R^3$, $C(O)R^3$, un anillo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O o S, y un sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O; y donde dicho C1 a 7 alcoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alcoxi o aril; y donde dicho C1 a 7 alcoxi o dicho fenoxi está opcionalmente incorporando un carbonil adyacente al oxígeno; y donde dicho C1 a 7 alquil es opcionalmente sustituido con hidroxil o C1 a 6 alcoxi; y donde dicho C1 a 7 alquil está opcionalmente incorporando un carbonil en cualquier posición en el C1 a 7 alquil; y donde dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi;

30 en cada aparición, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 y R^{10} son independientemente seleccionados de hidrógeno, C1 a 6 alquil, C1 a 6 alcoxi, aril y fenoxi; dicho C1 a 6 alcoxi o fenoxi está opcionalmente incorporando un carbonil adyacente al oxígeno; y dicho C1 a 6 alquil es opcionalmente sustituido con halógeno, C1 a 6 alcoxi, CHO, C2 a 6 alcanoil, OH, $C(O)NR^7R^8$ o $NR^7C(O)R^8$; y dicho aril o dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi;

o los grupos NR^2R^3 , NR^4R^5 y NR^9R^{10} cada uno independientemente representa un anillo azacíclico saturado de 5 a 7 miembros opcionalmente incorporando un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR^{11} , dicho anillo estando opcionalmente adicionalmente sustituido con halógeno, C1 a 6 alcoxi, CHO, C2 a 6 alcanoil, OH, $C(O)NR^7R^8$ o $NR^7C(O)R^8$;

40 en cada aparición R^7 , R^8 y R^{11} independientemente representan hidrógeno o C1 a 6 alquil, o el grupo NR^7R^8 representa un anillo azacíclico saturado de 5 a 7 miembros opcionalmente incorporando un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR^{11} ;

n representa un número entero 0, 1 ó 2;

con la condición de que para R¹ tienil o furil es excluido;

y con la condición de que cuando Q es O, S(O)_n, NR⁶, NR⁶C(O) o C(O)NR⁶, entonces p es mayor o igual a 1;

como una sal, solvato o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X representa S e Y representa O.
3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde p es 1 ó 2.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R¹² es C1 a 6 alquil, opcionalmente sustituido con OH, halógeno, CF₃, CHF₂, CFH₂, CN, NR⁴R⁵, fenoxi o aril.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde r es 0 ó 1.
- 10 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde Q es NR⁶ o NR⁶C(O).
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde L representa etil, metil,
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{O})-$.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde
- 15 al menos uno de X e Y representa S, y el otro representa O o S;
- L representa $(\text{R}^{12})_p-\text{Q}-(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_r$;
- donde Q es O, NR⁶ o NR⁶C(O);
- donde R¹² es C1 a 6 alquil opcionalmente sustituido con aril;
- y R¹³ y R¹⁴ son hidrógeno;
- 20 donde p es 1 y r es 0 ó 1; y donde $1 \leq p+r \leq 7$;
- R¹ representa un sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S; donde dicho sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos es opcionalmente fusionado con un anillo parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O y S, donde dicho sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos solo o cuando está fusionado con un anillo
- 25 parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CF₃, SO_(n)R⁹, (CH₂)_nR³, NR⁴R⁵, C1 a 7 alquil, C1 a 7 alcoxi, aril, fenoxi, C(O)R³, un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O o S, y un sistema de anillos heteroaromáticos mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O; y donde dicho C1 a 7 alcoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alcoxi o aril; y donde dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1
- 30 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi;
- en cada aparición, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁹ son independientemente seleccionados de hidrógeno, C1 a 6 alquil, aril y fenoxi; y dicho aril o dicho fenoxi es opcionalmente sustituido con C1 a 6 alquil, halógeno o C1 a 6 alcoxi;
- n representa un número entero 2.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, donde X representa S e Y representa O.
- 35 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, donde L representa etil, metil, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{O})-$.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, dicho compuesto siendo:
- 3-(piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
- 40 3-(piridin-3-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
- 3-(piridin-4-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;
- 3-[[3-etoxi-4-(2-etoxietoxi)piridin-2-il]metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6H-purin-6-ona;

- 3-[(5-fluoro-1*H*-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 3-[(5-fluoro-1*H*-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 3-[(2-butil-4-cloro-1*H*-imidazol-5-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 3-(1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 5 3-[1-(1*H*-benzimidazol-2-il)etil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 3-[(5-cloro-1*H*-indol-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona y
 3-[(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 como una sal, solvato o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 o como compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, dicho compuesto siendo:
- 10 3-[2-(1*H*-Benzimidazol-2-il)etil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 3-(1*H*-Pirazol-3-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 3-[(5-Metilpirazin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 3-[(3-Isopropilisoxazol-5-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 3-[(4-Metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 15 3-[(6-Butoxipiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 3-[(4-Butoxipiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 3-[(3-Butoxipiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 3-[2-(Piridin-2-ilmetoxi)propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 3-[(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 20 3-[(1-Metil-1*H*-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 3-(2-Fenil-2-piridin-2-iletal)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 3-(Quinolin-4-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 3-[(6-Fenoxipiridin-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 3-{2-[(Quinolin-4-ilmetil)amino]etil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 25 3-(2-[(1-Metil-1*H*-indol-3-il)metil]amino)etil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 3-{2-[Metil(quinolin-4-ilmetil)amino]etil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 3-(2-Aminopropil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona trifluoroacetato;
 3-{2-[(Piridin-2-ilmetil)amino]propil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona trifluoroacetato;
 3-{2-[(Piridin-3-ilmetil)amino]propil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 30 3-{2-[(Piridin-4-ilmetil)amino]propil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 3-(2-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]amino)propil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona trifluoroacetato;
 3-[2-[(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)metil]amino]propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona trifluoroacetato;
 3-(2-[(4,6-Dicloropirimidin-5-il)metil]amino)propil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 3-[2-[(2-(Dimetilamino)pirimidin-5-il)metil]amino]propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 35 3-[2-[(2-(Dimetilamino)pirimidin-5-il)metil]amino]propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
 3-{2-[(Quinolin-2-ilmetil)amino]propil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona trifluoroacetato;
 3-{2-[(Quinolin-3-ilmetil)amino]propil}-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;

- 3-(2-(((1-*tert*-Butil-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino)propil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
- 3-[2-(((1-(1,1-Dioxidotetrahidro-3-tienil)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil) amino)propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
- 3-(2-[(1*H*-Benzoimidazol-2-ilmetil)amino]propil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
- 5 3-[2-(((1-(Fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-il)metil]amino)propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona trifluoroacetato;
- 3-{2-[[{(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-pirrol-2-il]metil]amino}propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona trifluoroacetato;
- 3-(2-(((1-metil-1*H*-pirrol-2-il)metil]amino)propil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
- 3-[2-(((1-(4-*sec*-Butilfenil)-1*H*-pirrol-2-il)metil]amino)propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
- 10 3-[2-(((1-(3-Metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-il)metil]amino)propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
- 3-[2-(((2,5-Dimetil-1-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-3-il)metil]amino)propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
- 3-[2-(((4-(3-Clorobenzoil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-il)metil]amino)propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
- 3-(2-[(1*H*-Imidazol-2-ilmetil)amino]propil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
- 3-(2-(((1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)metil]amino)propil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
- 15 3-(2-(((4-Bromo-1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]amino)propil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
- 3-(2-(((1-Metil-1*H*-indol-3-il)metil]amino)propil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
- 2-Tioxo-3-(2-(((1*H*-1,2,3-triazol-5-ilmetil)amino)propil)-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
- 3-[2-(((1-(Benziloxi)-1*H*-imidazol-2-il)metil]amino)propil]-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
- 3-(2-(((6-Bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil]amino)propil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
- 20 3-(2-(((1-[2-(2-Metoxifenoxi)etil]-1*H*-pirrol-2-il)metil]amino)propil)-2-tioxo-1,2,3,7-tetrahidro-6*H*-purin-6-ona;
- N*-[1-Metil-2-(6-oxo-2-tioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3*H*-purin-3-il)etil]piridina-2-carboxamida;
- N*-[1-Metil-2-(6-oxo-2-tioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3*H*-purin-3-il)etil]nicotinamida;
- N*-[1-Metil-2-(6-oxo-2-tioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3*H*-purin-3-il)-etil]isonicotinamida;
- N*-[1-metil-2-(6-oxo-2-tioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3*H*-purin-3-il)etil]-1,8-naftiridina-2-carboxamida;
- 25 *N*-[1-Metil-2-(6-oxo-2-tioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3*H*-purin-3-il)etil]quinolina-2-carboxamida;
- N*-[1-Metil-2-(6-oxo-2-tioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3*H*-purin-3-il)etil]pirimidina-2-carboxamida; y
- N*-[1-Metil-2-(6-oxo-2-tioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3*H*-purin-3-il)etil]-1*H*-imidazol-2-carboxamida trifluoroacetato;
- o una sal, solvato o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso como un medicamento.
- 30 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
14. El uso de un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones en las cuales la inhibición de la enzima MPO es beneficiosa.
- 35 15. El uso de un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento o profilaxis de trastornos neuroinflamatorios.
- 40 16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, donde dicho trastorno neuroinflamatorio es la esclerosis múltiple o la enfermedad Parkinson.

17. El uso de un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento o profilaxis de aterosclerosis enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasias o fibrosis quística.