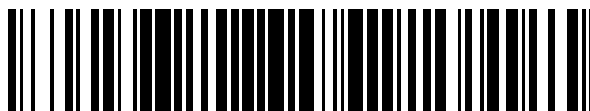


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 888**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05812036 .1**
96 Fecha de presentación: **05.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1824855**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.08.2007**

54 Título: **Nuevos derivados de pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona y su uso en terapia**

30 Prioridad:
06.12.2004 SE 0402972
13.05.2005 SE 0501093

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.11.2012

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

72 Inventor/es:
BÖGEVIG, ANDERS;
LO-ALFREDSSON, YVONNE;
PIVONKA, DONALD y
TIDÉN, ANNA-KARIN

74 Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

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).

ES 2 390 888 T3

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona y su uso en terapia

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona, a procedimientos para su preparación, a composiciones que los contienen, y a su uso en terapia.

Antecedentes de la invención

La mieloperoxidasa (MPO) es una enzima que contiene el grupo hemo encontrada predominantemente en leucocitos polimorfonucleares (PMNs). La MPO es un miembro de una familia proteica diversa de peroxidases de mamífero que también incluye peroxidasa eosinofílica, peroxidasa tiroidea, peroxidasa salivar, lactoperoxidasa, prostaglandina H sintasa, y otras. La enzima madura es un dímero de mitades idénticas. Cada mitad de la molécula contiene un grupo hemo enlazado covalentemente que muestra propiedades espectrales inusuales, responsables del color verde característico de MPO. La escisión del puente de disulfuro que enlaza las dos mitades de MPO produce la hemienzima que muestra propiedades espectrales y catalíticas indistinguibles de aquellas de la enzima intacta. La enzima usa peróxido de hidrógeno para oxidar cloruro a ácido hipocloroso. Otros haluros y pseudohaluros (como tiocianato) son también sustratos fisiológicos para MPO.

Los PMNs son de particular importancia para combatir infecciones. Estas células contienen MPO, con acción microbicida bien documentada. Los PMNs actúan no específicamente mediante fagocitosis para engullir microorganismos, incorporarlos en vacuolas, denominadas fagosomas, que se fusionan con 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 es oxidante en sí mismo, y reacciona muy ávidamente con tioles y tioéteres, pero también convierte aminas en cloraminas, y clora aminoácidos aromáticos. Los macrófagos son grandes células fagocíticas que, al igual que los PMNs, son capaces de fagocitar microorganismos. Los macrófagos pueden generar peróxido de hidrógeno, y, con la activación, también producen mieloperoxidasa. MPO y peróxido de hidrógeno también pueden ser liberados al exterior de las células, donde la reacción con cloruro puede inducir daño al tejido adyacente.

La relación de la actividad de mieloperoxidasa con la enfermedad se ha implicado en enfermedades neurológicas con una respuesta neuroinflamatoria, incluyendo esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y apoplejía, así como otras enfermedades o afecciones inflamatorias como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, daño glomerular renal y artritis reumatoide. También se ha sugerido que el cáncer pulmonar está asociado con niveles elevados de MPO.

Esclerosis múltiple (MS)

Las células positivas a MPO están presentes infinitamente en la circulación y en tejido que sufre inflamación. Más específicamente, se han dado a conocer macrófagos que contienen MPO y microglía en el SNC durante la enfermedad; esclerosis múltiple (Nagra RM, et al. *Journal of Neuroimmunology* 1997; 78(1-2):97-107), enfermedad de Parkinson (Choi D-K. et al. *J. Neurosci.* 2005; 25(28):6594-600) y enfermedad de Alzheimer (Green PS. et al. *Journal of Neurochemistry.* 2004; 90(3):724-33). Se supone que algunos aspectos de una inflamación en curso crónica dan como resultado una destrucción abrumadora en la que agentes procedentes de reacción de MPO tienen un papel importante.

La enzima es liberada tanto extracelularmente como en fagolisosomas en los neutrófilos (Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. *Blood* 1998; 92(9):3007-17). Un prerrequisito para la actividad de MPO es la presencia de peróxido de hidrógeno, generado por NADPH oxidasa y una dismutación subsiguiente de superóxido. La enzima oxidada es capaz de usar una plétora de sustratos diferentes, de los cuales el más reconocido es el cloruro. A partir de esta reacción se forma el oxidante no radicalico potente – ácido hipocloroso (HOCl) -. HOCl oxida aminoácidos que contienen azufre, como cisteína y metionina, de forma muy eficiente (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. et al. *Free Radical Biology and Medicine* 2004; 37(10):1622-30). Clora fenoles (como tirosina) (Hazen SL. et al. *Mass Free Radical Biology and Medicine* 1997; 23(6):909-16) y enlaces insaturados en lípidos (Albert CJ. et al. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(26):23733-41), oxida centros de hierro (Rosen H, Klebanoff SJ. *Journal of Biological Chemistry* 1982; 257(22):13731-354) y reticula proteínas (Fu X, Mueller DM, Heinecke JW. *Biochemistry* 2002; 41(4):1293-301).

Las cascadas proteolíticas participan tanto en la infiltración celular a través de BBB así como en la destrucción de BBB, mielina y células nerviosas (Cuzner ML, Opdenakker G. *Journal of Neuroimmunology* 1999; 94(1-2):1-14; Yong VW. et al. *Nature Reviews Neuroscience* 2001; 2(7):502-11). La activación de metaloproteinasas de la matriz (MMPs) se puede lograr a través de la acción de proteasas aguas arriba en una cascada, así como a través de la oxidación de un puente de disulfuro (Fu X. et al. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(44):41279-87; Gu Z. et al. *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 MPO. Varios informes han sugerido un papel para las

MMPs en general, y para la MMP-9 en particular, que influyen en la infiltración celular así como en el daño tisular (ruptura y desmielinización de BBB), tanto en MS como en EAE (para un repaso, véase Yong VW. et al, *más arriba*). La importancia de estos tipos específicos de mecanismos en MS procede de estudios en los que se ha identificado mayor actividad y presencia de proteasas en tejido cerebral y CSF con MS. También se han generado datos de apoyo llevando a cabo estudios de EAE con ratones deficientes en algunas de las proteasas implicadas que participan en la patología de MS, o usando enfoques farmacológicos.

Se supone que la desmielinización depende de células T citotóxicas y productos tóxicos generados por fagocitos activados (Lassmann H. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74(6):695-7). De este modo, la pérdida axonal está influida por proteasas e intermedios de oxígeno y nitrógeno reactivos. Cuando MPO está presente, obviamente tendrá la capacidad tanto de activar proteasas (directamente así como a través de la desinhibición al influir sobre inhibidores de proteasas) como de generar especies reactivas.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD)

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) es un estado mórbido caracterizado por la limitación de flujo de aire que no es totalmente reversible. La limitación de flujo de aire es habitualmente tanto progresiva como está asociada con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas o gases nocivos. COPD es un problema de salud pública importante. Es la cuarta causa principal de morbilidad crónica en los Estados Unidos de América, y se proyecta alcanzar la quinta en el año 2020 como una carga de enfermedad a nivel mundial. En el Reino Unido, la prevalencia de COPD es 1,7% en hombres y 1,4% en mujeres. COPD abarca un intervalo de gravedad desde leve hasta muy grave, ascendiendo rápidamente el coste del tratamiento a medida que aumenta la gravedad.

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

Además de la capacidad destructiva de MPO, hay una fuerte relación clínica con enfermedad vascular (Baldus S. et al. Circulation 2003; 108:1440-5). Los polimorfismos de MPO disfuncionales están asociados con un riesgo reducido de mortalidad por arteriopatía coronaria (Nikpoor B. et al. Am Heart J 2001; 142:336), y los pacientes con niveles séricos elevados de MPO tienen un mayor riesgo de síndrome coronario agudo. Los efectos de MPO sobre la enfermedad vascular se pueden extender a COPD, puesto que hay pruebas sólidas de que la vasculatura pulmonar es uno de los sitios más tempranos de implicación en el pulmón de los fumadores. Se han descrito cambios sorprendentes en la íntima de las arterias pulmonares, lo que muestra una relación de la dosis con el tabaquismo (Hale K.A., Niewoehner D.E., Cosio M.G. Am Rev Resp Dis 1980; 122:273-8). La función fisiológica de MPO está asociada con la defensa innata del hospedante. Este papel, sin embargo, no es crítico puesto que la mayoría de los casos de pacientes con deficiencia de MPO tienen síntomas relativamente benignos (Parry M.F. et al. Ann Int Med. 1981; 95:293-301, Yang, K.D., Hill, H.R. Pediatr Infect Dis J. 2001; 20:889-900). En resumen, hay considerables pruebas de que niveles elevados de MPO en COPD pueden contribuir a la enfermedad vía varios mecanismos. Por lo tanto, sería de esperar que un inhibidor selectivo de MPO aliviase los aspectos inflamatorios tanto agudos como crónicos de COPD, y pudiese reducir el desarrollo de enfisema.

Aterosclerosis

Un inhibidor de MPO debería reducir la carga aterosclerótica y/o la vulnerabilidad de lesiones ateroscleróticas existentes, y disminuir de ese modo el riesgo de infarto agudo de miocardio, angina inestable o apoplejía. Varias líneas de datos apoyan un papel para MPO en aterosclerosis. MPO es expresada en las regiones de los hombros y en el núcleo necrótico de lesiones ateroscleróticas humanas, y se ha aislado enzima activa de muestras de autopsia de lesiones humanas (Daugherty, A. et al. (1994) J Clin Invest 94(1): 437-44). En lesiones humanas erosionadas y rotas, en comparación con estrías grasas, se ha demostrado un número incrementado de macrófagos que expresan MPO, sugiriendo un papel particular para MPO en síndromes coronarios agudos (Sugiyama, S. et al. (2001) Am J Pathol 158(3): 879-91). Los pacientes con arteriopatía coronaria establecida tienen mayores niveles plasmáticos y leucocitarios de MPO que los controles sanos (Zhang, R. et al. (2001) Jama 286 (17): 2136-42). Además, en dos grandes estudios prospectivos, los niveles plasmáticos de MPO predijeron el riesgo de futuros sucesos coronarios o revascularización (Baldus, S. et al. (2003) Circulation 108(12): 1440-5; Brennan, M. et al. (2003) N Engl J Med 349(17): 1595-604). La deficiencia de MPO total en seres humanos tiene una prevalencia de 1 en 2000-4000 individuos. Estos individuos parecen principalmente sanos, pero se ha dado a conocer unos pocos casos de infección grave por Candida. De forma interesante, los seres humanos con deficiencia de MPO se ven menos afectados por cardiovascular patología que los controles con niveles normales de MPO (Kutter, D. et al. (2000) Acta Haematol 104(1)). Un polimorfismo en el promotor de MPO afecta a la expresión, conduciendo a individuos con una expresión elevada y baja de MPO. En tres estudios diferentes, el genotipo de expresión elevada se ha asociado con un mayor riesgo de cardiovascular patología (Nikpoor, B. et al. (2001) Am Heart J 142(2): 336-9; Makela, R., P. J. Karhunen, et al. (2003) Lab Invest 83(7): 919-25; Asselbergs, F. W., et al. (2004) Am J Med 116(6): 429-30). Los

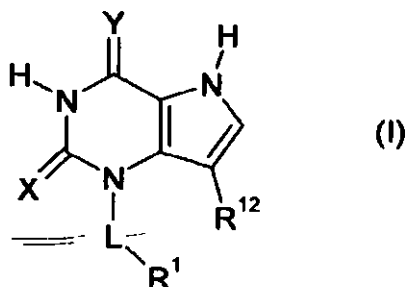
datos acumulados durante los últimos diez años indican que las acciones proaterogénicas de MPO incluyen oxidación de lipoproteínas, inducción de disfunción endotelial vía el consumo de óxido nítrico, y desestabilización de lesiones ateroscleróticas por activación de proteasas (Nicholls, S. J. y S. L. Hazen (2005) Arterioscler Thromb Vasc Biol 25(6): 1102-11). Recientemente, varios estudios se han centrado en las modificaciones de nitro- y clorotirosina de lipoproteínas LDL y HDL. Puesto que las modificaciones de clorotirosina in vivo sólo se pueden generar mediante ácido hipocloroso producido por MPO, estas modificaciones son consideradas como marcadores específicos de la actividad de MPO (Hazen, S. L. y J. W. Heinecke (1997) J Clin Invest 99(9): 2075-81). Las partículas de LDL expuestas a MPO in vitro se agregan, conduciendo a una captación facilitada vía receptores depuradores de macrófagos y la formación de células de espuma (Hazell, L. J. y R. Stocker (1993) Biochem J 290 (Pt 1): 165-72). La modificación de clorotirosina de apoA1, la principal apolipoproteína de colesterol HDL, da como resultado una función aceptora del colesterol alterada (Bergt, C., S. et al. (2004) Proc Natl Acad Sci U S A; Zheng, L. et al. (2004) J Clin Invest 114(4): 529-41). Estudios sistemáticos de estos mecanismos han mostrado que MPO se une a y viaja con apoA1 en el plasma. Además, MPO se dirige específicamente a aquellos restos de tirosina de apoA1 que interaccionan físicamente con el transportador del casete ABCA1 de macrófagos durante el reflujo de colesterol desde el macrófago (Bergt, C. et al. (2004) J Biol Chem 279(9): 7856-66; Shao, B. et al. (2005) J Biol Chem 280(7): 5983-93; Zheng et al. (2005) J Biol Chem 280(1): 38-47). De este modo, parece que MPO tiene un papel agravante dual en lesiones ateroscleróticas, es decir, incrementando la acumulación de lípido vía la agregación de partículas de LDL, y disminuyendo el transporte de colesterol inverso vía el ataque sobre la proteína de HDL apoA1.

El documento WO2003/089430 describe nuevos compuestos de tioxantina y sus sales farmacéuticamente aceptables que son inhibidores de MPO, y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento o profilaxis de trastornos tales como MS, aterosclerosis, COPD y trastornos neuroinflamatorios. El documento WO2003/089430 también describe el uso de compuestos de tioxantina y sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o afecciones en las que es beneficiosa la inhibición de la enzima MPO.

La presente invención describe nuevos derivados de pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona que presentan sorprendentemente propiedades útiles como inhibidores de la enzima MPO. Estos compuestos también pueden mostrar selectividad frente a enzimas relacionadas, por ejemplo lactoperoxidasa (LPO) y peroxidasa tiroidea (TPO).

Descripción de la invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



en la que:

X representa S, e Y representa O;

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

n representa un número entero 0, 1 ó 2;

R¹ representa hidrógeno, o

i) un anillo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, y que incorpora opcionalmente un grupo carbonilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, SO₂R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, OH, alquilo de C1 a 7, alcoxi de C1 a 7, CN, CONR²R³, NR²COR³ y COR³, estando además dicho alcoxi opcionalmente sustituido con alcoxi de C1 a 6 e incorporando opcionalmente dicho alcoxi un carbonilo adyacente al oxígeno, y estando además

dicho alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi de C1 a 6 e incorporando opcionalmente dicho alquilo o alcoxi un carbonilo adyacente al oxígeno o en cualquier posición en el alquilo; o

ii) un sistema de anillo aromático seleccionado de fenilo, bifenilo, naftilo, o una estructura de anillo heteroaromático monocíclico o bicíclico que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, estando dicho sistema de anillo aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, SO_2R^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, OH, alquilo de C1 a 7, alcoxi de C1 a 7, CN, CONR^2R^3 , NR^2COR^3 y COR^3 ; estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi de C1 a 6 e incorporando opcionalmente dicho alcoxi un carbonilo adyacente al oxígeno, y estando dicho alquilo opcionalmente sustituido además con hidroxilo o alcoxi de C1 a 6 e incorporando opcionalmente dicho alquilo o alcoxi un carbonilo adyacente al oxígeno o en cualquier posición en el alquilo;

R^{12} representa hidrógeno o halógeno o un carbono opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

en cada aparición, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 y R^{10} representan independientemente hidrógeno, alquilo de C1 a 6 o alcoxi de C1 a 6, incorporando opcionalmente dicho alcoxi un carbonilo adyacente al oxígeno, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido además con halógeno, alcoxi de C1 a 6, CHO, alcanóilo de C2 a 6, OH, CONR^7R^8 y NR^7COR^8 ;

o los grupos NR^2R^3 , NR^4R^5 y NR^9R^{10} representan cada uno independientemente un anillo azacíclico saturado de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR^{11} , estando dicho anillo opcionalmente sustituido además con halógeno, alcoxi de C1 a 6, CHO, alcanóilo de C2 a 6, OH, CONR^7R^8 y NR^7COR^8 ;

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

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas enantiómeras. Se entenderá que todos los enantiómeros, diastereómeros, racematos, tautómeros y sus mezclas están incluidos en el alcance de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tautómeras. Tales tautómeros y mezclas de tautómeros están incluidos en el alcance de la presente invención.

Excepto que se indique de otro modo, la expresión “alquilo de C1 a 6”, citada aquí, representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo. La expresión “alquilo de C1 a 7” se ha de interpretar de forma análoga.

Excepto que se indique de otro modo, la expresión “alquilenos de C1 a 7”, citada aquí, representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 7 átomos de carbono que tiene dos valencias libres. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, hexametileno y etiltileno. La expresión “alquilenos de C1 a 3” se ha de interpretar de forma análoga.

Excepto que se indique de otro modo, la expresión “alcoxi de C1 a 6”, citada aquí, representa un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi (iso-propoxi), terc-butoxi y pentoxi. La expresión “alcoxi de C1 a 7” se ha de interpretar de forma análoga.

Excepto que se indique de otro modo, la expresión “alcanóilo de C2 a 6”, citada aquí, representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 5 átomos de carbono con posición opcional en el grupo alquilo mediante un grupo carbonilo. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, acetilo, propionilo y pivalóilo.

Excepto que se indique de otro modo, el término “halógeno”, citado aquí, representa fluoro, cloro, bromo y yodo.

Los ejemplos de un anillo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, y que incorpora opcionalmente un grupo carbonilo, incluyen, pero no se limitan a, ciclopropano, ciclopentano, ciclohexano, ciclohexeno, ciclopentanona, tetrahidrofurano, pirrolidina, piperidina, tetrahidropiridina, morfolina, piperazina, pirrolidinona y piperidinona.

Los ejemplos de una estructura de anillo heteroaromático monocíclico o bicíclico que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S incluyen, pero no se limitan a, furano, tiofeno, pirrol, oxazol, isoxazol, tiazol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, benzofurano, indol, isoindol y bencimidazol.

Los ejemplos de un anillo azacíclico saturado de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR¹¹ incluyen, pero no se limitan a, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfina y tiomorfolina.

5 En la definición de L, "alquileo de C1 a 7; incorporando opcionalmente dicho alquileo un heteroátomo seleccionado de O, S(O)_n y NR⁶; incorporando opcionalmente dicho alquileo uno o dos dobles enlaces carbono-carbono" abarca una disposición de cadena lineal o ramificada, saturada o insaturada, de 1 a 7 átomos de carbono, que tiene dos valencias libres, y en la que dos átomos de carbono enlazados de forma sencilla están opcionalmente separados por O, S o NR⁶. La definición incluye así, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, hexametileno, etiletileno, -CH₂=CH₂-, -CH₂CH=CH-CH₂-, -CH(CH₃)=CH₂-, -CH₂=CH₂-CH₂O-, -CH₂O-, -CH₂CH₂O-CH₂-, -CH₂CH₂O-CH₂-CH₂-, -CH₂CH₂S- y -CH₂CH₂NR⁶-.

En una realización, R¹ representa hidrógeno.

15 En todavía otra realización, L representa alquileo de C1 a 7, incorporando opcionalmente dicho alquileo un heteroátomo seleccionado de O, S(O)_n y NR⁶, incorporando opcionalmente dicho alquileo uno o dos dobles enlaces carbono-carbono, y estando dicho alquileo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, alcoxi de C1 a 6, halógeno, CN y NR⁴R⁵.

En todavía otra realización, L representa alquileo de C1 a 7; estando dicho alquileo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, alcoxi de C1 a 6, halógeno, CN y NR⁴R⁵.

En todavía otra realización, L representa alquileo de C1 a 7; estando dicho alquileo opcionalmente sustituido con uno o más de alcoxi de C1 a 6.

20 En todavía otra realización, L representa alquileo de C1 a 3; estando dicho alquileo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, alcoxi de C1 a 6, halógeno, CN y NR⁴R⁵.

En todavía otra realización, L representa alquileo de C1 a 3; estando dicho alquileo opcionalmente sustituido con uno o más de alcoxi de C1 a 6.

En todavía otra realización, L representa metileno opcionalmente sustituido (-CH₂-).

25 En todavía otra realización, L representa etileno opcionalmente sustituido (-CH₂CH₂-).

30 En todavía otra realización, R¹ representa un anillo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, y que incorpora opcionalmente un grupo carbonilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, SO₂R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, OH, alquilo de C1 a 6, alcoxi de C1 a 6, CN, CONR²R³, NR²COR³ y COR³, estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi de C1 a 6; y estando dicho alquilo opcionalmente sustituido además con hidroxilo o alcoxi de C1 a 6.

35 En todavía otra realización, R¹ representa un anillo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, y que incorpora opcionalmente un grupo carbonilo; estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C1 a 6 y alcoxi de C1 a 6, estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi de C1 a 6.

40 En todavía otra realización, R¹ representa un sistema de anillo aromático seleccionado de fenilo, bifenilo, naftilo, o una estructura de anillo heteroaromático monocíclico o bicíclico que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, estando dicho anillo aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, SO₂R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, OH, alquilo de C1 a 6, alcoxi de C1 a 6, CN, CONR²R³, NR²COR³ y COR³, estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi de C1 a 6, y estando dicho alquilo opcionalmente sustituido además con hidroxilo o alcoxi de C1 a 6.

45 En todavía otra realización, R¹ representa un sistema de anillo aromático seleccionado de fenilo, bifenilo, naftilo, o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, estando dicho anillo aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C1 a 6 y alcoxi de C1 a 6, estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi de C1 a 6.

En todavía otra realización, R¹ representa un fenilo opcionalmente sustituido.

En todavía otra realización, R¹ representa un piridilo opcionalmente sustituido.

50 En todavía otra realización, L representa alquileo de C1 a 7, y R¹ representa H.

En todavía otra realización, L representa alquileo de C1 a 3 opcionalmente sustituido, y R¹ representa un anillo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos

seleccionados independientemente de O, N y S, y que incorpora opcionalmente un grupo carbonilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, SO_2R^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, OH, alquilo de C1 a 6, alcoxi de C1 a 6, CN, CONR^2R^3 , NR^2COR^3 y COR^3 , estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi de C1 a 6, y estando dicho alquilo opcionalmente sustituido además con hidroxilo o alcoxi de C1 a 6.

En todavía otra realización, L representa alquileo de C1 a 3 opcionalmente sustituido, y R^1 representa un anillo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, y que incorpora opcionalmente un grupo carbonilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C1 a 6 y alcoxi de C1 a 6, estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi de C1 a 6.

En todavía otra realización, L representa alquileo de C1 a 3 opcionalmente sustituido, y R^1 representa un sistema de anillo aromático seleccionado de fenilo, bifenilo, naftilo, o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S; estando dicho anillo aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, SO_2R^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, OH, alquilo de C1 a 6, alcoxi de C1 a 6, CN, CONR^2R^3 , NR^2COR^3 y COR^3 , estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi de C1 a 6, y estando dicho alquilo opcionalmente sustituido además con hidroxilo o alcoxi de C1 a 6.

En todavía otra realización, L representa alquileo de C1 a 3 opcionalmente sustituido, y R^1 representa un sistema de anillo aromático seleccionado de fenilo, bifenilo, naftilo, o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, estando dicho anillo aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C1 a 6 y alcoxi de C1 a 6, estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi de C1 a 6.

En todavía otra realización, X representa S, Y representa O, L representa alquileo de C1 a 3 opcionalmente sustituido, y R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido.

En todavía otra realización, X representa S, Y representa O, L representa alquileo de C1 a 3 opcionalmente sustituido, y R^1 representa piridilo opcionalmente sustituido.

En todavía otra realización, X representa S, Y representa O, L representa alquileo de C1 a 3, sustituido con alcoxi de C1 a 6, y R^1 representa hidrógeno.

Compuestos particulares de la invención incluyen:

- 1-butil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-isobutil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-(piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-(2-fluoro-bencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-[2-(2-metoxietoxi)-3-propoxibencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-(6-etoxi-piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-piperidin-3-ilmetil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-(2-isopropoxietil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-(2-metoxi-2-metilpropil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-(2-etoxi-2-metilpropil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-(piperidin-4-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-[(1-metilpiperidin-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-[2-hidroxil-2-(4-metoxifenil)etil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-(2-metoxibencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-(3-metoxibencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-[[3-(2-etoxietoxi)piridin-2-il]metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[[6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il]metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 5 1-[(5-cloro-1H-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(5-fluoro-1H-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-indol-6-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-indol-5-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(5-fluoro-1H-indol-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 10 1-(1H-imidazol-5-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(4,5-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona; y
 7-bromo-1-isobutil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;

15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

Un aspecto adicional de la 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 afecciones en las que es beneficiosa la inhibición de la enzima MPO.

20 Un aspecto adicional de la 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 trastorno de arterias periféricas, y trastornos respiratorios tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

25 Otro aspecto adicional de la 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 esclerosis múltiple. El tratamiento puede incluir la progresión lenta de la enfermedad.

30 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 aterosclerosis evitando y/o reduciendo la formación de nuevas lesiones o placas ateroscleróticas, y/o evitando o ralentizando la progresión 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 aterosclerosis cambiando la composición de las placas para reducir el riesgo de ruptura de placas y sucesos aterotrombóticos.

35 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, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El tratamiento puede incluir ralentizar la progresión de la enfermedad.

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

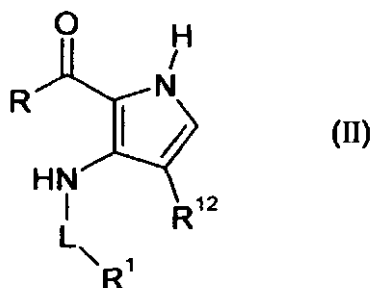
45 En aspecto adicional, la invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en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

En aspecto adicional, la invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o profilaxis de esclerosis múltiple, trastornos ateroscleróticos cardio- y cerebrovasculares y enfermedad de arterias periféricas, y trastornos respiratorios tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o profilaxis de aterosclerosis evitando o reduciendo la formación de nuevas lesiones y/o placas ateroscleróticas, y/o evitando o ralentizando la progresión de lesiones y placas existentes.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o profilaxis de aterosclerosis cambiando la composición de las placas para reducir el riesgo de ruptura de placas y sucesos aterotrombóticos.

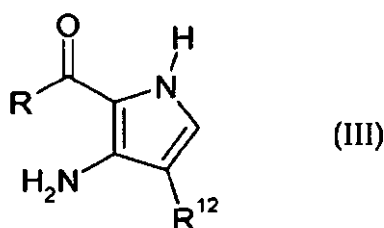
Según la invención, se proporciona además un procedimiento para la preparación de los nuevos compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, enantiómero, diastereómero o racemato de los mismos, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



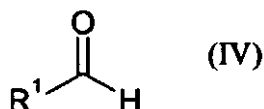
en la que R^1 , R^{12} y L son como se definen en la fórmula (I) y R representa alcoxi de C1 a 6 con el oxígeno en un enlace directo al carbonilo en la fórmula (II), con el alcoxi definiéndose como anteriormente, o NH_2 ;

con un isotiocianato de alcoxycarbonilo de C1 a 6 o con un isotiocianato de fenilcarbonilo, en el que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo de C1 a 6, halógeno, alcoxi de C1 a 6, NO_2 , OH, CN, alquilamino de C1 a 6 o NH_2 ; y, cuando sea necesario, convertir el compuesto resultante de fórmula (I), u otra sal del mismo, en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o convertir el compuesto resultante de fórmula (I) en un compuesto adicional de fórmula (I); y, cuando se desee, convertir el compuesto resultante de fórmula (I) en un isómero óptico del mismo.

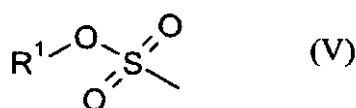
En el procedimiento, un compuesto de fórmula (II) o el isotiocianato de alcoxycarbonilo o el isotiocianato de fenilcarbonilo se disuelven o suspenden en un disolvente orgánico seco adecuado, tal como diclorometano, y se agitan a 0 a 30 grados, por ejemplo a temperatura ambiente, hasta que la reacción está terminada, típicamente durante 5 a 60 minutos, pero si es necesario, toda la noche. Preferiblemente, el isotiocianato de alcoxycarbonilo es isotiocianato de etoxycarbonilo, y el isotiocianato de fenilcarbonilo es preferiblemente isotiocianato de benzoílo. Tras un tratamiento estándar, el producto intermedio se purifica entonces opcionalmente antes del tratamiento con una base, tal como etóxido sódico en etanol, hidróxido sódico acuoso o amoníaco en disolución, amoníaco en metanol, para dar el compuesto de fórmula (I) requerido. La ciclación se lleva a cabo a una temperatura elevada, ya sea en un baño de aceite o en un reactor de microondas. Véase, por ejemplo, Norman et al, J. Med. Chem. 2000, 43, 4288-4312. Cuando se usa amoníaco en metanol, se usa preferiblemente una vasija a presión.



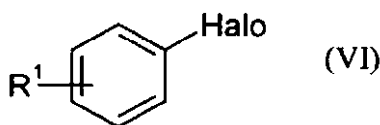
Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar mediante reacción de un compuesto de fórmula (III), en la que R^{12} es como se define en la Fórmula I, R es como se define en la fórmula II (véase, por ejemplo, Furneaux et al, J. Org. Chem. 1999, 64, 8411-8412), y se puede llevar a cabo mediante



- 5 a) aminación reductora. En el procedimiento, un compuesto de fórmula (III) se puede mezclar con un aldehído de fórmula (IV), en la que R^1 es como se define en la fórmula I, en presencia de un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio. Para catalizar la reacción, se puede añadir un ácido, preferiblemente ácido acético. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como metanol entre la temperatura ambiente y 50°C, preferiblemente a la temperatura ambiente. Tras un tratamiento estándar, el producto se purifica entonces opcionalmente mediante cromatografía en columna ultrarrápida. Véase, por ejemplo, Suzuki et al, Chem. Pharm. Bull. 2002, 50, 1163-1168, o Furneaux, R.H., Tyler, P.C., J. Org. Chem. 1999, 64, 8411-8412.



- 15 b) Alquilación. En el procedimiento, se puede añadir un mesilato de fórmula (V), en la que R^1 es como se define anteriormente, a una disolución agitada de un compuesto de fórmula (III), yoduro potásico y una base, preferiblemente carbonato potásico. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente, tal como N,N-dimetilformamida, a una temperatura de reacción elevada, preferiblemente a 85°C. La mezcla de reacción se puede tratar mediante extracción y después se puede purificar mediante cromatografía en columna ultrarrápida para dar un compuesto de fórmula (II).



- 20 c) Acoplamiento cruzado de un compuesto de fórmula (III) con un arilo adecuado de un compuesto (VI), en el que R^1 es como se define anteriormente y Halo es halógeno, preferiblemente bromo, para dar un compuesto de fórmula (II). La reacción se puede llevar a cabo usando un catalizador de paladio adecuado tal como $Pd_2(dba)_3$ o $Pd(OAc)_2$, junto con un ligando adecuado tal como BINAP. En la reacción se puede usar una base adecuada, tal como carbonato de cesio, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, dioxano o tolueno, que se lleva a cabo en el intervalo de temperaturas entre 80°C y 100°C. Véase, por ejemplo, J.P. Wolfe, S.L. Buchwald J. Org. Chem. 2000, 65, 1144-1157.

Los compuestos de fórmula (II) son conocidos en la bibliografía o se pueden preparar usando métodos conocidos que serán fácilmente manifiestos para la persona experta en la técnica. Véanse, por ejemplo, Suzuki et al, Chem. Pharm. Bull. 2002, 50, 1163-1168, o Furneaux, R.H., Tyler, P.C., J. Org. Chem. 1999, 64, 8411-8412.

- 30 Los compuestos de fórmula (IV), (V) y (VI) están comercialmente disponibles o se pueden preparar usando métodos que son bien conocidos en la bibliografía.

La presente invención incluye compuestos de fórmula (I) en forma de sales. Las sales adecuadas incluyen aquellas formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos, o bases orgánicas o inorgánicas. Tales sales serán normalmente 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 este modo, las sales preferidas de adición de ácidos incluyen aquellas formadas de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, tartárico, láctico, pirúvico, acético, succínico, fumárico, maleico, metanosulfónico y bencenosulfónico. Las sales preferidas de adición de bases incluyen aquellas en las que el catión es sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, magnesio, cinc, colina, etanolamina o dietilamina.

- 40 Las sales de compuestos de fórmula (I) se pueden formar haciendo reaccionar el compuesto, o una sal, enantiómero o racemato del mismo, con uno o más equivalentes del ácido o base apropiado. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente o medio en el que la sal es insoluble, o en un disolvente en el que la sal es soluble, por ejemplo agua, dioxano, etanol, tetrahidrofurano o éter dietílico, o una mezcla de disolventes, que se puede eliminar *a vacío* o mediante liofilización. La reacción también puede ser un proceso metatético, o se puede llevar a cabo en una resina de intercambio iónico.

Los compuestos de la invención y los intermedios para ellos se pueden aislar a partir de sus mezclas de reacción, y, si es necesario, se pueden purificar, usando técnicas estándar.

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas enantiómeras. Por lo tanto, todos los enantiómeros, diastereómeros, racematos, tautómeros, y sus mezclas, están incluidos en el alcance de la invención. Los diversos isómeros ópticos se pueden aislar mediante separación de una mezcla racémica de los compuestos usando técnicas convencionales, por ejemplo cristalización fraccionada o HPLC. Como alternativa, los diversos isómeros ópticos se pueden preparar directamente usando materiales de partida ópticamente activos.

Los compuestos intermedios también pueden existir en formas enantiómeras y se pueden usar como enantiómeros puros, diastereómeros, racematos o mezclas.

10 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tautómeras. Todos los tautómeros y mezclas de tautómeros están incluidos en el alcance de la invención.

Los compuestos intermedios también pueden existir en formas tautómeras, y se pueden usar como tautómeros puros o mezclas.

15 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles debido a que poseen actividad farmacológica como inhibidores de la enzima MPO.

20 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables están indicados para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o afecciones en las que es deseable la modulación de la actividad de la enzima mieloperoxidasa (MPO). En particular, se ha implicado la relación de la actividad de MPO con la enfermedad en enfermedades neuroinflamatorias. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención están particularmente indicados para uso en el tratamiento de afecciones o trastornos neuroinflamatorios en mamíferos, incluyendo el hombre. Los compuestos también están indicados como útiles en el tratamiento de trastornos ateroscleróticos cardio- y cerebrovasculares, o arteriopatía periférica. Los compuestos también están indicados como útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios, tales como trastornos del aparato digestivo: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, incluyendo: asma, incluyendo asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por ejercicio, inducida por fármacos (incluyendo la inducida por aspirina y NSAID) e inducida por polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las gravedades, y otras causas de hipersensibilidad de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasia, fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia antineoplásica e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones de trasplante pulmonar; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva, incluyendo tratamiento de tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos yatrogénica; rinitis aguda y crónica, incluyendo rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional, incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección vírica aguda, incluyendo el resfriado común, e infección debido a virus sincitial respiratorio, gripe, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus. Tales afecciones o trastornos serán fácilmente manifiestos para la persona experta en la técnica.

40 Las afecciones o trastornos que se pueden mencionar específicamente incluyen esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y apoplejía, así como otras enfermedades o afecciones inflamatorias tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, síndrome disneico agudo, sinusitis, rinitis, psoriasis, dermatitis, uveítis, gingivitis, aterosclerosis, infarto de miocardio, apoplejía, cardiopatía coronaria, cardiopatía isquémica, restenosis, enfermedad inflamatoria del intestino, daño glomerular renal, fibrosis hepática, proctitis, artritis reumatoide, e inflamación asociada con lesión por reperfusión, lesión de la médula espinal y daño/cicatrización/adhesión/rechazo tisular. También se ha sugerido que el cáncer pulmonar está asociado con niveles elevados de MPO. También se espera que los compuestos sean útiles en el tratamiento de dolor.

50 Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo de, o de otro modo se considera que están en mayor riesgo de, la enfermedad o afección en cuestión. Las personas con riesgo de desarrollar una enfermedad o afección particular incluyen generalmente aquellos que tienen unos antecedentes familiares de la enfermedad o afección, o aquellos que se han identificado mediante ensayo o cribado genético que son particularmente susceptibles a desarrollar la enfermedad o afección.

55 Para las indicaciones terapéuticas mencionadas anteriormente, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración y el tratamiento deseado. Sin embargo, en general, se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos se administran a una dosis de la forma sólida entre 1 mg y 2000 mg por día.

Los compuestos de fórmula (I), y sus derivados farmacéuticamente aceptables, se pueden usar por sí mismos o en forma de composiciones farmacéuticas apropiadas, en las que el compuesto o derivado está en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. De este modo, otro aspecto de la invención se refiere

a una composición farmacéutica que comprende un nuevo compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. La administración puede ser, pero no se limita a, mediante vías entéricas (incluyendo oral, sublingual o rectal), intranasal, inhalación, intravenosa, tópica u otras vías parenterales. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen en, por ejemplo, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988. La composición farmacéutica comprende preferiblemente menos de 80%, y más preferiblemente menos de 50%, de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporciona un procedimiento para la preparación de tal composición farmacéutica, que comprende mezclar los ingredientes.

Ejemplos de composición farmacéutica

Lo siguiente ilustra formas de dosificación farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de fórmula I, o sales, solvatos o sales solvatadas del mismo (en lo sucesivo compuesto X), para uso preventivo o terapéutico en mamíferos:

(a): Comprimido	mg/comprimido
Compuesto X	100
Lactosa	182,75
Croscarmelosa sódica	12,0
Pasta de almidón de maíz (5% p/v de pasta)	2,25
Estearato de magnesio	3,0
(b): Cápsula	mg/cápsula
Compuesto X	10
Lactosa	488,5
Estearato de magnesio	1,5

(c) Inyección	(50 mg/ml)
Compuesto X	5,0% p/v
Disolución de hidróxido sódico 1M	15,0% v/v
Ácido clorhídrico 0,1M	(para ajustar el pH hasta 7,6)
Polietilenglicol 400	4,5% p/v
Agua para inyección	hasta 100%

Las composiciones anteriores se pueden obtener mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica.

La invención se refiere además a terapias de combinación en las que 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) se administra concurrente o secuencialmente con terapia y/o un agente para el tratamiento de uno cualquiera de trastornos ateroscleróticos cardio- y cerebrovasculares y enfermedad arterial periférica.

En particular, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar en asociación con compuestos de uno o más de los siguientes grupos:

1) agentes antiinflamatorios, por ejemplo

a) NSAIDs (por ejemplo ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, diclofenaco, indometacina);

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

5

c) antagonistas del receptor de leucotrienos (por ejemplo CP195543, amelubant, LY293111, accolate, MK571);

2) agentes antihipertensivos, por ejemplo

a) beta-bloqueantes (por ejemplo metoprolol, atenolol, sotalol);

b) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo captopril, ramipril, quinapril, enalapril);

10

c) bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo verapamil, diltiazem, felodipina, amlodipina);

d) antagonistas del receptor de angiotensina II (por ejemplo irbesartán, candesartán, telmisartán, losartán);

3) anticoagulantes, por ejemplo

a) inhibidores de trombina (por ejemplo ximelagatran), heparinas, inhibidores del factor Xa;

15

b) inhibidores de la agregación plaquetaria (por ejemplo clopidogrel, ticlopidina, prasugel, AZ4160);

4) moduladores del metabolismo de lípidos, por ejemplo

a) sensibilizadores de insulina tales como agonistas de PPAR (por ejemplo pioglitazona, rosiglitazona, Galida, muraglitazar, gefemrozilo, fenofibrato);

20

b) inhibidores de HMG-CoA reductasa, estatinas (por ejemplo simvastatina, pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina, fluvastatina);

c) inhibidores de la absorción del colesterol (por ejemplo ezetimibe);

d) inhibidores de IBAT (por ejemplo AZD-7806);

e) agonistas de LXR (por ejemplo GW-683965A, T-0901317);

f) moduladores del receptor de FXR;

25

g) inhibidores de fosfolipasa;

5) agentes contra la angina, por ejemplo nitratos y nitritos;

6) moduladores del estrés oxidativo, por ejemplo antioxidantes (probuco).

Métodos Generales

30

Todos los disolventes usados tuvieron grado analítico, y para las reacciones se usaron normalmente disolventes anhidros comercialmente disponibles. Las reacciones se llevaron a cabo típicamente en una atmósfera inerte de nitrógeno o argón.

35

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se registraron a 400 MHz para protón y 100 MHz para carbono 13, en un espectrómetro de RMN Varian Unity+ 400 equipado con una cabeza de sonda de 5 mm BBO con gradientes Z, o un espectrómetro de RMN Bruker Avance 400 equipado con una cabeza de sonda de flujo inverso dual de 60 μl con gradientes Z, o en un espectrómetro de RMN de Bruker DPX400 equipado con una cabeza de sonda de 4 núcleos equipada con gradientes Z. Excepto que se señale específicamente en los ejemplos, los espectros se registraron a 400 MHz para protón y 100 MHz para carbono 13. Se usaron las siguientes señales de referencia: la línea central de DMSO- d_6 δ 2,50 (^1H), δ 39,51 (^{13}C); la línea central 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 central de CDCl_3 δ 77,16 (^{13}C) (excepto que se indique de otro modo).

40

Los espectros de masas se registraron en un LCMS de Waters que consiste en un Alliance 2795 (LC), Waters PDA 2996, y un detector de ELS (Sedex 75) y un espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo ZMD. El espectrómetro de masas estaba equipado con una fuente de ionización por pulverización (ES) que funciona en modo de ion positivo o ion negativo. El voltaje capilar fue 3 kV, y el voltaje del cono fue 30 V. El espectrómetro de masas se barrió entre m/z 100-600 con un tiempo de barrido de 0,7 s. La temperatura de la columna se ajustó a 40°C. El detector de conjunto de diodos se barrió de 200-400 nm. La temperatura del detector de ELS se ajustó hasta 40°C, y la presión se ajustó hasta 1,9 bares. Para la separación mediante LC, se aplicó un gradiente lineal comenzando a 100% de A

45

(A: 10 mM de NH_4OAc en 5% de MeCN) y terminando en 100% de B (B: MeCN) después de cuatro minutos. La columna usada fue una X-Terra MS C8, 3,0 x 50; 3,5 μm (Waters) que es atravesada a 1,0 ml/min.

Como alternativa, los espectros de masas se llevaron a cabo en un GC-MS (GC 6890, 5973N MSD) suministrado por Agilent Technologies. La columna usada fue VF-5 MS, ID 0,25 mm x 30 m, 0,25 μm (Varian Inc.). Se aplicó un gradiente lineal de temperatura partiendo de 40°C (mantener 1 minuto) y terminando a 300°C (mantener 1 minuto), 25°C/minuto. El MS estaba equipado con una fuente de ionización de CI, y el gas reaccionante fue metano. El MS se barrió entre m/z 50-500, y la velocidad de barrido se ajustó a 3,25 barridos/s. El MS estaba equipado con una fuente de ionización EI. El MS se barrió entre m/z 50-500, y la velocidad de barrido se ajustó a 3,25 barridos/s. El voltaje electrónico se ajustó a 70 eV.

Los análisis de HPLC se llevaron a cabo en un sistema Agilent HP1100 que consiste en un desgasificador de microvacío G1379A, una bomba binaria G1312A, un automuestreador de placa de pocillos G1367A, un compartimiento de columna termoestabilizada G1316A y un detector de conjunto de diodos G1315B. Columna: X-Terra MS, Waters, 3,0 x 100 mm, 3,5 μm . La temperatura de la columna se ajustó a 40°C, y el caudal a 1,0 ml/min. El detector de conjunto de diodos se barrió desde 210-300 nm, y la anchura de la etapa y del pico se ajustaron a 2 nm y 0,05 min., respectivamente. Se aplicó un gradiente lineal, partiendo de 100% de A (10 mM de NH_4OAc en 5% de MeCN) y terminando en 100% de B (B: MeCN), en 6 min.

Se llevó a cabo un calentamiento con microondas en una cavidad de microondas de modo sencillo Initiator o Smith Synthesizer que produce una irradiación continua a 2450 MHz.

Un procedimiento de tratamiento típico después de la reacción consistió en la extracción del producto con un disolvente tal como acetato de etilo, el lavado con agua, seguido del secado de la fase orgánica sobre MgSO_4 o Na_2SO_4 , y la filtración y concentración de la disolución a vacío.

La cromatografía de capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de TLC de Merck (gel de sílice 60 F₂₅₄), y las manchas se visualizaron con UV. La cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo en un Combi Flash® Companion™ usando columnas ultrarrápidas de fase normal RediSep™. Los disolventes típicos usados para la cromatografía de columna ultrarrápida fueron mezclas de cloroformo/metanol, diclorometano/metanol y heptano/acetato de etilo.

La cromatografía preparativa se llevó a cabo en una HPLC de autopurificación de Waters con un detector de conjunto de diodos. Columna: XTerra MS C8, 19 x 300 mm, 10 μm . Se usaron gradientes estrechos con MeCN/(95:5 0,1M de NH_4OAc :MeCN) a un caudal de 20 ml/min. Como alternativa, se usó otra columna: columna Atlantis C 18 19 x 100 mm, 5 μm . Gradiente con acetonitrilo/0,1M de acetato de amonio en 5% de acetonitrilo en agua MilliQ, que se hace pasar desde 0% a 35-50% de acetonitrilo, en 15 min. Caudal: 15 ml/min. Como alternativa, se logró la purificación en una HPLC semipreparativa Shimadzu LC-8A HPLC con un detector de UV-Vis Shimadzu SPD-10A con una columna Waters Symmetry® (C18, 5 μm , 100 mm x 19 mm). Se usaron gradientes estrechos con MeCN/0,1% de ácido trifluoroacético en agua MilliQ a un caudal de 10 ml/min.

La recristalización se llevó a cabo típicamente en disolventes o mezclas de disolventes tales como éter, acetato de etilo/heptano y metanol/agua.

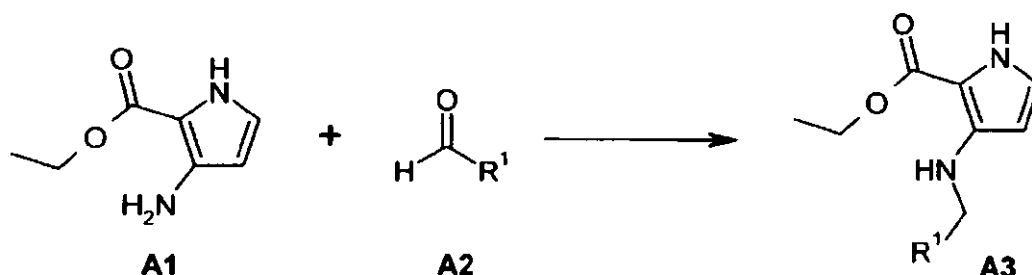
Se han usado las siguientes abreviaturas:

ac.	acuoso;
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo;
equiv.	equivalente;
DMF	N,N-dimetilformamida;
DMSO	dimetilsulfóxido;
DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio;
Et_3N	triethylamina;
HOAc	ácido acético;
NaBH_4	borohidruro de sodio;
NaCNBH_3	cianoborohidruro de sodio;
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	tris(dibencilidenacetona)dipaladio;
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	diacetato de paladio

r.t.	temperatura ambiente;
TBDMSCI	cloruro de terc-butilidimetilsililo;
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilossi;
THF	tetraidrofurano.

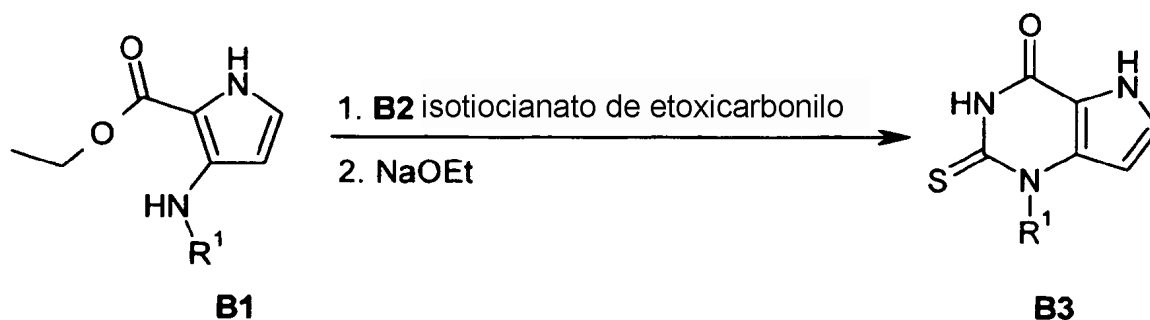
5 Los materiales de partida usados estuvieron disponibles a partir de fuentes comerciales o se prepararon según los procedimientos de la bibliografía, y tuvieron datos experimentales según los datos a conocer. Lo siguiente es un ejemplo de un material de partida que se preparó: éster del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico: Furneaux, R.H., Tyler, P.C., J. Org. Chem. 1999, 64, 8411-8412.

Método general A



Una mezcla de reacción del éster aminopirrólico **A1** (1,0 equiv.), el aldehído **A2** (1,0 a 2,0 equiv.) y NaCNBH₃ (1,0 equiv.) en metanol se agitó a r.t. durante 24 h. En algunos ejemplos, se añadió ácido acético (1 a 2 equiv.) para catalizar la reacción. Si la reacción no estuvo terminada después de 24 h (monitorizada mediante TLC o LC-MS), se añadió más aldehído **A2** y la mezcla se agitó a r.t. hasta que la reacción estuvo terminada. La mezcla se evaporó entonces sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida.

Método General B



Se añadió isotiocianato de etoxycarbonilo **B2** (1,0 a 1,2 equiv.) al éster aminopirrólico **B1** (1,0 equiv.) en CH₂Cl₂, y la mezcla se agitó a r.t. durante 5 a 60 minutos, o toda la noche. Se añadió agua, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se combinó, se secó (MgSO₄) y se concentró. El intermedio bruto de anillo abierto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida. El producto intermedio se disolvió en 1M de NaOEt en EtOH (1,1-1,5 equiv.) y se calentó en un reactor de microondas durante 10 minutos a 120°C. El pH se ajustó hasta pH neutro con HCl 2M; el sólido se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El producto bruto se purificó usando HPLC preparativa, o mediante cromatografía en columna ultrarrápida o mediante recristalización.

La invención se ilustra, pero de ningún modo se limita, mediante los siguientes ejemplos. Excepto que se indique de otro modo, los compuestos de los Ejemplos 1a a 4a y 5c y 7b se prepararon usando el procedimiento del Método General A, y los compuestos de los Ejemplos 1b a 4b, y 5d y 7c se prepararon usando el procedimiento del Método General B.

Ejemplo 1

1-Butil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) Éster etílico del ácido 3-(butilamino)-1H-pirrol-2-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un aceite con un rendimiento del 60%, partiendo del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.81 g, 5.26 mmoles) y butiraldehído (0.47 + 0.55 ml, 11.4 mmoles).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 10,71 (1H, br s), 6,74 (1H, t, $J=3,1$ Hz), 5,62 (1H, t, $J=2,6$ Hz), 5,19 (1H, s), 4,17 (2H, q, $J=7,0$ Hz), 3,04 (2H, q, $J=6,6$ Hz), 1,50 (2H, m), 1,34 (2H, m), 1,25 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 0,90 (3H, t, $J=7,3$ Hz);

MS (ESI) m/z 211 ($M+1$).

(b) 1-Butil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

- 5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido con un rendimiento del 44%, partiendo del éster etílico del ácido 3-(butilamino)-1H-pirrol-2-carboxílico (0,10 g, 0,48 mmoles) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0,06 ml, 0,58 mmoles).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12,38 (1H, s), 12,10 (1H, s), 7,37 (1H, d, $J=2,9$), 6,31 (1H, d, $J=2,6$ Hz), 4,36 (2H, m), 1,69 (2H, m), 1,38 (2H, m), 0,92 (3H, t, $J=7,5$ Hz);

MS (ESI) m/z 224 ($M+1$).

10 Ejemplo 2

1-Isobutil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) Éster etílico del ácido 3-(isobutilamino)-1H-pirrol-2-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un aceite con un rendimiento del 71%, partiendo del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,40 g, 2,59 mmoles) e isobutiraldehído (0,26 + 0,07 ml, 3,61 mmoles).

- 15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 10,68 (1H, s), 6,74 (1H, t, $J=3,0$ Hz), 5,62 (1H, t, $J=2,4$ Hz), 5,30 (1H, br s), 4,18 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 2,88 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 1,79 (1H, m), 1,26 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 0,90 (3H, s), 0,89 (3H, s);

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ ppm 160,9, 124,2, 95,0, 58,2, 52,4, 27,9, 20,0, 14,7; MS (ESI) m/z 211 ($M+1$).

(b) 1-Isobutil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

- 20 El compuesto del título se obtuvo como un sólido con un rendimiento del 24%, partiendo del éster etílico del ácido 3-(isobutilamino)-1H-pirrol-2-carboxílico (0,38 g, 1,79 mmoles) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0,24 ml, 2,15 mmoles).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12,36 (1H, br s), 12,13 (1H, br s), 7,35 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 6,34 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 4,21 (2H, d, $J=7,33$ Hz), 2,44 (1H, m), 0,91 (3H, s), 0,90 (3H, s);

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ ppm 172,8, 152,4, 137,3, 127,7, 113,6, 97,1, 56,2, 26,4, 19,7; MS (ESI) m/z 224 ($M+1$).

Ejemplo 3

- 25 1-(Piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) Éster etílico del ácido 3-[(piridin-2-ilmetil)amino]-1H-pirrol-2-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un aceite con un rendimiento del 54%, partiendo del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,40 g, 2,59 mmoles) y 2-piridincarboxaldehído (0,27 + 0,07 ml, 3,55 mmoles).

- 30 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 10,77 (1H, br s), 8,52 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 7,80-7,67 (1H, m), 7,35 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J=7,3$, 5,0 Hz), 6,71 (1H, t, $J=3,0$ Hz), 6,10 (1H, br s), 5,57 (1H, t, $J=2,4$ Hz), 4,37 (2H, d, $J=5,8$ Hz), 4,21 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 1,29 (3H, t, $J=7,1$ Hz); MS (ESI) m/z 246 ($M+1$).

(b) 1-(Piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

- 35 El compuesto del título se obtuvo como un sólido con un rendimiento del 14%, partiendo del éster etílico del ácido 3-[(piridin-2-ilmetil)amino]-1H-pirrol-2-carboxílico (0,34 g, 1,39 mmoles) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0,19 ml, 1,66 mmoles).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12,34 (2H, br s), 8,49 (1H, d, $J=4,5$ Hz), 7,73 (1H, m), 7,29 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 7,27 (1H, m), 7,21 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 6,09 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 5,75 (2H, s);

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ ppm 173,4, 155,2, 152,6, 149,1, 137,1, 136,8, 127,9, 122,4, 121,2, 113,6, 96,9, 54,2;

MS (ESI) m/z 259 ($M+1$).

40 Ejemplo 4

1-(2-Fluoro-bencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) Éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-bencilamino)-1H-pirrol-2-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un aceite con rendimiento cuantitativo, partiendo del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,50 g, 3,2 mmoles), y 2-fluorobenzaldehído (0,34 ml, 3,2 mmoles) usando el procedimiento A general pero con las siguientes modificaciones. Después de 5 h se añadió más NaCNBH₃ (100 mg, 1,6 mmoles) seguido de más 2-fluorobenzaldehído (120 mg, 1 mmoles), y la reacción se agitó entonces toda la noche.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 10,76 (1H, br s), 7,47 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,28 (2H, m), 6,70 (1H, m), 5,74 (1H, br s), 5,61 (1H, m), 4,34 (2H, m), 4,18 (2H, q, J=7,1 Hz), 1,25 (3H, t, J=7,1 Hz);

MS (ES) m/z 263 (M +1).

(b) 1-(2-Fluoro-bencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido con un rendimiento del 45%, partiendo del éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-bencilamino)-1H-pirrol-2-carboxílico (0,85 g, 3,2 mmoles) e isotiocianato de etoxycarbonilo (0,44 ml, 3,9 mmoles).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12,41 (2H, br s), 7,33 (2H, m), 7,24 (1H, m), 7,10 (1H, m, J=7,5, 7,5 Hz), 7,01 (1H, m, J=7,1 Hz, 7,1 Hz), 6,12 (1H, d, J=2,8 Hz), 5,72 (2H, s); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 173,9, 161,4, 159,0, 152,9, 137,1, 129,6, 129,5, 128,5, 128,1, 128,1, 125,0, 124,9, 123,2, 123,0, 115,8, 115,6, 114,1, 96,9, 47,1, 47,1;

MS (ESI) m/z 276 (M +1).

Ejemplo 5

1-[2-(2-Metoxietoxi)-3-propoxibencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) 3-Hidroxi-2-(2-metoxietoxi)benzaldehído

Se añadió gota a gota 2-cloroetil metil éter (4,63 ml, 50,7 mmoles) a una mezcla de 2,3-dihidroxibenzaldehído (7,0 g, 50,7 mmoles), yoduro de potasio (8,41 g, 50,69 mmoles) y carbonato de potasio (7,71 g, 55,8 mmoles) en DMF (80 ml). La mezcla resultante se agitó a r.t. en una atmósfera de nitrógeno durante dos días y a 70°C durante dos días. La mezcla de reacción se repartió entre cloruro de amonio saturado (ac.) y CH₂Cl₂. La fase acuosa se volvió a extraer con CH₂Cl₂, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se evaporaron sobre sílice. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente heptano/acetato de etilo; 0 hasta 30% de acetato de etilo) produjo un aceite bruto que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente heptano/acetato de etilo; 0 hasta 40% de acetato de etilo) para producir el compuesto del título (3,13 g, 31%) como un aceite.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 10,34 (1H, br s), 9,88 (1H, br s), 7,16 (2H, m), 7,05 (1H, m), 4,25 (2H, m), 3,60 (2H, m), 3,26 (3H, m);

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm 190,5, 150,7, 149,6, 129,9, 124,1, 122,6, 116,9, 72,1, 70,9, 57,9;

MS (ESI) m/z 197 (M +1).

(b) 2-(2-Metoxietoxi)-3-propoxibenzaldehído

Se añadió 1-yodopropano (3,09 ml, 31,60 mmoles) a una disolución de 3-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)benzaldehído (3,1 g, 15,8 mmoles) y carbonato de potasio (4,37 g, 31,60 mmoles) en DMF (80 ml), y la mezcla se agitó a 100°C toda la noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se repartió entre cloruro de amonio saturado (ac.) y CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró para dar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo (3,8 g) como un aceite. Este material se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 10,37 (1H, s), 7,36 (1H, m, J=8,0 Hz), 7,26 (1H, m), 7,17 (1H, t, J=7,8 Hz), 4,28 (2H, m), 4,02 (2H, t, J=6,3 Hz), 3,62 (2H, m), 3,26 (3H, s), 1,80 (2H, m), 1,02 (3H, t, J=7,3 Hz);

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm 190,3, 152,1, 150,9, 129,6, 124,4, 119,4, 117,8, 72,5, 70,9, 70,0, 57,9, 22,1, 10,4;

MS (ESI) m/z 239 (M +1).

(c) Éster etílico del ácido 3-[[2-(2-metoxietoxi)-3-propoxibencil]amino]-1H-pirrol-2-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un aceite con rendimiento cuantitativo partiendo del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,35 g, 2,27 mmoles) y 2-(2-metoxietoxi)-3-propoxibenzaldehído (0,47 + 0,08 g, 3,06 mmoles).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 10,69 (1H, br s), 7,13 (1H, s), 7,6,99 (2H, m), 6,70 (1H, m), 5,63 (1H, m), 4,92 (1H, t, $J=5,7$ Hz), 4,52 (2H, d, $J=5,8$ Hz), 4,19 (2H, m), 4,05 (2H, m), 3,92 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 3,59 (2H, m), 3,32 (3H, s), 1,76 (2H, m), 1,26 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,00 (3 H, m);

MS (ESI) m/z 377 (M +1).

5 (d) 1-[2-(2-Metoxietoxi)-3-propoxibencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido con un rendimiento del 13%, partiendo del éster etílico del ácido 3-[[2-(2-metoxietoxi)-3-propoxibencil]amino]-1H-pirrol-2-carboxílico (0,87 g, 2,31 mmoles) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0,26 ml, 2,31 mmoles).

10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12,43 (1H, br s), 12,31 (1H, br s), 7,29 (1H, d, $J=3,0$ Hz), 6,96-6,85 (2H, m), 6,41 (1H, dd, $J=7,3$, 1,5 Hz), 6,02 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 5,71 (2H, s), 4,23 (2H, m), 3,95 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 3,65 (2H, m), 3,33 (3H, s), 1,82-1,72 (2H, m), 1,02 (3H, t, $J=7,4$ Hz);

MS (ESI) m/z 390 (M +1).

Ejemplo 6

1-(6-Etoxi-piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

15 (a) Éster etílico del ácido 6-etoxi-piridin-2-carboxílico

Se añadió yoduro de etilo (2,3 ml, 28,8 mmoles) a una suspensión de ácido 6-hidroxi-piridin-2-carboxílico (1,0 g, 7,2 mmoles) y carbonato de plata(I) (4,0 g, 14,4 mmoles) en CHCl_3 (70 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El material insoluble se eliminó mediante filtración, y el sólido se lavó con CHCl_3 . El filtrado se concentró para dar el producto del título con rendimiento cuantitativo (1,5 g) como un aceite. Este material se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 7,65 (2H, m), 6,88 (1H, m), 4,45 (2H, q, $J=7,0$ Hz), 4,41 (2H, q, $J=7,3$ Hz), 1,40 (6H, m);

MS (ESI) m/z 196 (M+1).

(b) (6-Etoxi-piridin-2-il)-metanol

25 Se añadió en porciones durante 35 minutos NaBH_4 (5,7 g, 151 mmoles) a éster etílico del ácido 6-etoxi-piridin-2-carboxílico (1,5 g, 7,5 mmoles) en EtOH (75 ml). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante dos días. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y después se concentró para dar el producto del título (0,85 g) con un rendimiento del 74% como un aceite. Este material se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

30 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 7,55 (1H, m), 6,77 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 6,61 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 4,66 (2H, d, $J=5,3$ Hz), 4,38 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 3,46 (1H, t, $J=5,2$ Hz), 1,41 (3H, t, $J=7,1$ Hz).

(c) 6-Etoxi-piridin-2-carbaldehído

35 Se añadió gota a gota DMSO (0,50 ml, 6,4 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) a una disolución de cloruro de oxalilo (2M en CH_2Cl_2 , 3,1 ml, 6,1 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml) a -60°C . La mezcla resultante se agitó a -60°C durante 10 minutos. Se añadió gota a gota (6-etoxi-piridin-2-il)-metanol (0,85 g, 5,6 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml) y DMSO (4 ml). La mezcla se agitó a -60°C durante 3 h, y después se dejó calentar hasta -20°C , y se añadió Et_3N (6 ml). La disolución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró. Se añadió éter dietílico al residuo, y el material insoluble se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró para producir el compuesto del título (0,60 g) con un rendimiento del 70% como un sólido. Este producto bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

40 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 9,93 (1H, s), 7,71 (1H, m), 7,53 (1H, d, $J=7,1$ Hz), 6,94 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 4,46 (2H, d, $J=7,1$ Hz), 1,42 (3H, t, $J=7,1$ Hz).

(d) Éster etílico del ácido 3-[(6-etoxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-1H-pirrol-2-carboxílico

45 Se añadió ácido acético (0,3 ml) a 6-etoxi-piridin-2-carbaldehído (0,59 g, 3,9 mmoles) y éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,30 g, 1,9 mmoles) en etanol (10 ml). Después de 1,5 h, se añadió NaCNBH_3 (0,24 g, 3,9 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 19 h. El disolvente se eliminó a vacío, se añadió acetato de etilo al residuo, y el material insoluble se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente heptano/acetato de etilo; 0 hasta 35% de acetato de etilo), obteniendo 0,25 g (45%) del producto del título como un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 8,16 (1H, br s), 7,50 (1H, m), 6,89 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 6,70 (1H, br s), 6,57 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 4,45 (2H, q, $J=7,0$ Hz), 5,71 (1H, m), 4,38 (5H, m), 1,37 (6H, m);

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

(e) 1-(6-Etoxi-piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

- 5 Se añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (0,12 g, 0,90 mmoles) a éster etílico del ácido 3-[(6-etoxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-1H-pirrol-2-carboxílico (0,24 g, 0,82 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml), y la disolución se agitó a la temperatura ambiente durante 35 minutos. El disolvente se evaporó y se añadió al residuo NaOEt 0,4M en etanol (3 ml, 1,2 mmoles), y la mezcla se puso a reflujo durante 1 h. Se añadió más NaOEt (0,4M en etanol, 1,5 ml, 0,6 mmoles), y la disolución se puso a reflujo durante otra 1,5 h. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en agua, y el pH se ajustó hasta pH neutro con HCl 1M. El sólido resultante se recogió, se lavó, y se secó para dar producto bruto. Este material se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (38 mg, 15%) como un sólido.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,32 (2H, br s), 7,62 (1H, m), 7,29 (1H, d, $J=3,0$ Hz), 6,78 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 6,64 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 6,13 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 5,65 (2H, s), 4,17 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 1,19 (3H, 7, $J=7,0$ Hz);

RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ 173,5, 162,7, 152,8, 152,5, 139,6, 137,2, 127,8, 113,9, 113,6, 109,0, 97,0, 61,0, 53,8, 14,3;

- 15 MS (ESI) m/z 303 ($M+1$).

Ejemplo 7

1-Piperidin-3-ilmetil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) Éster terc-butílico del ácido 3-formil-piperidin-1-carboxílico

- 20 Se añadió gota a gota DMSO (0,18 ml, 2,6 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml) a una disolución de cloruro de oxalilo (2M en CH_2Cl_2 , 0,65 ml, 1,3 mmoles) en CH_2Cl_2 (4 ml) a -78°C . La mezcla resultante se agitó a -68°C durante 15 minutos. Se añadió gota a gota éster terc-butílico del ácido 3-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico (Dean A. Wacker et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2002, 12, 1785-1789) (0,22 g, 1,0 mmoles) en CH_2Cl_2 (4 ml) y después de 15 min. agitando a -78°C , se añadió Et_3N (6 ml). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con éter dietílico, la capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el producto como un aceite amarillo (0,20 g, 92% de rendimiento). Este producto bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

MS (ESI) m/z 214 ($M+1$).

(b) Éster terc-butílico del ácido 3-[(2-etoxicarbonil-1H-pirrol-3-ilamino)-metil]-piperidin-1-carboxílico

- 30 El compuesto del título se obtuvo como un aceite con un rendimiento del 30%, partiendo del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,14 g, 0,92 mmoles) y éster terc-butílico del ácido 3-formil-piperidin-1-carboxílico (0,20 g, 0,92 mmoles).

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 8,29 (1H, br s), 6,70 (1H, s), 5,67 (1H, m), 4,27 (2H, m), 3,93 (1H, br s), 3,85 (1H, d, $J=13,2$ Hz), 3,10-2,94 (2H, m), 2,83 (1H, m), 2,65 (1H, br s), 1,85 (1H, m), 1,76 (1H, m), 1,64 (1H, m), 1,42 (9H, s), 1,31 (3H, t, $J=6,8$ Hz), 1,22 (1H, m); MS (ESI) m/z 352 ($M+1$).

- 35 (c) 1-Piperidin-3-ilmetil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

- 40 El compuesto del título se obtuvo como un sólido con un rendimiento del 20% usando éster terc-butílico del ácido 3-[(2-etoxicarbonil-1H-pirrol-3-ilamino)-metil]-piperidin-1-carboxílico (97 mg, 0,27 mmoles) e isotiocianato de etoxicarbonilo (36 mg, 0,27 mmoles), usando el procedimiento B general, con las siguientes modificaciones. Después de la reacción de ciclación mediada por una base, se añadió HCl 6M (0,3 ml) a la reacción seguido de calentamiento en un reactor de microondas durante 4 minutos a 100°C . El disolvente se eliminó *a vacío* y el sólido residual se purificó mediante HPLC preparativa usando una columna Atlantis C 18 19 x 100 mm, 5 μm . Gradiente con acetonitrilo/acetato de amonio 0,1M en 5% de acetonitrilo en MilliQ Water, que se hizo pasar desde 0% hasta 50% de acetonitrilo, en 15 min. Caudal: 15 ml/min.

- 45 RMN ^1H (Metanol- d_4) δ ppm 7,23 (1H, d, $J=3,2$ Hz), 6,21 (1H, d, $J=3,2$ Hz), 4,46 (1H, m), 4,23 (1H, m), 3,22 (2H, m), 2,86 (2H, m), 2,58 (1H, m), 1,83 (2H, m), 1,62 (1H, m), 1,42 (1H, m);

RMN ^{13}C (Metanol- d_4) δ 178,8, 154,7, 139,3, 129,5, 115,3, 97,8, 53,7, 48,0, 45,2, 34,5, 27,6, 23,2;

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

Ejemplo 8

1-(2-Isopropoxietil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) Éster etílico del ácido 3-[(2-isopropoxietil)amino]-1H-pirrol-2-carboxílico

5 Se añadió ácido triclorocianúrico (1,84 g, 7,93 mmoles) a una disolución de 2-isopropoxietanol (0,75 g, 7,21 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se añadió cuidadosamente en pequeñas porciones TEMPO (0,022 g, 0,14 mmoles). La mezcla se agitó a r.t. durante 20 minutos, después se filtró a través de Celite, y se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se mantuvo frío, 0°C, durante la filtración. La disolución aldehídica se añadió a una mezcla agitada de éster del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,83 g, 5,41 mmoles) y HOAc (0,62 ml, 10,8 mmoles) a 0°C en metanol (5 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos, y después se añadió NaCNBH₃ (0,34 g, 5,41 mmoles). Después de agitar a r.t. durante 2 h, la disolución se evaporó sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente heptano/acetato de etilo; 0 hasta 100% de acetato de etilo) para producir el compuesto del título (0,75 g, 58%) como un aceite.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 10,72 (1H, br s), 6,76-6,74 (1H, m), 5,66-5,65 (1H, m), 5,34 (1H, br s), 4,17 (2H, q, J=7,0 Hz), 3,59-3,49 (3H, m), 3,15 (2H, q, J=5,6 Hz), 1,26 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,10 (3H, s), 1,08 (3H, s);

MS (ESI) m/z 241 (M +1).

15 (b) 1-(2-Isopropoxietil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

El compuesto del título (0,17 g, 23%) se preparó según el método general B usando éster etílico del ácido 3-[(2-isopropoxietil)amino]-1H-pirrol-2-carboxílico (0,7 g, 2,91 mmoles) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0,40 ml, 3,50 mmoles).

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12,74 (2H, br s), 7,35 (1H, d, J=2,8 Hz), 6,29 (1H, d, J=3,0 Hz), 4,49 (2H, t, J=6,3 Hz), 3,72 (2H, t, J=6,3 Hz), 3,60-3,58 (1H, m), 1,02 (3H, s), 1,01 (3H, s);

MS (ESI) m/z 254 (M +1).

Ejemplo 9

1-(2-Metoxi-2-metilpropil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) Éster del ácido 3-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]-1H-pirrol-2-carboxílico

25 El compuesto del título se obtuvo como un aceite con un rendimiento del 75%, partiendo del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,250 g, 1,62 mmoles) y 2-metoxi-2-metilpropanal (documento US 3.652.579) (0,331 g, 3,24 mmoles) usando el procedimiento A general, pero con las siguientes modificaciones. Después de 6 h se añadió más 2-metoxi-2-metilpropanal (0,165 g, 1,62 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó entonces toda la noche.

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 10,69 (1H, br s), 6,74 (1H, t, J=3,0 Hz), 5,64 (1H, t, J=2,6 Hz), 5,33 (1H, br s), 4,17 (2H, q, J=7,1 Hz), 3,11 (3H, s), 3,03 (2H, d, J=5,8 Hz), 1,26 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,13 (6H, s);

MS (ESI) m/z 241 (M +1).

(b) 1-(2-Metoxi-2-metilpropil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

35 El compuesto del título se obtuvo como un sólido con un rendimiento del 3%, partiendo de éster etílico del ácido 3-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]-1H-pirrol-2-carboxílico (0,283 g, 1,18 mmoles) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0,13 ml, 1,18 mmoles) usando el procedimiento B general, pero con la siguiente modificación. La reacción se hizo pasar a través de un reactor de microondas durante un total de 35 minutos.

40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12,29 (1H, br s), 12,17 (1H, br s), 7,30 (1H, d, J=2,76), 6,29 (1H, d, J=2,76), 4,58 (2H, br s), 3,12 (3H, s), 1,21 (6H, s);

MS (ESI) m/z 254 (M +1).

Ejemplo 10

1-(2-Etoxi-2-metilpropil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) 2-Bromo-1,1-dietoxi-2-metilpropano

45 El producto se sintetizó según el procedimiento modificado descrito en el documento US 3.652.579. Se añadió gota a gota agua de bromo (2,95 ml, 57,6 mmoles) al isobutiraldehído (4,82 g, 66,8 mmoles) en etanol (22 ml), y la mezcla resultante se agitó a r.t. durante 40 minutos. Se añadió más agua de bromo (0,3 ml, 5,86 mmoles). La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de carbonato de calcio (3,5 g, 25,3 mmoles). El carbonato de calcio restante se eliminó por filtración, y el filtrado se vertió en una mezcla de hielo-agua. La fase acuosa se extrajo

con CH_2Cl_2 , se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Después de destilación a vacío, se obtuvo el producto del título (10,10 g, 67%).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,43 (1H, s), 3,80-3,73 (2H, m), 1,64 (6H, s), 1,15 (6H, t, $J=7,1$ Hz).

(b) 2-Etoxi-2-metilpropanal

5 El producto se sintetizó según el procedimiento descrito en el documento US 3.652.579. Se añadió gota a gota 2-etoxi-2-metilpropanal (5,63 g, 25 mmoles) a bitartrato de potasio (2,35 g, 12,5 mmoles) en agua desionizada a reflujo (22,5 ml) durante 50 minutos. La mezcla resultante se puso a reflujo durante 70 minutos. El disolvente y el producto se eliminaron por destilación. Se añadió sulfato de amonio (total 8,5 g) a la mezcla de producto-disolvente. La mezcla se agitó, y después las dos fases se separaron y la fase superior se destiló en cloruro de calcio obteniendo el producto del título (1,60 g, 55%).

MS (CI) m/z 117 ($M+1$).

(c) Éster etílico del ácido 3-[(2-etoxi-2-metilpropil)amino]-1H-pirrol-2-carboxílico

15 El compuesto del título se obtuvo como un aceite con un rendimiento del 63%, partiendo del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,200 g, 1,30 mmoles) y 2-etoxi-2-metilpropionaldehído (0,292 g, 2,86 mmoles) usando el procedimiento A general pero con la siguiente modificación. La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 48 h.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 6,74 (1H, br s), 5,70 (1H, br s), 4,32 (2H, q, $J=7,4$ Hz), 3,54-3,47 (2H, m), 3,44 (2H, q, $J=7,6$ Hz), 3,12 (2H, d, $J=4$ Hz), 1,25 (6H, s), 1,20 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,19 (3H, t, $J=7,6$ Hz);

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

20 (d) 1-(2-Etoxi-2-metilpropil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

25 Se disolvió éster etílico del ácido 3-(2-metoxi-2-metil)-propilamino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,200 g, 0,79 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 ml) a r.t. en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota isotiocianato de etoxicarbonilo (0,12 ml, 1,02 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a r.t. toda la noche. El disolvente se evaporó, y se añadió etóxido de sodio (1M en etanol, 0,94 ml, 0,94 mmoles), y la reacción se calentó hasta 40°C durante 48 h. Se añadió agua (2 ml), y el pH se ajustó hasta pH neutro con HCl 2M. El precipitado se recogió mediante filtración y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título con un rendimiento del 6% (0,12 g).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,22 (1H, br s), 7,30 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 6,35 (1H, d, $J=3$ Hz), 4,60 (2H, br s), 3,40-3,34 (3H, m), 1,22 (6H, s), 1,04 (3H, t, $J=7,0$ Hz);

MS (ESI) m/z 267 ($M+1$).

30 Ejemplo 11

1-(Piperidin-4-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) Éster terc-butílico del ácido 4-[(2-(etoxicarbonil)-1H-pirrol-3-ilamino)-metil]piperidin-1-carboxílico

35 El compuesto del título (0,156 g, 10%) se preparó según el método general A partiendo del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,68 g, 4,4 mmoles) y del éster terc-butílico del ácido 4-formilpiperidin-1-carboxílico (P. C. Ting et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001, 11, 491-494) (0,98 g, 4,6 mmoles).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,70 (1H, br s), 6,74 (1H, br s), 5,65 (1H, br s), 4,19 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 3,95 (2H, d, $J=12,0$ Hz), 2,97 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 2,65 (2H, br s), 1,66 (2H, d, $J=12,0$ Hz), 1,39 (9H, s), 1,26 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,07-0,95 (2H, m);

MS (ESI) m/z 352 ($M+1$).

40 (b) 1-(Piperidin-4-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

45 Se añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (0,058 g, 0,44 mmoles) a una disolución agitada de éster terc-butílico del ácido 4-[(2-(etoxicarbonil)-1H-pirrol-3-ilamino)-metil]piperidin-1-carboxílico (0,156 g, 0,44 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 ml), y la mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se recogió en etanol (1 ml) que contiene sodio (0,015 g, 0,66 mmoles). La mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 10 minutos. Se añadió HCl 6M (0,5 ml), y la mezcla de reacción se calentó nuevamente en el microondas a 100°C durante 3 minutos. El pH se ajustó hasta pH neutro con HCl 2M, y la disolución se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (0,038 g, 14%) como un sólido blanco.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 7,36 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 6,33 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 4,27 (2H, br s), 2,95 (2H, d, $J=12,0$ Hz), 2,40 (2H, t, $J=10,4$ Hz), 2,25-2,15 (1H, m), 1,50 (2H, d, $J=10,8$ Hz), 1,37-1,20 (2H, m);

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ ppm 173,2, 152,9, 137,6, 128,1, 114,0, 97,5, 55,2, 45,5, 34,7, 30,0;

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

5 Ejemplo 12

1-[(1-Metilpiperidin-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

Se disolvió 1-piperidin-3-ilmetil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona (Ejemplo 7) (0,092 g, 0,35 mmoles) en metanol (2 ml), y se añadió ácido fórmico (37% ac., 0,059 ml, 0,7 mmoles). Después de 5 minutos de agitación a r.t., se había formado un precipitado. Se añadió NaCNBH_3 (0,026 g, 0,42 mmoles), y la mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el sólido residual se purificó mediante HPLC preparativa, obteniendo el compuesto del título (0,022 g, 22%) como un sólido blanco.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12,22 (1H, br s), 7,36 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 6,33 (1H, s), 4,27 (2H, br s), 2,61-2,5 (1H, m), 2,36-2,30 (1H, m), 2,09 (3H, s), 1,93-1,82 (3H, m), 1,65-1,52 (2H, m), 1,44-1,32 (1H, m), 1,16-1,07 (1H, m);

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ ppm 173,2, 152,9, 137,6, 128,1, 114,0, 97,3, 59,2, 56,0, 53,3, 46,7, 34,9, 27,7, 24,7;

15 MS (ESI) m/z 279 ($M + 1$).

Ejemplo 13

1-[2-Hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) {[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}(4-metoxifenil)acetato de metilo

Se añadieron TBDMSCl (1,5 g, 9,94 mmoles) e imidazol (1,0 g, 14,6 mmoles) a una disolución de hidroxi-(4-metoxifenil)acetato de metilo (Teodozyj Kolasa et al., J. Org. Chem., 1987, 22, 4978-4984) (1,3 g, 6,62 mmoles) en DMF (8 ml), y la mezcla se agitó a r.t. durante 2 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (2,0 g, 97%).

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 7,39 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 6,88 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 5,19 (1H, s), 3,81 (3H, s), 3,69 (3H, s), 0,92 (9H, s), 0,11 (3H, s), 0,03 (3H, s).

(b) {[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}(4-metoxifenil)acetaldehído

Se disolvió {[terc-butil(dimetil)silil]oxi}(4-metoxifenil)acetato de metilo (0,5 g, 1,61 mmoles) en tolueno (10 ml) y se enfrió hasta -78°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente DIBAL (1,0M en tolueno, 1,9 ml, 1,93 mmoles), y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo (20 g) y CHCl_3 (20 ml). La mezcla se agitó a r.t. durante 30 minutos. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con CHCl_3 . La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró, obteniendo 99% (0,45 g) del compuesto del título. El producto se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 7,40-7,38 (2H, m), 6,89-6,87 (2H, m), 5,19 (1H, s), 3,81 (3H, s), 0,92 (9H, s), 0,11 (3H, s), 0,03 (3H, s).

35 (c) Éster etílico del ácido 3-[[2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(4-metoxifenil)etil]amino]-1H-pirrol-2-carboxílico

El compuesto del título (0,13 g, 19%) se preparó según el método general A, usando éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,16 g, 1,07 mmoles) y {[terc-butil(dimetil)silil]oxi}(4-metoxifenil)acetaldehído (0,3 g, 1,07 mmoles).

MS (ESI) m/z 417 ($M - 1$).

40 (d) 1-[2-[[tert-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-(4-metoxifenil)etil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

El compuesto del título (0,07 g, 90%) se preparó según el método general B, usando éster etílico del ácido 3-[[2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(4-metoxifenil)etil]amino]-1H-pirrol-2-carboxílico (0,13 g, 0,31 mmoles) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0,042 ml, 0,37 mmoles).

45 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12,28-12,23 (2H, m), 7,42 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,34-7,33 (1H, m), 6,96 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 6,33 (1H, br s), 5,53-5,50 (1H, m), 4,57 (1H, br s), 4,15 (1H, br s), 3,76 (3H, s), 0,61 (9H, s), 0,31 (3H, s), 0,39 (3H, s);

MS (ESI) m/z 432 ($M + 1$).

(e) 1-[2-Hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

Se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (1M en THF, 1,27 ml, 1,27 mmoles) a 1-[2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(4-metoxifenil)etil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona (0,065 g, 0,152 mmoles) en THF (8 ml). La mezcla se agitó a 50°C toda la noche. Se añadió acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Este material bruto se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (0,018 g, 37%) como un sólido.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12,20 (2H, br s), 7,40 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,29 (1H, d, J=2,8 Hz), 6,91 (2H, d, J=8,8 Hz), 6,27 (1H, d, J=2,8 Hz), 5,42-5,41 (1H, m), 5,28-5,24 (1H, m), 4,62-4,58 (1H, m), 4,19-4,16 (1H, m), 3,74 (3H, s);

MS (ESI) m/z 316 (M-1).

Ejemplo 14

1-(2-Metoxibencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) Éster etílico del ácido 3-[(2-metoxibencil)amino]-1H-pirrol-2-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con rendimiento cuantitativo partiendo del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,350 g, 2,27 mmoles) y *orto*anisaldehído (0,37 g, 2,71 mmoles) usando el procedimiento A general, pero con las siguientes modificaciones. Después de agitar toda la noche, la mezcla de reacción se evaporó. El sólido bruto se recogió en CHCl₃, se filtró, y el disolvente se evaporó *a vacío*, y este producto bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

MS (ESI) m/z 275 (M+1).

(b) 1-(2-Metoxibencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido con un rendimiento del 16% partiendo del éster etílico del ácido 3-[(2-metoxibencil)amino]-1H-pirrol-2-carboxílico (0,622 g, 2,27 mmoles) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0,26 ml, 2,27 mmoles) usando el procedimiento B general, pero con la siguiente modificación. El producto bruto intermedio se disolvió en NaOEt 1M (2,27 ml, 2,27 mmoles) y se agitó a 80°C durante 3 h.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12,36 (2H, br s), 7,27 (1H, d, J=2,8 Hz), 7,27-7,21 (1H, m), 7,06 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,82 (1H, t, J=7,3 Hz), 6,79-6,75 (1H, m), 5,96 (1H, d, J=2,8 Hz), 5,61 (2H, s), 3,89 (3H, s);

MS (ESI) m/z 288 (M+1).

Ejemplo 15

1-(3-Metoxibencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) Éster etílico del ácido 3-[(3-metoxibencil)amino]-1H-pirrol-2-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un aceite con un rendimiento del 57% (0,508 g), y se preparó según el método general A usando éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,50 g, 3,24 mmoles) y *m*-anisaldehído (0,47 ml, 3,89 mmoles).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 10,73 (1H, br s), 7,24-7,20 (1H, m), 6,90-6,86 (1H, m), 6,80-6,77 (1H, m), 6,71-6,69 (1H, m), 5,75 (1H, br s), 5,59-5,58 (1H, m), 4,46 (1H, d, J=5,8 Hz), 4,25 (2H, d, J=6,3 Hz), 4,19 (2H, q, J=7,1 Hz), 3,72 (3H, s), 1,26 (3H, t, J=7,1 Hz); MS (ESI) m/z 275 (M+1).

(b) 1-(3-Metoxibencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido con un rendimiento del 3% (0,014 g), y se preparó según el método general B usando éster etílico del ácido 3-[(3-metoxibencil)amino]-1H-pirrol-2-carboxílico (0,494 g, 1,80 mmoles) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0,20 ml, 1,18 mmoles).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12,41-12,34 (2H, m), 7,29 (1H, d, J=2,7 Hz), 7,23 (1H, t, J=8,0 Hz), 6,93-6,91 (1H, m), 6,86 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,83 (1H, dd, J=8,2, 2,4 Hz), 6,14 (1H, d, J=2,8 Hz), 5,67 (2H, s), 3,71 (3H, s);

MS (ESI) m/z 288 (M+1).

Ejemplo 16

1-(2,4-Dimetoxibencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) Éster etílico del ácido 3-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-1H-pirrol-2-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un aceite con un rendimiento del 85% (0,838 g), y se preparó según el método general A usando éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,50 g, 3,24 mmoles) y 2,4-dimetoxibenzaldehído (0,647 g, 3,89 mmoles).

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 10,69 (1H, br s), 7,14 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,71 (1H, t, J=3,0 Hz), 6,54 (1H, d, J=2,3 Hz), 6,44 (1H, dd, J=8,3 Hz), 5,66 (1H, t, J=2,5 Hz), 5,59 (1H, br s), 4,20-4,13 (4H, m), 3,80 (3H, s), 3,73 (3H, s), 1,25 (3H, t, J=7,1 Hz);

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm 160,9, 159,6, 158,0, 129,2, 124,0, 120,0, 104,2, 98,3, 95,5, 58,3, 55,4, 55,1, 43,6, 14,7;

MS (ESI) m/z 303 (M-1).

(b) 1-(2,4-Dimetoxibencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

10 El compuesto del título se obtuvo como un sólido con un rendimiento del 14% (0,118 g), y se preparó según el método general B usando éster etílico del ácido 3-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-1H-pirrol-2-carboxílico (0,828 g, 2,72 mmoles) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0,31 ml, 2,72 mmoles).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12,41 (1H, br s), 12,27 (1H, s), 7,27 (1H, t, J=2,9 Hz), 6,77 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,61 (1H, d, J=2,3 Hz), 6,41 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Hz), 5,95 (1H, t, J=2,3 Hz), 5,54 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,72 (3H, s);

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

Ejemplo 17

1-[(3-Cloropiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) Éster etílico del ácido 3-[(3-cloropiridin-2-il)methyl]amino-1H-pirrol-2-carboxílico

20 El compuesto del título se obtuvo como un sólido con un rendimiento del 91% (0,225 g), y se preparó según el método general A usando éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,231 g, 1,50 mmoles) y 3-cloropiridin-2-carbaldehído (Nadeem Iqbal et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 1827-1837) (0,212 g, 1,50 mmoles).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 10,81 (1H, br s), 8,53-8,51 (1H, m), 7,94-7,92 (1H, m), 7,40-7,36 (1H, m), 6,77-6,76 (1H, m), 5,74-5,73 (1H, m), 4,43 (1H, d, J=5,5 Hz), 4,20-4,15 (2H, m), 1,30-1,27 (3H, m);

MS (ESI) m/z 280 (M+1).

25 (b) 1-[(3-Cloropiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido con un rendimiento del 5% (0,011 g), y se preparó según el método general B usando éster etílico del ácido 3-[(3-cloropiridin-2-il)metil]amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,215 g, 0,77 mmoles) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0,09 ml, 0,77 mmoles).

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12,26 (1H, br s), 8,32-8,30 (1H, m), 7,96-7,93 (1H, m), 7,34-7,30 (1H, m), 7,28 (1H, d, J=3,0 Hz), 6,16 (1H, d, J=2,8 Hz), 5,80 (2H, s);

MS (ESI) m/z 293 (M+1).

Ejemplo 18

1-[(3-(2-Etoxi)etoxi)piridin-2-il]metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) 3-(2-Etoxi)etoxi-2-metilpiridina

35 Se añadió carbonato de potasio (2,20 g, 15,9 mmoles) a una disolución agitada de 3-hidroxi-2-metilpiridina (1,45 g, 13,3 mmoles) y 2-cloroetil etil éter (1,75 ml, 15,9 mmoles) en DMF (7 ml), y la mezcla se agitó a 70°C toda la noche. La reacción no estaba terminada, y se añadieron 2-cloroetil etil éter adicional (1 equiv.) y carbonato de potasio (1 equiv.), y la mezcla se agitó a 85°C durante 8 h. Se añadieron agua y acetato de etilo, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente heptano/acetato de etilo; 0 hasta 50% de acetato de etilo), obteniendo 1,80 g (75%) del compuesto del título.

40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 8,03-7,99 (1H, m), 7,33-7,31 (1H, m), 7,18-7,14 (1H, m), 4,13-4,11 (2H, m), 3,73-3,71 (2H, m), 3,52 (2H, q, J=7,0 Hz), 2,35 (3H, s), 1,12 (3H, t, J=6,9 Hz);

MS (ESI) m/z 182 (M+1).

45 (b) 3-(2-Etoxi)etoxi)piridin-2-carbaldehído

Una mezcla de 3-(2-etoxietoxi)-2-metilpiridina (0,506 g, 2,79 mmoles) y dióxido de selenio (0,31 g, 2,79 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml) se calentó a 75°C toda la noche. Después de enfriar hasta r.t., la mezcla se filtró, y los sólidos se lavaron con acetato de etilo. El disolvente se eliminó a vacío. La reacción no estaba terminada, y el sólido se disolvió en 1,4 dioxano (15 ml), y se añadió dióxido de selenio (0,31 g, 2,79 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C toda la noche. Se añadió acetato de etilo (10 ml), y la mezcla se filtró. El sólido negro se lavó con acetato de etilo, y el filtrado se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente heptano/acetato de etilo; 0 hasta 100% de acetato de etilo), obteniendo 0,21 g (39%) del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 10,23 (1H, s), 8,35 (1H, d, J=4,3 Hz), 7,77 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,66-7,62 (1H, m), 4,29 (2H, m), 3,75 (2H, m), 3,55-3,49 (2H, m), 1,14-1,09 (3H, m).

(c) Éster etílico del ácido 3-([3-(2-etoxietoxi)piridin-2-il]metil)amino)-1H-pirrol-2-carboxílico

El compuesto del título (0,17 g, 73%) se preparó según el método general A usando 3-(2-etoxietoxi)piridin-2-carbaldehído (0,21 g, 1,08 mmoles) y éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,11 g, 0,717 mmoles).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 10,76 (1H, s), 8,13-8,12 (1H, m), 7,46-7,44 (1H, m), 7,30-7,28 (1H, m), 6,76-6,75 (1H, m), 6,29 (1H, br s), 5,71-5,70 (1H, m), 4,32-4,31 (2H, m), 4,22-4,17 (4H, m), 3,77-3,74 (2H, m), 3,57-3,51 (2H, m), 1,30 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,15-1,12 (3H, m);

MS (ESI) m/z 334 (M+1).

(d) 1-([3-(2-Etoxietoxi)piridin-2-il]metil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

El compuesto del título (0,051 g, 28%) se preparó según el método general B usando éster etílico del ácido 3-([3-(2-etoxietoxi)piridin-2-il]metil)amino)-1H-pirrol-2-carboxílico (0,17 g, 0,52 mmoles) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0,07 ml, 0,62 mmoles). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12,32-12,19 (2H, m), 7,92 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,47 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,32-7,14 (2H, m), 5,98 (1H, d, J=2,8 Hz), 5,73 (2H, s), 4,26-4,23 (2H, m), 3,78-3,76 (2H, m), 3,55 (2H, q, J=7,1 Hz), 1,14 (3H, t, J=6,9 Hz);

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 173,5, 152,7, 152,4, 143,7, 140,3, 137,8, 127,7, 123,0, 119,0, 113,5, 96,8, 68,2, 65,8, 49,8, 15,1;

MS (ESI) m/z 347 (M+1).

Ejemplo 19

1-[(6-Oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) Éster etílico del ácido 3-[(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil-amino]-1H-pirrol-2-carboxílico

Se disolvió 6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbaldehído (documento WO 2002/006272) (0,31 g, 2,5 mmoles) en EtOH (10 ml). Se añadió éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,19 g, 1,3 mmoles), seguido de HOAc (0,14 ml, 2,5 mmoles). La mezcla se agitó durante 75 minutos a r.t., y después se añadió NaCNBH₃ (0,16 g, 2,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a r.t. toda la noche. El disolvente se evaporó a vacío, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente CH₂Cl₂/metanol; 0 hasta 10% de metanol), obteniendo 0,288 g (85%) del producto del título como un aceite que cristalizó al reposar.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 11,57 (1H, br s), 10,77 (1H, br s), 7,34-7,30 (1H, m), 6,71-6,70 (1H, m), 6,16-6,13 (2H, m), 5,98 (1H, br s), 5,75 (1H, s), 5,64-5,63 (1H, m), 4,20 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,09-4,08 (2H, m), 1,27 (3H, t, J=7,1 Hz);

MS (ESI) m/z 262 (M+1).

(b) 1-[(6-Oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

Se añadió isotiocianato de benzoílo (0,27 g, 1,6 mmoles) disuelto en CH₂Cl₂ (3 ml) a éster etílico del ácido 3-[(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-il)metil]amino)-1H-pirrol-2-carboxílico (0,25 g, 0,96 mmoles) en CH₂Cl₂ (7 ml). La mezcla resultante se agitó a r.t. toda la noche. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en metanol (15 ml), y se añadió carbonato de potasio (0,50 g, 3,6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 6,5 h. Después de enfriar hasta r.t., se añadió gota a gota HCl 1M hasta que se obtuvo un pH neutro. El precipitado resultante se recogió, se lavó con metanol y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (0,097 g, 37%) como un sólido.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12,46-12,38 (2H, m), 11,69 (1H, br s), 7,34-7,29 (2H, m), 6,23 (2H, s), 5,75 (1H, br s), 5,49 (2H, s);

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 173,6, 162,7, 152,5, 140,6, 136,7, 128,0, 113,6, 96,6;

MS (ESI) m/z 275 (M + 1).

Ejemplo 20

1-(1H-Indol-3-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) 3-[(1H-Indol-3-ilmetil)amino]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

5 Una mezcla de reacción de éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,075 g, 0,49 mmoles), indol-3-carboxaldehído (0,085 g, 0,58 mmoles), NaCNBH₃ (0,031 g, 0,49 mmoles) y HOAc (0,056 ml, 0,97 mmoles) en metanol (3 ml) se agitó a r.t. toda la noche. La mezcla se concentró *a vacío*, y el producto bruto-mezcla se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

MS (ESI) m/z 284 (M + 1).

(b) 1-(1H-Indol-3-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

10 Una mezcla bruta de 3-[(1H-indol-3-ilmetil)amino]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (max. 0,49 mmoles) se añadió a CH₂Cl₂ (5 ml). Se añadieron unas pocas gotas de metanol para aumentar la solubilidad. Se añadió isotiocianato de benzoílo (0,072 g, 0,53 mmoles), y la mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. la mezcla se concentró *a vacío*. Se añadió amoníaco (7N en metanol, 3 ml), y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, obteniendo el compuesto del título (0,030 g, 21%) como un sólido.

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12,13 (2H, br s), 11,08 (1H, s), 7,87 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,54 - 7,47 (1H, m), 7,38 - 7,30 (1H, m), 7,29 - 7,25 (1H, m), 7,10 - 7,03 (1H, m), 7,01 - 6,93 (1H, m), 6,33 (1H, d, J=2,8 Hz), 5,88 (2H, s);

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm 173,14, 152,86, 136,71, 136,42, 128,02, 126,45, 125,83, 121,61, 119,67, 119,16, 114,36, 111,95, 109,51, 97,74, 46,31;

MS (ESI) m/z 295 (M-1).

Ejemplo 21

1-(1H-Bencimidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) 3-[(1H-Bencimidazol-2-ilmetil)amino]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

25 Una mezcla de reacción de éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,77 g, 4,99 mmoles), 1H-benzoimidazol-2-carboxaldehído (0,88 g, 5,99 mmoles), NaCNBH₃ (0,31 g, 4,99 mmoles) y HOAc (0,57 ml, 9,99 mmoles) en metanol (15 ml) se agitó a r.t. toda la noche. Después la mezcla se calentó a 50°C durante 5 h. Se enfrió hasta r.t. y se evaporó *a vacío*. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (heptano/acetato de etilo (1:0 hasta 0:1), obteniendo 1,15 g (81%) del compuesto del título.

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12,27 (1H, s), 10,85 (1H, s), 7,63 - 7,37 (2H, m), 7,17 - 7,08 (2H, m), 6,71 (1H, t, J=3,0 Hz), 5,99 (1H, br s), 5,60 (1H, t, J=2,7 Hz), 4,48 (2H, d, J=5,8 Hz), 4,22 (2H, q, J=7,1 Hz), 1,29 (3H, t, J=7,1 Hz);

MS (ESI) m/z 285 (M+1).

(b) 1-(1H-Bencimidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

35 Se añadió 3-[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)amino]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0,33 g, 1,16 mmoles) a CH₂Cl₂ (3 ml), y se añadió metanol hasta que se obtuvo una disolución transparente. La disolución se agitó a r.t. durante 1 h. Se añadió isotiocianato de benzoílo (0,73 ml, 0,46 mmoles) y después de agitar a r.t. durante 30 minutos, la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en amoníaco (7N en metanol, 7 ml), y la mezcla se calentó a 80°C en un recipiente de acero herméticamente cerrado durante 2 h. Después de enfriar hasta r.t. el producto precipitado se filtró y se lavó con metanol, éter dietílico y acetato de etilo, obteniendo 0,23 g (66%) del compuesto del título como un sólido blanco.

40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12,27 (3H, br s), 7,61 - 7,37 (2H, m), 7,43 - 7,27 (1H, m), 7,18 - 7,07 (2H, m), 6,19 (1H, d, J=2,8 Hz), 5,89 (2H, s);

MS (ESI) m/z 298 (M+1).

Ejemplo 22

45 1-[(5-Cloro-1H-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d] pirimidin-4-ona

Se añadieron 5-cloro-1H-indol-2-carbaldehído (0,15 g, 0,76 mmoles), NaCNBH₃ (0,040 g, 0,63 mmoles) y Et₃N (0,088 ml, 0,63 mmoles) a una disolución agitada de hidrocloreuro del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,12 g, 0,63 mmoles) en metanol (3 ml). La mezcla resultante se agitó a r.t. toda la noche. La mezcla de

reacción se calentó hasta 50°C. Se añadió NaCNBH₃ adicional (0,5 equiv.), y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. Se añadieron unas pocas gotas de HOAc, y después de 1 h la mezcla de reacción se enfrió hasta r.t. y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (2 ml) y metanol (2 ml). Se añadió isotiocianato de benzoílo (0,093 ml, 0,69 mmoles) y después de agitar a r.t. durante 1 h, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se disolvió en amoníaco (7N en metanol, 3 ml) y se calentó a 80°C durante 2 h. El producto precipitado se filtró y se lavó con metanol y éter dietílico, seguido de la purificación mediante HPLC preparativa, obteniendo 0,063 g (30%) del compuesto del título como un sólido.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12,41 (2H, br s), 11,51 - 11,04 (1H, m), 7,51 - 7,46 (1H, m), 7,40 - 7,33 (1H, m), 7,33 - 7,30 (1H, m), 7,07 - 6,99 (1H, m), 6,34 - 6,27 (2H, m), 5,87 - 5,80 (2H, m);

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm 173,65, 153,05, 136,84, 135,98, 134,74, 129,28, 128,27, 123,97, 121,26, 119,19, 114,24, 113,25, 100,33, 97,17, 47,31;

MS (ESI) m/z 331 (M+1).

Ejemplo 23

1-[(5-Fluoro-1H-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido con un rendimiento del 19% (0,038 g), y se preparó según el método general del Ejemplo 23 usando hidrocloreuro del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,12 g, 0,63 mmoles), 5-fluoro-1H-indol-2-carbaldehído (0,12 g, 0,76 mmoles), NaCNBH₃ (0,040 g, 0,63 mmoles, + 0,5 equiv.), Et₃N (0,088 ml, 0,63 mmoles) e isotiocianato de benzoílo (0,093 ml, 0,69 mmoles).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12,38 (2H, br s), 11,10 (1H, s), 7,41 - 7,26 (2H, m), 7,25 - 7,11 (1H, m), 6,96 - 6,79 (1H, m), 6,37 - 6,24 (2H, m), 5,83 (2H, s);

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm 173,61, 173,81, 158,46, 156,17, 152,94, 136,85, 136,10, 132,94, 128,39, 128,30, 114,19, 112,71, 112,61, 109,54, 109,28, 104,75, 104,51, 100,82, 100,78, 97,23, 47,35;

MS (ESI) m/z 315 (M+1).

Ejemplo 24

1-(1H-Indol-6-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido con un rendimiento del 19% (0,035 g), y se preparó según el método general del Ejemplo 23 usando hidrocloreuro del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,12 g, 0,63 mmoles), 6-formilindol (0,11 g, 0,76 mmoles), NaCNBH₃ (0,040 g, 0,63 mmoles, + 0,5 equiv.), Et₃N (0,088 ml, 0,63 mmoles) e isotiocianato de benzoílo (0,093 ml, 0,69 mmoles).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12,37 (2H, br s), 11,01 (1H, s), 7,53 - 7,43 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,32 - 7,25 (2H, m), 7,09 - 7,03 (1H, m), 6,41 - 6,34 (1H, m), 6,17 (1H, d, J=2,8 Hz), 5,79 (2H, s);

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm 173,76, 152,91, 137,06, 136,21, 128,88, 128,27, 127,31, 125,99, 120,35, 118,91, 114,16, 110,24, 101,28, 97,63, 53,32;

MS (ESI) m/z 297 (M+1).

Ejemplo 25

1-(1H-Indol-5-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido con un rendimiento del 39% (0,073 g), y se preparó según el método general del Ejemplo 23 usando hidrocloreuro del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,12 g, 0,63 mmoles), 5-formilindol (0,11 g, 0,76 mmoles), NaCNBH₃ (0,040 g, 0,63 mmoles, + 0,5 equiv.), Et₃N (0,088 ml, 0,63 mmoles) e isotiocianato de benzoílo (0,093 ml, 0,69 mmoles).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12,33 (2H, br s), 11,07 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,36 - 7,29 (2H, m), 7,29 - 7,25 (1H, m), 7,21 - 7,12 (1H, m), 6,39 - 6,34 (1H, m), 6,21 - 6,16 (1H, m), 5,77 (2H, s);

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm 173,32, 152,51, 136,63, 135,20, 127,83, 127,50, 126,15, 125,81, 120,54, 118,81, 113,82, 111,40, 101,00, 97,28, 52,99;

MS (ESI) m/z 297 (M+1).

Ejemplo 26

1-[(5-Fluoro-1H-indol-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

Se disolvió hidrocloreto del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,10 g, 0,52 mmoles) en metanol (4 ml), y se añadieron 5-fluoro-1H-indol-3-carboxaldehído (0,10 g, 0,63 mmoles), NaCNBH₃ (0,033 g, 0,52 mmoles) y Et₃N (0,073 g, 0,52 mmoles). La mezcla resultante se agitó a r.t. toda la noche. Se añadió NaCNBH₃ adicional (0,01 g), y la mezcla se calentó a 50°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta r.t. y se concentró *a vacío*. El intermedio bruto se disolvió en CH₂Cl₂ (3 ml) y metanol (1 ml). Se añadió isotiocianato de benzoílo (0,078 ml, 0,58 mmoles) y después de agitar a r.t. durante 1 h, la mezcla se concentró *a vacío*. El residuo se disolvió en amoníaco (7N en metanol, 3 ml) y se calentó a 80°C durante 2 h. El disolvente se eliminó *a vacío* y después de la purificación mediante HPLC preparativa, se obtuvo el compuesto del título (0,035 g, 21%) como un sólido.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12,29 (2H, s), 11,38 - 11,08 (1H, m), 7,76 - 7,68 (1H, m), 7,65 - 7,59 (1H, m), 7,37 - 7,30 (1H, m), 7,30 - 7,27 (1H, m), 6,96 - 6,86 (1H, m), 6,37 (1H, d, J=2,8 Hz), 5,84 (2H, s);

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm 173,09, 158,27, 155,97, 152,81, 136,59, 133,11, 128,14, 128,09, 126,70, 126,59, 114,37, 113,01, 112,91, 109,95, 109,91, 109,86, 109,68, 104,70, 104,46, 97,74, 46,10;

MS (ESI) m/z 315 (M+1).

Ejemplo 27

1-(1H-Imidazol-5-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

Se disolvió hidrocloreto del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,10 g, 0,52 mmoles) en metanol (4 ml), y se añadieron 4-formilimidazol (0,060 g, 0,63 mmoles), NaCNBH₃ (0,033 g, 0,52 mmoles) y Et₃N (0,073 g, 0,52 mmoles). La mezcla resultante se agitó a r.t. toda la noche. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (3 ml) y metanol (1 ml). Se añadió isotiocianato de benzoílo (0,078 ml, 0,58 mmoles) y después de agitar a r.t. durante 30 minutos, la mezcla se concentró *a vacío*. El residuo se disolvió en amoníaco (7N en metanol, 3 ml) y se calentó a 80°C durante 1 h. El producto precipitado se filtró y se lavó con metanol, seguido de éter dietílico. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa, obteniendo 0,017 g (13%) del compuesto del título como un sólido.

OC 710/07

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12,49 - 11,78 (3H, m), 7,53 (1H, s), 7,30 (1H, d, J=2,8 Hz), 7,05 (1H, s), 6,36 (1H, d, J=3,0 Hz), 5,54 (2H, s);

MS (ESI) m/z 335 (M + 1).

Ejemplo 28

1-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) 3-[(1H-Imidazol-2-ilmetil)amino]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de reacción con éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,2 g, 1,30 mmoles), 2-imidazolcarboxaldehído (0,15 g, 1,53 mmoles), NaCNBH₃ (0,082 g, 1,30 mmoles) y OHAc (0,15 ml, 2,60 mmoles) en metanol (5 ml) se agitó a r.t. durante 2 h. El disolvente se evaporó *a vacío*, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Se lavó con agua, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente CH₂Cl₂/metanol; 0 hasta 20% de metanol), obteniendo 0,30 g (99%) del compuesto del título.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 10,84 (1H, br s), 7,03 (2H, s), 6,79 - 6,64 (1H, m), 5,76 (1H, br s), 5,68 - 5,57 (1H, m), 4,29 (2H, d, J=5,8 Hz), 4,19 (2H, q, J=7,1 Hz), 3,16 (1H, s), 1,26 (3H, t, J=7,1 Hz);

MS (ESI) m/z 235 (M + 1).

(b) 1-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

Se añadió isotiocianato de benzoílo (0,19 ml, 1,41 mmoles) a una disolución agitada de 3-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0,3 g, 1,28 mmoles) en CH₂Cl₂ (4 ml) y metanol (2 ml), y la mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. El disolvente se evaporó *a vacío*, y el residuo se disolvió en amoníaco (7N en metanol, 7 ml) y se calentó a 80°C durante 1 h. El producto bruto se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa, obteniendo 0,110 g, (35%), del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12,46 - 12,14 (2H, m), 11,81 (1H, br s), 7,28 (1H, d, J=2,5 Hz), 6,99 (1H, s), 6,79 (1H, s), 6,13 (1H, d, J=2,8 Hz), 5,67 (2H, s);

MS (ESI) m/z 248 (M + 1).

Ejemplo 29

1-[(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) 3-[[[(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)metil]amino]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de reacción de éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,077 g, 0,5 mmoles), NaCNBH₃ (0,057 g, 0,9 mmoles) y HOAc (0,030 g, 0,5 mmoles) en metanol (4 ml) se agitó a r.t. durante 5 minutos antes de añadir 5-cloro-1H-bencimidazol-2-carbaldehído (0,144 g, 0,8 mmoles), seguido de adición de CH₂Cl₂ (1 ml) y DMF (0,4 ml). La mezcla resultante se dejó agitar durante 16 h a r.t. en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 5-cloro-1 H-bencimidazol-2-carbaldehído adicional (0,030 g) y NaCNBH₃ (0,015 g), y la mezcla de reacción se agitó 4 h. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 2M y se diluyó con acetato de etilo. Se extrajo con agua, y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente heptano/acetato de etilo; 0 hasta 100% de acetato de etilo), obteniendo 0,074 g (46%) del producto del título.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 8,28 (1H, br s), 7,52 (1H, s), 7,44 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,22 (1H, d, J=2,0 Hz), 6,66 (1H, s), 5,61 (1H, t, J=2,4 Hz), 4,67 (2H, s), 4,27 (2H, m), 1,33 (3H, t, J=6,8 Hz);

MS (ESI) m/z 319 (M +1).

(b) 1-[(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

Una disolución de 3-[[[(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)metil]amino]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0,074 g, 0,23 mmoles) en CH₂Cl₂ se agitó durante 5 minutos. Se añadió DMF (0,2 ml) para aumentar la solubilidad. Se añadió isotiocianato de benzoilo (0,045 g, 0,28 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 h y después se concentró a vacío. El intermedio bruto se recogió en amoníaco (7N en metanol, 2 ml) y se agitó a 70°C durante 1,5 h en una vasija cerrada herméticamente. Después de enfriar hasta r.t. el producto precipitado se recogió mediante filtración a vacío, se lavó con éter dietílico y se secó, obteniendo 0,033 g (43%) del producto del título como un sólido blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12,33 (3H, br s), 7,48 (2H, m), 7,32 (1H, s), 7,17 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,21 (1H, s), 5,88 (2H, s);

MS (ESI) m/z 332 (M +1).

Ejemplo 30

1-[(4,5-Dimetil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) 4,5-Dimetil- 1H-bencimidazol-2-carbaldehído

Se calentaron a 100°C durante dos días 3,4-dimetilbenceno-1,2-diamina (0,409 g, 3,0 mmoles) y ácido dicloroacético (0,768 g, 6,0 mmoles) en HCl 4N (10 ml). Después de enfriar hasta r.t., la mezcla se filtró, y el licor madre se extrajo con cloroformo (4 veces). El pH se ajustó hasta 12 usando NaOH 2M y el precipitado blanco resultante se recogió mediante filtración. El producto bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

MS (ESI) m/z 175 (M +1).

(b) 3-[[[(4,5-Dimetil-1H-bencimidazol-2-il)metil]amino]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Se agitaron éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,077 g, 0,5 mmoles), 4,5-dimetil-1H-bencimidazol-2-carbaldehído (0,130 g, 0,75 mmoles) y HOAc (0,045 g, 0,75 mmoles) en metanol (4 ml) seguido de adición de NaCNBH₃. La mezcla resultante se agitó a r.t. durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 2M, y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente heptano/acetato de etilo; 0 hasta 100% de acetato de etilo), obteniendo un sólido blanco, 0,043 g (27%) del compuesto del título, como una mezcla tautómera (1:1).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12,15 (1H, s), 12,04 (1H, s), 10,81 (2H, s), 7,26 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,12 (1H, d=8,0 Hz), 6,94 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,72 (2H, s), 5,93 (2H, s), 5,70 (1H, s), 5,61 (1H, s), 4,44 (4H, dd, J=9,2, 6,0 Hz), 4,22 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,29 (6H, s), 1,30 (6H, m);

MS (ESI) m/z 313 (M +1).

(c) 1-[(4,5-Dimetil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

Se disolvió 3-[[[(4,5-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)metil]amino]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0,043 g, 0,14 mmoles) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) y se añadió isotiocianato de benzoilo (0,026 g, 0,16 mmoles). Después de agitar a r.t. durante 1 h, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en amoníaco (7N en metanol) y se calentó hasta 70°C durante 2 h en una vasija cerrada herméticamente. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se purificó mediante

HPLC preparativa, obteniendo un sólido blanco, 0,008 g (18%) del compuesto del título, como una mezcla tautómera (1:1).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12,18 (2H, s), 11,98 (2H, s), 7,28 (2H, t, $J=2,4$ Hz), 7,19 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,08 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 6,92 (2H, t, $J=8,0$ Hz), 6,14 (2H, dd, $J=8,0$, 2,8 Hz), 5,89 (2H, s), 5,86 (2H, s), 2,41 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,28 (3H, s);

MS (ESI) m/z 326 (M +1),

Ejemplo 31

7-Bromo-1-isobutil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) Éster etílico del ácido 3-amino-4-bromo-1H-pirrol-2-carboxílico

Se disolvió éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0,92 g, 0,6 mmoles) en HOAc (1 ml) y se añadió agua de bromo (0,96 g, 0,6 mmoles). La mezcla se agitó durante 1 h a r.t., y el precipitado blanco resultante se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico. El compuesto del título (0,136 g, 97%) se obtuvo como un sólido blanco y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 11,67 (1H, s), 7,05 (1H, s), 6,02 (2H, br s), 4,25 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 1,28 (3H, t, $J=7,2$ Hz);

MS (ESI) m/z 233 (M +1).

(b) Éster etílico del ácido 4-bromo-3-(isobutilamino)-1H-pirrol-2-carboxílico

Se agitaron éster etílico del ácido 3-amino-4-bromo-1H-pirrol-2-carboxílico (0,136 g, 0,58 mmoles) e isobutiraldehído (0,067 g, 0,93 mmoles) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:1, 3 ml) a r.t. durante 2 h. Se añadieron NaCNBH_3 (0,065 g, 1,04 mmoles) y HOAc (0,035 g, 0,58 mmoles), y la mezcla se agitó a r.t. durante 2 h y después se agitó a 50°C durante 16 h. Se añadieron isobutiraldehído adicional (1 equiv.) y NaCNBH_3 (0,5 equiv.), y la mezcla se continuó agitando a 50°C toda la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con disolución 2 M de NaOH, y los disolventes se eliminaron a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente heptano/acetato de etilo, 0 hasta 30% de acetato de etilo), obteniendo el compuesto del título (0,040 g, 24%) como un sólido blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 6,75 (1H, s), 4,32 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 3,28 (2H, d, $J=6,8$ Hz), 1,85 (1H, m), 1,35 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 0,97 (3H, d, $J=6,8$ Hz);

MS (ESI) m/z 289 (M +1).

(c) 7-Bromo-1-isobutil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

Se añadió isotiocianato de benzoílo (0,034 g, 0,2 mmoles) a una disolución de éster etílico del ácido 4-bromo-3-(isobutilamino)-1H-pirrol-2-carboxílico (0,050 g, 0,17 mmoles) en CH_2Cl_2 , y la mezcla resultante se agitó a r.t. durante 1 h antes de concentrarla a vacío. El residuo se disolvió en amoníaco (7M en metanol, 1,5 ml) y se agitó a 70°C durante 4 h. Se añadió amoníaco adicional (7M en metanol, 1 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 h. La mezcla se enfrió hasta r.t., y el producto precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico. Después de recristalización con metanol, el compuesto del título (0,028 g, 55%) se obtuvo como un sólido blanco.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12,57 (2H, br s), 7,58 (1H, s), 4,92 (1H, br s), 4,42 (1H, br s), 2,39 (1H, m), 0,94 (6H, d, $J=6,4$ Hz);

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

Cribados

Los métodos para la determinación de la actividad inhibidora de MPO se describen en la solicitud de patente WO 02/090575. La actividad farmacológica de los compuestos según la invención se ensayó en el siguiente cribado, en el que los compuestos se ensayaron solos o en presencia de tirosina añadida:

Tampón de ensayo: 20 mM de tampón de fosfato de sodio/potasio pH 6,5 que contiene 10 mM de taurina y 100 mM de NaCl.

Agente desarrollador: 2 mM de 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB), 200 μM de KI, 200 mM de tampón de acetato, pH 5,4, con 20% de DMF.

A 10 μl de compuestos diluidos en tampón de ensayo, se añadieron 40 μl de MPO humana (concentración final 2,5 nM), con o sin 20 μM de tirosina (concentración final, si está presente, 8 μM), y la mezcla se incubó durante 10

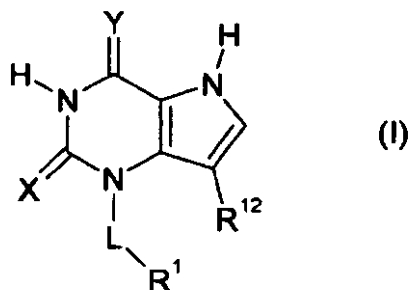
minutos a temperatura ambiente. Después, se añadieron 50 μl de H_2O_2 (concentración final 100 μM), o tampón de ensayo solo, como control. Después de incubar durante 10 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo añadiendo 10 μl de 0,2 mg/ml de catalasa (concentración final 18 $\mu\text{g/ml}$). La mezcla de reacción se dejó durante 5 minutos adicionales antes de que se añadiesen 100 μl de reactivo desarrollador TMB. La cantidad de 3,3',5,5'-tetrametilbencidina oxidada formada se midió entonces después de alrededor de 5 minutos usando espectroscopía de absorbancia a alrededor de 650 nm. Los valores de IC_{50} se determinaron entonces usando procedimiento estándar.

Cuando se ensayaron en al menos una versión del cribado anterior, los compuestos de los Ejemplos 1 a 31 dieron valores de IC_{50} menores que 60 μM , indicando que se espera que muestren actividad terapéutica útil. Los resultados representativos se muestran en la siguiente Tabla.

Compuesto	Inhibición de MPO (en presencia de tirosina)
	IC_{50} μM
Ejemplo 2	0,26
Ejemplo 5	0,22
Ejemplo 10	1,1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que:

5 X representa S, e Y representa O;

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

n representa un número entero 0, 1 ó 2;

R¹ representa hidrógeno, o

15 i) un anillo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, y que incorpora opcionalmente un grupo carbonilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, SO₂R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, OH, alquilo de C1 a 7, alcoxi de C1 a 7, CN, CONR²R³, NR²COR³ y COR³, estando además dicho alcoxi opcionalmente sustituido con alcoxi de C1 a 6 e incorporando opcionalmente dicho alcoxi un carbonilo adyacente al oxígeno, y estando además dicho alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi de C1 a 6 e incorporando opcionalmente dicho alquilo o alcoxi un carbonilo adyacente al oxígeno o en cualquier posición en el alquilo; o

25 ii) un sistema de anillo aromático seleccionado de fenilo, bifenilo, naftilo, o una estructura de anillo heteroaromático monocíclico o bicíclico que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, estando dicho sistema de anillo aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, SO₂R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, OH, alquilo de C1 a 7, alcoxi de C1 a 7, CN, CONR²R³, NR²COR³ y COR³; estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi de C1 a 6 e incorporando opcionalmente dicho alcoxi un carbonilo adyacente al oxígeno, y estando dicho alquilo opcionalmente sustituido además con hidroxilo o alcoxi de C1 a 6 e incorporando opcionalmente dicho alquilo o alcoxi un carbonilo adyacente al oxígeno o en cualquier posición en el alquilo;

30 R¹² representa hidrógeno o halógeno o un carbono opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

35 en cada aparición, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹ y R¹⁰ representan independientemente hidrógeno, alquilo de C1 a 6 o alcoxi de C1 a 6, incorporando opcionalmente dicho alcoxi un carbonilo adyacente al oxígeno, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido además con halógeno, alcoxi de C1 a 6, CHO, alcanoílo de C2 a 6, OH, CONR⁷R⁸ y NR⁷COR⁸;

o los grupos NR²R³, NR⁴R⁵ y NR⁹R¹⁰ representan cada uno independientemente un anillo azacíclico saturado de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR¹¹, estando dicho anillo opcionalmente sustituido además con halógeno, alcoxi de C1 a 6, CHO, alcanoílo de C2 a 6, OH, CONR⁷R⁸ y NR⁷COR⁸;

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

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ representa hidrógeno.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que L representa alquileo de C1 a 7; estando dicho alquileo opcionalmente sustituido con uno o más de alcoxi de C1 a 6.

5 4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que L representa alquileo de C1 a 3; estando dicho alquileo opcionalmente sustituido con uno o más de alcoxi de C1 a 6.

10 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹ representa un anillo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, y que incorpora opcionalmente un grupo carbonilo; estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C1 a 6 y alcoxi de C1 a 6, estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi de C1 a 6.

15 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹ representa un sistema de anillo aromático seleccionado de fenilo, bifenilo, naftilo, o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, estando dicho anillo aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C1 a 6 y alcoxi de C1 a 6, estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi de C1 a 6.

20 7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que L representa un alquileo de C1 a 3 opcionalmente sustituido, y R¹ representa un anillo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, y que incorpora opcionalmente un grupo carbonilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C1 a 6 y alcoxi de C1 a 6, estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi de C1 a 6.

25 8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que L representa alquileo de C1 a 3 opcionalmente sustituido, y R¹ representa un sistema de anillo aromático seleccionado de fenilo, bifenilo, naftilo, o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, estando dicho anillo aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C1 a 6 y alcoxi de C1 a 6, estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi de C1 a 6.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X representa S, Y representa O, L representa alquileo de C1 a 3 opcionalmente sustituido, y R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido.

30 10. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X representa S, Y representa O, L representa alquileo de C1 a 3 opcionalmente sustituido, y R¹ representa piridilo opcionalmente sustituido.

11. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X representa S, Y representa O, L representa alquileo de C1 a 3, sustituido con alcoxi de C1 a 6, y R¹ representa hidrógeno.

12. Un compuesto según la reivindicación 1, siendo dicho compuesto:

- 35 1-butil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-isobutil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(2-fluoro-bencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[2-(2-metoxietoxi)-3-propoxibencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 40 1-(6-etoxi-piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-piperidin-3-ilmetil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(2-metoxi-2-metilpropil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(2-etoxi-2-metilpropil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(piperidin-4-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 45 1-[(1-metilpiperidin-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(2-metoxibencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;

- 1-(3-metoxibencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(3-(2-etoxietoxi)piridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 5 1-[(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(5-cloro-1H-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(5-fluoro-1H-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 10 1-(1H-indol-6-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-indol-5-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(5-fluoro-1H-indol-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-imidazol-5-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 15 1-[(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(4,5-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona; y
 7-bromo-1-isobutil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

13. Un compuesto según la reivindicación 1, siendo dicho compuesto:

20 1-(2-isopropoxietil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

14. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

25 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o afecciones en las que es beneficiosa la inhibición de la enzima MPO.

30 17. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos neuroinflamatorios.

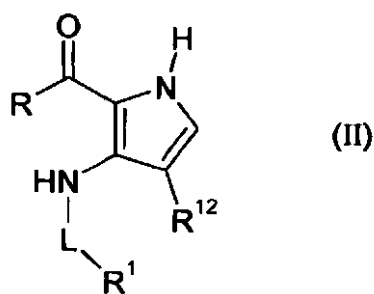
18. El uso según la reivindicación 17, en el que dicho trastorno neuroinflamatorio es esclerosis múltiple.

19. El uso según la reivindicación 17, en el que dicho trastorno neuroinflamatorio es enfermedad de Parkinson.

35 20. El uso según la reivindicación 16, en el que dicha enfermedad o afección es aterosclerosis.

21. El uso según la reivindicación 16, en el que dicha enfermedad o afección es COPD.

22. Un procedimiento un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, enantiómero, diastereómero o racemato del mismo, en el que el procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de
 40 fórmula (II)



en la que R^1 , R^{12} y L son como se definen en la reivindicación 1 y R representa alcoxi de C1 a 6 con el oxígeno en un enlace directo al carbonilo en la fórmula (II) o NH_2 ; con un isotiocianato de alcóxicarbonilo de C1 a 6 o con un isotiocianato de fenilcarbonilo, en el que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo de C1 a 6, halógeno, alcoxi de C1 a 6, NO_2 , OH, CN, alquilamino de C1 a 6 o NH_2 ;

y, cuando sea necesario, convertir el compuesto resultante de fórmula (I), u otra sal del mismo, en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o convertir el compuesto resultante de fórmula (I) en un compuesto adicional de fórmula (I); y cuando se desee, convertir el compuesto resultante de fórmula (I) en un isómero óptico del mismo.