(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 751 690**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2015** **PCT/EP2015/077998**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2016** **WO16087338**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2015** **E 15802075 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019** **EP 3227294**

(54) Título: **1-[2-(Aminometil)bencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4h-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-onas como inhibidores de mieloperoxidasa**

(30) Prioridad:

01.12.2014 US 201462085722 P
27.05.2015 US 201562166808 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.04.2020

(73) Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE

(72) Inventor/es:

INGHARDT, TORD BERTIL;
TOMKINSON, NICHOLAS;
GAN, LI-MING;
STONEHOUSE, JEFFREY PAUL;
JOHANNESSON, PETRA;
JURVA, ULRIK;
MICHAËLSSON, ERIK y
LINDSTEDT-ALSTERMARK, EVA-LOTTE

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 751 690 T3

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

DESCRIPCIÓN

1-[2-(Aminometil)bencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4h-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-onas como inhibidores de mieloperoxidasa.

Campo técnico

El campo técnico se refiere a ciertos compuestos de 1-[2-(aminometil)bencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona de la fórmula (I), a su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con mieloperoxidasa, por ejemplo insuficiencia cardiaca y afecciones relacionadas con enfermedad de la arteria coronaria, y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Antecedentes

La mieloperoxidasa (MPO) es una enzima que contiene hemo que se encuentra en los granulocitos neutrófilos (neutrófilos) y monocitos. MPO es un miembro de una diversa familia de proteínas de peroxidasas de mamíferos que también incluye peroxidasa eosinófilos (EPO), peroxidasa tiroidea (TPO), peroxidasa salival (SPS), lactoperoxidasa (LPO), prostaglandina H sintasa (PGHS) y otros. La enzima madura es un dímero de mitades idénticas. Cada media molécula contiene un hemo unido covalentemente que exhibe propiedades espectrales inusuales responsables del color verde característico de MPO. La división del puente disulfuro que une las dos mitades de MPO produce la hemi-enzima que exhibe propiedades espectrales y catalíticas indistinguibles de aquellas de la enzima intacta. La enzima es activada por el peróxido de hidrógeno, cuya fuente puede ser el anión superóxido derivado de NADPH catalizado por superóxido dismuatasa (SOD) y el anión superóxido derivado de xantina oxidasa y el peróxido de hidrógeno formados tras la oxidación de la purina. Los principales sustratos fisiológicos de MPO son los haluros (por ejemplo, cloruro) y los seudohaluros (como el tiocianato), formando ácidos hipohalosos microbicidas como el ácido hipocloroso (lejía) y el ácido hipotiocianoso (J. Clin. Biochem. Nutr., 2011, 48, 8-19).

Los neutrófilos desempeñan una función microbicida importante al fagocitar (engullir) y matar microorganismos. La carga envuelta se incorpora a las vacuolas, denominadas fagosomas, que se fusionan con gránulos que contienen mieloperoxidasa para formar fagolisososomas. En los fagolisosomas, la actividad enzimática de la mieloperoxidasa conduce a la formación de ácido hipocloroso, un potente compuesto bactericida (Free Radical Biology & Medicine, 2010, 49, 1834-1845). El ácido hipocloroso se oxida en sí mismo y reacciona con mayor avidez con tioles y tioéteres, pero también convierte las aminas en cloraminas y clora los aminoácidos aromáticos.

La MPO también se puede liberar al exterior de las células, en el que la reacción con el cloruro puede inducir daño al tejido adyacente. Además de esta liberación controlada de MPO, los neutrófilos también pueden emitir redes de ADN descondensado intercaladas con proteínas intracelulares tales como MPO en el espacio extracelular, llamadas trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Se considera que estos NET desempeñan un papel en la defensa del anfitrión contra los microbios extracelulares y también se ha sugerido que es un mecanismo fisiopatológico importante en las enfermedades inflamatorias agudas, tales como inmunotrombosis que ocurren en la sepsis (Nature Rev. Immunol, 2013, 13, 34) y en autoinmunidad, tal como en el lupus eritematoso sistémico (SLE) (J. Immunol, 2011, 187, 538-552). En particular, se requiere la MPO para la formación de NET (Blood, 2011, 117, 953).

Los niveles sistémicos de MPO son un factor de riesgo bien descrito para diversas enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria estable y afecciones relacionadas con la aterosclerosis (Circulation, 2003, 108, 1440-1445; N. Engl. J. Med., 2003, 349,1595-604; J. Am. Coll. Cardiol., 2007, 49, 2364-70). La función de la MPO en estas morbilidades no solo está relacionada con el daño oxidativo provocado por los productos enzimáticos, sino también debido al consumo de óxido nítrico, un importante regulador de la relajación vascular y de los cardiomiocitos. Es importante destacar que la contribución de la MPO a las enfermedades cardiovasculares no es solo a través de la infiltración de neutrófilos y monocitos en la vasculatura y el miocardio, sino también a través del depósito estratégico de MPO extracelular en proteoglicanos en el lado basolateral del endotelio (Science, 2002, 296, 2391).

Una función causal de la MPO para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares también está soportada por la menor morbilidad cardiovascular en sujetos con MPO defectuoso (Acta Haematol, 2000, 104, 10-15) y la reducción de la reserva de flujo coronario (J. Biomed. Sci., 2004, 11, 59-64) y el aumento de la mortalidad en sujetos con una mutación de ganancia de función en el promotor MPO (New Engl. J. Med, 2004, 350, 517; Free Rad. Biol. & Med, 2009, 47, 1584; J. Biol. Chem., 1996, 271, 14412-14420). También se observó un efecto directo sobre el flujo vascular y la relajación después de la administración de MPO en cerdos (Eur. Heart J., 2011, 33, 1625).

De esta manera, la unión de la actividad de MPO con las enfermedades se ha implicado en enfermedades cardiovasculares con inflamación microvascular y fibrosis reactiva, incluida la insuficiencia cardíaca, tales como la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, el síndrome coronario agudo, el infarto de miocardio, la enfermedad coronaria estable y afecciones relacionadas con la aterosclerosis.

Aunque se han hecho progresos considerables en la comprensión y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (HF), la morbilidad y la mortalidad debidas a la HF siguen siendo altas. La causa principal de la remodelación cardíaca,

que subyace en el desarrollo de HF, es el aumento del estrés de la pared ventricular como resultado de hipertensión sostenida, infarto de miocardio, insuficiencia valvular u otros eventos. La remodelación cardíaca se conoce como cualquier cambio en la estructura, dimensión, masa o función cardíacas y, aunque inicialmente es un mecanismo compensatorio para mantener el gasto cardíaco, puede provocar descompensación y desarrollo de HF (J. Am. Coll. Cardiol., 2000, 35, 569-582). Los principales procesos que contribuyen a la remodelación cardíaca son la hipertrofia (crecimiento) de cardiomiocitos, la fibrosis y la inflamación (Nat. Rev. Mol. Cell. Biol., 2006, 7, 589-600; Circ. Res., 2010, 106, 47-57).

Actualmente, la piedra angular del tratamiento de la insuficiencia cardíaca se basa en la reducción del estrés de la pared ventricular y consiste principalmente en el uso de inhibidores de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona, tales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE-I), de β-bloqueadores adrenérgicos y de diuréticos (Eur. Heart J., 2012, 14, 803-869). A pesar del tratamiento, la mortalidad por HF sigue siendo alta y aproximadamente el 50% de todos los pacientes mueren dentro de los 5 años posteriores al primer diagnóstico (J. Am. Coll. Cardiol. 1999, 33, 734 -742). Por lo tanto, se necesitan urgentemente nuevas opciones de tratamiento enfocadas directamente en los principales procesos moleculares y celulares que impulsan la remodelación cardíaca. La insuficiencia cardíaca se puede subdividir en HF con fracción de eyección reducida (HFrEF) y con fracción de eyección preservada (HFpEF) (Curr. Heart Fail. Rep., 2012, 9, 363-368). La HFrEF y HFpEF difieren con respecto a la fisiopatología, las características clínicas y el tratamiento. La HFrEF con frecuencia se conoce como HF sistólica y el tratamiento con inhibidores de ACE, β-bloqueadores y diuréticos ha reducido con éxito las tasas de mortalidad y morbilidad en pacientes con HFrEF. En contraste, para HFpEF, que a menudo se denota como HF diastólica, hasta la fecha no se ha demostrado de manera convincente que ningún tratamiento reduzca la mortalidad o la morbilidad. Esto es alarmante, ya que la incidencia y prevalencia de HFpEF está aumentando, tanto en términos absolutos como en relación con HFrEF (Eur. Heart J., 2013, 34, 1424-1431). Se reduce una característica clave de HFpEF contractilidad y relajación de la pared ventricular. La fibrosis cardíaca es un importante contribuyente de este endurecimiento de la pared ventricular. Por lo tanto, enfocarse en la fibrosis cardíaca es una estrategia terapéutica potencial para pacientes con HFFEF, pero también en pacientes con HFFRE ya que a fibrosis desempeña una función importante. Más aún, la HFpEF puede transitar hacia la dilatación cardíaca y hacia HFrEF. Por lo tanto, será importante investigar si el direccionamiento farmacológico de la fibrosis cardíaca podría detener o atenuar HFpEF y su posible transición a HFrEF. La inflamación microvascular, que resulta en fibrosis intersticial parece desempeñar una función importante en el desarrollo de HFpEF (J. Am. Coll. Cardiol., 2013, 62, 263-271) y se ha demostrado una asociación entre la HF y la enzima inflamatoria, mieloperoxidasa (MPO) (J. Am. Coll. Cardiol, 2007, 49, 2364-2370). En términos de fibrosis, hay datos que sugieren que el ácido hipocloroso (HOCl) del producto MPO, es un interruptor regulador importante que modula las proteínas de la matriz extracelular, que incluye las metaloproteinasas (MMP) (J. Biol. Chem., 2001, 276, 41279-41287; J. Biol. Chem., 2003, 278, 28403-28409). Esto también está respaldado por la atenuación de la fibrosis auricular inducida por angiotensina II y la reducción de la actividad de MMP observada en deficiencia de MPO. Más aún, la adición de MPO recombinante a ratones Mpo -/- resultó en fibrosis auricular, lo que indica que una mayor actividad de MPO es suficiente para la inducción de fibrosis (Nat. Med., 2010, 16, 470-474). En un modelo de infarto de miocardio (MI) posterior, los ratones Mpo -/- también mostraron una remodelación ventricular disminuida y una función mejorada (J. Exp. Med., 2003, 197, 615-624). En conjunto, estos resultados indican que la actividad MPO es un jugador clave para la remodelación estructural del miocardio bajo afecciones patológicas.

La inhibición farmacológica de la actividad MPO podría atenuar la fibrosis cardíaca y preservar la función cardíaca en condiciones que pueden desencadenar HFpEF (diastólica) y HFrEF (sistólica). En particular, la rigidez del corazón como resultado de una fibrosis extensa podría prevenirse y preservar la función cardíaca.

Subsiste la necesidad de un inhibidor oral activo de MPO para el tratamiento de, por ejemplo, afecciones relacionadas con enfermedades insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria. Con el fin de aumentar el índice terapéutico de dicho medicamento, es necesario obtener un inhibidor de MPO que sea selectivo para MPO sobre otras peroxidasas, tales como por ejemplo TPO, para reducir el riesgo de eventos adversos relacionados con la tiroides. Se considera que una alta selectividad para MPO sobre TPO puede reducir el riesgo de un crecimiento de la glándula tiroides (Pharm. Res., 2013, 30, 1513-24). Adicionalmente, es deseable que un inhibidor de MPO para el uso en terapia cardiovascular tenga propiedades limitantes de penetración de la barrera hematoencefálica para minimizar su efecto en el sistema nervioso central (SNC).

Los documentos WO2003/089430, WO2005/037835, WO2007/120097, WO2007/120098 y WO2007/142576 divulgan derivados de tioxantina y su uso como inhibidores de MPO en terapia.

Los documentos WO2006/062465 y WO2007/142577 divulgan derivados de 2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona que se afirma son inhibidores de MPO. Se indica que los compuestos pueden mostrar selectividad frente a enzimas relacionadas tales como TPO.

El documento WO2009/025618 divulga tioxantina y derivados de 2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona y el uso de inhibidores de MPO para el tratamiento de atrofia de sistemas múltiples (MSA) y enfermedad de Huntington (HD) y para neuroprotección.

J. Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 2012, 55, 393-399, divulga algunos derivados de tioxantina marcados con tritio, ^{13}C y ^{14}C, así como el compuesto pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona marcado con ^{14}C. Se indica que los compuestos son inactivadores de MPO

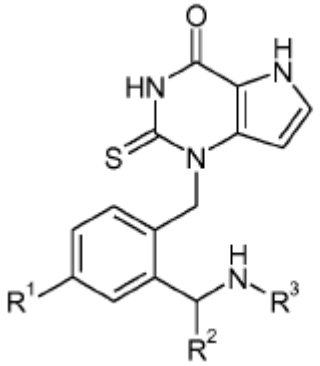
J.Biol. Chem., 2011, 286, 37578-37589, divulga ciertos derivados de tioxantina. Se indica que los compuestos inhiben la MPO en plasma y disminuyen la cloración de proteínas en un modelo de ratón. También se afirma que los compuestos son pobres inhibidores de TPO.

El documento WO2013/068875 divulga derivados de tiopirimidona que se afirma que son inhibidores de MPO.

Un objeto es proporcionar nuevos inhibidores de MPO útiles en terapia. Un objeto adicional es proporcionar nuevos compuestos que tengan una selectividad mejorada para la enzima MPO sobre la enzima TPO y/o que tengan propiedades limitantes de penetración de la barrera hematoencefálica.

Resumen

Se proporciona un compuesto de la fórmula (I).



(I)

en la que

R^1 es H, F, Cl o CF_3,

R^2 es H, CH_3 o C_2H_5, y

R^3 es H, CH_3, C_2H_5, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo o ciclopentilo,

o una sal farmacéuticamente de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de MPO. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar como un medicamento, en particular para trastornos, enfermedades o afecciones sensibles a la inhibición de la MPO, y más específicamente afecciones cardiovasculares, que incluyen enfermedad de la arteria coronaria, insuficiencia cardíaca (HF), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF) e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (HFpEF), en la que MPO desempeña una función.

Se debe entender que cuando la configuración absoluta (R o S) de un solo enantiómero de los compuestos descritos en este documento se especifica en la presente especificación, es el átomo de carbono al que R^2 se une el estereocentro (centro quiral) en cuestión.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra los valores de carga de biomarcadores relacionados con MPO para la predicción de la gravedad sintomática de pacientes con HFpEP (clase NYHA). Para mayor claridad, los valores de carga de las variables restantes (n=240) se han omitido en la figura. Para poner los valores de carga mostrados en perspectiva del resto de los datos, los valores de carga máximos y mínimos en el conjunto de datos se indican mediante líneas punteadas. La barra negra que representa el valor de carga para NT-proBNP se muestra para comparación.

La Figura 2 muestra la reducción dependiente de la dosis de ácido úrico por el inhibidor de MPO AZD3241 en voluntarios sanos. Los sujetos recibieron placebo o la dosis diaria indicada durante 10 días, y se calculó la diferencia en los niveles de urato en plasma versus el valor de referencia. Cada símbolo representa un sujeto.

La Figura 3 muestra que la MPO activada impulsa la producción de urato in vitro. La MPO activada se incubó con xantina y cantidades tituladas del Ejemplo 3: 1-{2-[(1R)-1-aminoetil]-4-clorobencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona durante 80 minutos, después de lo cual los niveles de urato se cuantificaron por LC-MS. La línea punteada representa el urato formado en presencia de MPO no activado.

La Figura 4 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo para el Ejemplo 3(j): 1-{2-[(1R)-1-aminoetil]-4-clorobencil}-2- tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

La Figura 5 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo para el Ejemplo 7: 1-[2-(Aminometil)-4-clorobencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Descripción detallada

Para evitar dudas, se debe entender que cuando en esta especificación un grupo está calificado por "definido anteriormente", dicho grupo abarca la primera definición de ocurrencia y más amplia, así como todas y cada una de las otras definiciones para ese grupo.

En un aspecto, se proporcionan compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R^1 representa H, F, Cl o CF_3.

En una realización adicional, R^1 representa Cl.

En una realización, R^2 representa H, CH_3 o C_2H_5.

En una realización adicional, R^2 representa CH_3 o C_2H_5.

En todavía una realización adicional, R^2 representa CH_3.

En una realización, R^3 representa H, CH_3, C_2H_5, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo o ciclopentilo.

En una realización adicional, R^3 representa H.

En todavía una realización adicional, el átomo de carbono al cual R^2 se une tiene la configuración R cuando R^2 representa CH_3 o C_2H_5.

En una realización el compuesto de la fórmula (I) se selecciona de:

1-{2-[(1R)-1-aminopropil]-4-clorobencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-[2-(1-aminoetil)-4-clorobencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-(2-[(1R)-1-aminoetil]-4-clorobencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-{2-[(1S)-1-aminoetil]-4-clorobencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-{4-cloro-2-[1-(metilamino)etil]bencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-{4-cloro-2-[(etilamino)metil]bencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-[2-(aminometil)-4-clorobencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-{4-cloro-2-[(metilamino)metil]bencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-(2-{[(ciclobutilmetil)amino]metil}bencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-(2-[(ciclobutilamino)metil]bencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-(2-[(ciclopentilamino)metil]bencil[-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-(2-{[(2-metilpropil)amino]metil}bencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-(2-[(propan-2-ilamino)metil]bencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-[2-(aminometil)-4-(trifluorometil)bencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-{2-[(metilamino)metil]-4-(trifluorometil)bencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona; y

sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Cabe señalar que cualquiera de estos compuestos específicos puede ser excluido de cualquiera de las realizaciones mencionadas en este documento.

En una realización, se proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I), y los intermedios utilizados en la preparación de los mismos.

Otra realización es un producto que puede obtenerse por cualquiera de los procesos o ejemplos divulgados en este documento.

Adicionalmente, debido al hecho de que la configuración absoluta de los enantiómeros de los compuestos divulgados en este documento se determinó mediante un estudio de espectroscopia, en lugar de, por ejemplo, un estudio de rayos X (véase el Ejemplo de trabajo 3(b)), se debe entender que la designación R y S se revertirá en caso de que los resultados de dicho estudio espectroscópico por una razón u otra se demuestren incorrectos.

Uso médico y farmacéutico

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

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, la unión de la actividad de MPO con la enfermedad se ha implicado en enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, los compuestos divulgados están particularmente indicados para uso en el tratamiento de enfermedades de la arteria coronaria y afecciones o trastornos de insuficiencia cardíaca en mamíferos, que incluyen el hombre. Adicionalmente, los compuestos divulgados están particularmente indicados para uso en el tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC), el síndrome cardiorenal (CRS), la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y las afecciones o trastornos de la arritmia en mamíferos, que incluyen el hombre.

Las afecciones o trastornos que pueden mencionarse específicamente incluyen enfermedad de la arteria coronaria, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada.

Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo de, o de lo contrario se considera que tienen un mayor riesgo de contraer la enfermedad o afección en cuestión. Las personas en riesgo de desarrollar una enfermedad o afección en particular generalmente incluyen aquellas que tienen antecedentes familiares de la enfermedad o afección, o aquellas que han sido identificadas mediante pruebas genéticas o pruebas de cribado o identificadas mediante un patrón de biomarcadores específicos para ser particularmente susceptibles a desarrollar la enfermedad o afección.

Para las indicaciones terapéuticas mencionadas anteriormente, la dosificación 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 de entre 1 mg y 2000 mg por día.

Los compuestos de fórmula (I), y los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden utilizar solos o en forma de composiciones farmacéuticas apropiadas en las que el compuesto o derivado está mezclado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, otro aspecto 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 portador farmacéuticamente aceptable. La administración puede ser por, pero no se limita a ruta entérica (que incluye oral, sublingual o rectal), intranasal, inhalación, intravenosa, tópica u otras rutas 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, 2nd Ed. 2002. La composición farmacéutica preferiblemente comprende menos de 80% y más preferiblemente menos de 50% de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente del mismo.

En una realización se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I), para uso en terapia, especialmente en la prevención o tratamiento de enfermedades cardiovascular en un mamífero, particularmente un humano.

En una realización adicional se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I), para uso en terapia, especialmente en la prevención o tratamiento de una afección en la que la inhibición de MPO sería beneficiosa.

En todavía una realización adicional se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I), para uso en terapia, especialmente en la prevención o tratamiento de enfermedad de la arteria coronaria en un mamífero, particularmente un humano.

En todavía una realización adicional se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I), para uso en terapia, especialmente en la prevención o tratamiento de síndrome coronario agudo en un mamífero, particularmente un humano.

En todavía una realización adicional se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I), para uso en terapia, especialmente en la prevención o tratamiento de insuficiencia cardiaca en un mamífero, particularmente un humano.

En todavía una realización adicional se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I), para uso en terapia, especialmente en la prevención o tratamiento de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida en un mamífero, particularmente un humano.

En todavía una realización adicional se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I), para uso en terapia, especialmente en la prevención o tratamiento de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada en un mamífero, particularmente un humano.

En todavía una realización adicional se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I), para uso en terapia, especialmente en la prevención o tratamiento de CKD en un mamífero, particularmente un humano.

En todavía una realización adicional se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I), para uso en terapia, especialmente en la prevención o tratamiento de CRS en un mamífero, particularmente un humano.

En todavía una realización adicional se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I), para uso en terapia, especialmente en la prevención o tratamiento de NASH en un mamífero, particularmente un humano.

En todavía una realización adicional se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I), para uso en terapia, especialmente en la prevención o tratamiento de arritmia en un mamífero, particularmente un humano.

En una realización se proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I), y un diluyente, excipiente y/o portador inerte farmacéuticamente aceptable.

En una realización adicional se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I), en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia, especialmente en la prevención o tratamiento de una afección en la que la inhibición de MPO sería beneficiosa.

En todavía una realización adicional se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I), en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia, especialmente en la prevención o tratamiento de enfermedad de la arteria coronaria en un mamífero, particularmente un humano.

En todavía una realización adicional se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I), en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia, especialmente en la prevención o tratamiento de síndrome coronario agudo en un mamífero, particularmente un humano.

En todavía una realización adicional se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I), en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia, especialmente en la prevención o tratamiento de insuficiencia cardiaca en un mamífero, particularmente un humano.

En todavía una realización adicional se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I), en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia, especialmente en la prevención o tratamiento de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida en un mamífero, particularmente un humano.

En todavía una realización adicional se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I), en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia, especialmente en la prevención o tratamiento de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada en un mamífero, particularmente un humano.

En todavía una realización adicional se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I), en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia, especialmente en la prevención o tratamiento de CKD en un mamífero, particularmente un humano.

En todavía una realización adicional se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I), en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia, especialmente en la prevención o tratamiento de CRS en un mamífero, particularmente un humano.

En todavía una realización adicional se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I), en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia, especialmente en la prevención o tratamiento de NASH en un mamífero, particularmente un humano.

En todavía una realización adicional se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I), en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia, especialmente en la prevención o tratamiento de arritmia en un mamífero, particularmente un humano.

También se proporciona un proceso para la preparación de dicha composición farmacéutica que comprende mezclar los ingredientes.

En una realización, los niveles de urato en plasma se pueden utilizar como herramienta de estratificación y biomarcador farmacodinámico para el tratamiento con inhibidores de MPO.

Para contextualizar MPO en la fisiopatología de HFpEF, se cuantificó un conjunto de biomarcadores relacionados con MPO en plasma de pacientes con HFpEF, es decir, la cohorte KaRen (Eur. J. Heart Failure, 2009, 11, 198-204). La cohorte representa pacientes diagnosticados con HFpEF que fueron seguidos por eventos 18 meses después de la inclusión del estudio. Además de los datos de ECG y de ecocardiografía en el momento de la inclusión, el registro también incluye datos sobre medicamentos, historial médico y datos de química clínica. Además de los niveles de MPO y la actividad de los mismos, se cuantificaron los siguientes biomarcadores (justificación mecanicista/enlace entre paréntesis): calprotectina, lipocalina-2 (NGAL), sTNFR1 (compromiso de neutrófilos/monocitos), arginina (Arg), dimetil arginina asimétrica (ADMA) y simétrica (SDMA), endotelina-1 (salud vascular); urato y alantoína (catabolismo de la purina y tono oxidativo), TIMP-1, TIMP-4 y osteopontina (remodelación de tejidos).

Se realizó un análisis supervisado de componentes principales - proyección ortogonal a estructuras latentes mediante análisis de mínimos cuadrados parciales (OPLS) - para identificar y clasificar variables (n=256) que explican la gravedad sintomática de la enfermedad (puntaje de la NYHA (The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for the Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994: 253-256)). El conjunto de datos de registro de KaRen se fusionó con los datos de biomarcadores relacionados con MPO obtenidos del plasma extraído en el estudio de inclusión del paciente. Todos los datos fueron escalados a la unidad de varianza y media centrada. Adicionalmente, las variables con una relación media/máxima >10 se transformaron logarítmicamente para aumentar el apalancamiento igual de todas las variables. Esto generó una matriz de datos que consta de 257 variables en 86 pacientes que se sometió a análisis de componentes principales utilizando Simca 13 (Umetrics, Umea, Suecia). En el análisis OPLS, las variables (cargas) que contribuyen a la respuesta pronosticada, en este caso el puntaje de la NYHA, se pueden separar de las cargas que varían independientemente de la respuesta, por lo tanto, las variables ortogonales. Las variables informativas se pueden a su vez correlacionar positiva o negativamente con la respuesta. Cuanto mayor sea la magnitud del valor de carga (ya sea positivo o negativo), mejor será la correlación con la respuesta pronosticada. El modelo OPLS que pronosticaba el puntaje NYHA explicaba el 50% (R2Y=0.50) de la variación del puntaje NYHA, con un valor Q2 de 0.26 después de una validación cruzada completa de Jack Knife como se implementó en el software SIMCA.

Como lo indica la amplitud de los valores de carga que se muestran en la Figura 1, la mayoría de los biomarcadores relacionados con MPO fueron buenos predictores de la puntuación de la NYHA, argumentando que estos biomarcadores representan una participación activa en la fisiopatología y no solo actúan como espectadores (como lo haría han sido sugeridos por valores de carga cercanos a cero). Curiosamente, todos los biomarcadores, excepto osteopontina, Arg y ADMA, tuvieron un mejor desempeño que NT-proBNP al predecir el puntaje de la NYHA.

La agrupación conjunta de los biomarcadores relacionados con MPO con urato y su producto de oxidación alantoína (también corroborada por una correlación significativa entre urato y todos los biomarcadores individuales cuando se analiza de forma univariante, Tabla 1) sugiere que el urato puede ser, de hecho, un biomarcador para inflamación e hipoxia de tejido debido a una función vascular pobre.

Tabla 1

	act. de MPO	Calprotectina	Alantoína	masa de MPO	Arg/ADMA	Endotelina-1	TIMP -4	sTNFR -1	NGAL	OPN	TIMP-1	Urato
Actividad de MPO		0.11	0.013	0.046	0.18	0.00055	0.021	0.094	0.11	0.40	0.20	0.0308
Calprotectina			0.011	0.000045	0.0013	0.069	0.067	0.00011	0.00084	0.14	0.022	0.0252
Alantoína				0.00054	0.0019	0.000026	0.031	0.0011	0.0028	0.20	0.035	0.0043
masa de MPO					0.012	0.00070	0.15	0.090	0.10	0.11	0.036	0.0057
Arg/ADMA						0.000011	0.041	0.00056	0.014	0.089	0.00042	0.00092
Endotelina-1							0.0028	0.099	0.49	0.29	0.0000016	0.0027
TIMP-4								0.000073	0.00092	0.23	0.0011	0.00029
sTNFR-1									7.9E-31	0.00069	0.0000035	0.0013
Lipocalina-2										0.0011	0.0056	0.0013
OPN											0.033	0.049
TIMP-1												0.019

Postulamos que la hipoxia de tejido, cuyo grado estará determinado por el grado de inflamación y función vascular, tiene un impacto en la concentración de urato en plasma. La isquemia miocárdica produce una pérdida acelerada de ATP y una acumulación correspondiente de niveles de urato en corazones de ratas (Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2004, 286, H677-H684; J. Biol. Chem., 1995, 270, 18797-18803). Adicionalmente, el aumento de la producción miocárdica de urato contribuye a los niveles sistémicos de urato y se correlaciona con la clase NYHA en pacientes con insuficiencia cardíaca (Circ. J., 2006, 70, 1006-1011).

La mieloperoxidasa depositada en la pared vascular (J. Clin. Invest., 2001, 108, 1759-1770) ha demostrado conducir la disfunción vascular tanto en individuos saludables (Eur. Heart J., 2012, 33, 1625-1634) como en individuos enfermos (Circulation, 2004, 110, 1134-1139; Circulation, 2006, 113, 1871-1878). Por lo tanto, sugerimos que la inhibición de la mieloperoxidasa dará como resultado una mejor función vascular (como lo respaldan los datos de humanos con deficiencia de MPO, Eur. Heart J., 2012, 33, 1625-1634), que mejorará la perfusión del tejido y el

suministro de oxígeno y, por lo tanto, disminuirá la producción local y, por lo tanto, las concentraciones sistémicas de urato. Esta hipótesis también está respaldada por datos de ensayos clínicos que utilizan dos inhibidores de mieloperoxidasa distintos (AZD5904 (http://openinnovation.astrazeneca.com/what-we-offer/compound/azd5904/?_sm_au_=isH0QKlbJkWQtMf7) y AZD3241 (Nuclear Medicine and Biology, 2015, 42, 555-560), los cuales redujeron de forma dependiente de la dosis los niveles de urato en sujetos sanos (datos mostrados para AZD3241 en la Figura 2 (Identificador de ClinicalTrials.gov: NCT00914303).

Además de la función de las MPO en el mantenimiento de niveles elevados de urato debido a una pobre perfusión como se discutió anteriormente, también proponemos que la MPO per se puede generar urato al oxidar la xantina en concierto con la xantina oxidasa. Esto ocurre cuando la MPO activada encuentra xantina in vitro, y el aumento de la producción de urato puede ser inhibido de manera dependiente de la concentración en el Ejemplo 3 (Figura 3).

En una realización adicional, el nivel de urato en plasma se puede utilizar como una herramienta de estratificación y un biomarcador farmacodinámico para el tratamiento con inhibidor de MPO en combinación con otros biomarcadores o características clínicas para identificar pacientes con función vascular deficiente (y, por lo tanto, un alto tono inflamatorio según el análisis OPLS anterior).

En aún una realización adicional, se proporciona un método para identificar pacientes adecuados para el tratamiento con inhibidor de MPO que abarca la medición de los niveles de urato en plasma.

Los compuestos de fórmula (I) en este documento ejemplificados, cuando se prueban en un ensayo de unión de MPO, por ejemplo, la Prueba A descrita a continuación, preferiblemente con una IC_{50} menor que 50 μM. Los compuestos de fórmula (I) también muestran perfiles farmacológicos prometedores al separar los efectos deseados y no deseados in vivo.

Estas y otras realizaciones se describen en mayor detalle a continuación en el presente documento, en el que aspectos adicionales serán evidentes para un experto en la técnica al leer esta especificación.

Propiedades farmacológicas

Se considera que los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles en la prevención o el tratamiento de afecciones cardiovasculares, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de la arteria coronaria, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida y insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada en un mamífero, particularmente un humano.

Para evitar dudas, como se utiliza en el presente documento, el término "tratamiento" incluye tratamiento terapéutico y/o profiláctico.

Cuando un compuesto o sal descrito en este documento se administra como terapia para tratar un trastorno, una "cantidad terapéuticamente efectiva" es una cantidad suficiente para reducir o aliviar por completo los síntomas u otros efectos perjudiciales del trastorno, curar el trastorno, revertir, detener por completo o ralentizar el progreso del trastorno o reducir el riesgo de que el trastorno empeore.

Los compuestos descritos en el presente documento están así indicados tanto en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de estas afecciones.

Los compuestos descritos en el presente documento tienen la ventaja de que pueden ser más eficaces, menos tóxicos, más selectivos, más potentes, producir menos efectos secundarios, absorberse más fácilmente y/o tener un mejor perfil farmacocinético (por ejemplo, mayor biodisponibilidad oral y/o menor depuración), que los compuestos conocidos en la técnica anterior.

Terapia de combinación

Los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, también se pueden administrar junto con otros compuestos utilizados para el tratamiento de las afecciones anteriores.

En otra realización, hay una terapia de combinación en la que un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo ingrediente activo se administran de forma concurrente, secuencial o en mezcla, para el tratamiento de una o más de las afecciones enumeradas anteriormente. Dicha combinación se puede utilizar en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales.

Los compuestos descritos en este documento pueden ser útiles para tratar enfermedades cardiovasculares, metabólicas y renales en combinación con agentes que son

• terapias cardíacas,

• antihipertensivos,

• diuréticos,

• vasodilatadores periféricos,

• agentes modificadores de lípidos,

• antidiabético,

• antiinflamatorio, o

• anticoagulante.

Ejemplos de lo anterior incluyen, entre otros, glucósidos digitálicos, antiarrítmicos, antagonistas de los canales de calcio, inhibidores ACE, bloqueadores de los receptores de angiotensina (por ejemplo Valsartán), bloqueadores de los receptores de endotelina, β-bloqueadores , diuréticos tiazídicos, diuréticos de bucle, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como estatinas (por ejemplo Rosuvastatina), inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de la proteína de transferencia de colesteriléster (CETP), fármacos antidiabéticos tales como insulina y análogos, análogos de GLP-1, sulfonamidas, inhibidores 4 de dipeptidil peptidasa, tiazolidinedionas, inhibidores de SGLT-2 y fármacos antiinflamatorios tales como antagonistas de NSAID y CCR2, anticoagulantes tales como heparinas, inhibidores de trombina e inhibidores del factor Xa, inhibidores de la agregación plaquetaria, antagonistas de P2X7 e inhibidores de neprilisina (por ejemplo Sacubitril).

Cuando se utiliza en una terapia de combinación, se contempla que los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y los otros ingredientes activos se puedan administrar en una composición única, composiciones completamente separadas o una combinación de las mismas. También se contempla que los ingredientes activos se puedan administrar de forma concurrente, simultánea, secuencial o por separado. La(s) composición(es) particular(es) y la(s) frecuencia(s) de dosificación de la terapia de combinación dependerán de una variedad de factores, que incluyen, por ejemplo, la ruta de administración, la afección que se va a tratar, la especie del paciente, cualquier interacción potencial entre ingredientes activos cuando se combinan en una sola composición, cualquier interacción entre los ingredientes activos cuando se administran al paciente animal y varios otros factores conocidos por los médicos (en el contexto de pacientes humanos), veterinarios (en el contexto de pacientes no humanos), y otros expertos en la materia.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de fórmula (I) se administrarán normalmente por ruta oral, tópica, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o de otras formas inyectables, vía bucal, rectal, vaginal, transdérmica y/o nasal y/o por inhalación, en forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del trastorno y el paciente que se va a tratar y la ruta de administración, las composiciones se pueden administrar en dosis variables. 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, 2nd Ed. 2002.

Las dosis diarias adecuadas de los compuestos de fórmula (I) en el tratamiento terapéutico de humanos son aproximadamente 0.0001-100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 0.01-10 mg/kg de peso corporal.

Se prefieren las formulaciones orales, particularmente comprimidos o cápsulas que se pueden formular mediante métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica para proporcionar dosis del compuesto activo en el rango de 0.007 mg a 700 mg, por ejemplo 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg y 250 mg.

La dosis óptima y la frecuencia de administración dependerán de la afección particular que se va a tratar y su gravedad; la especie del paciente; la edad, el sexo, el tamaño y el peso, la dieta y el estado físico general del paciente en particular; relación cerebro/peso corporal; otro medicamento que el paciente pueda estar tomando; la ruta de administración; la formulación y varios otros factores conocidos por los médicos y otros expertos en la técnica.

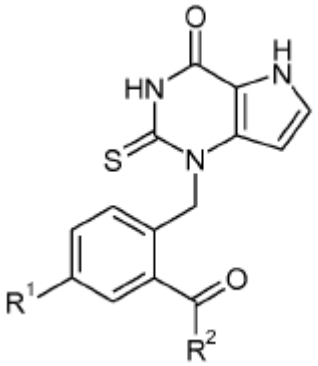
De acuerdo con un aspecto adicional, por lo tanto, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, en mezcla con un adyuvante, diluyente y/o portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (I) pueden estar presentes en la formulación farmacéutica en una concentración de 0.1 a 99.5%, tal como de 0.5 a 95%, en peso de la formulación total.

Preparación de los compuestos

En otro aspecto, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuyo proceso comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III):



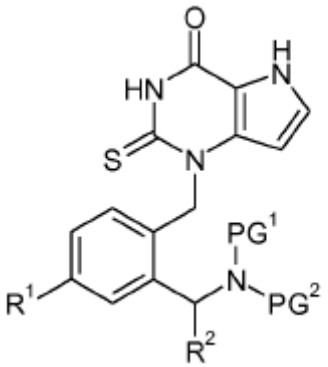
(II)

R^3-NH_2 (III)

en la que R^1, R^2 y R^3 son como se define en la fórmula (I) y las condiciones son tales que una alquilación reductora de los compuestos de la fórmula (III) forma un enlace N-C entre el átomo de nitrógeno de los compuestos de la fórmula (III) y el átomo de carbono del grupo aldehído, o grupo cetona, de los compuestos de la fórmula (II), y cuando sea necesario convertir el compuesto resultante de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente del mismo, y cuando se desea separar el compuesto resultante de la fórmula (I) en sus isómeros ópticos individuales; o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II), en la que R^1 y R^2 son como se define en la fórmula (I), con hidroxilamina o una sal del mismo con lo cual la oxima intermedia formada se trata con un agente de reducción y las condiciones son tales que se forma un enlace único entre el átomo de nitrógeno del compuesto de hidroxilamina y el átomo de carbono del grupo aldehído, o grupo cetona, de los compuestos de la fórmula (II) y de forma simultánea el grupo hidroxilo, que se une al átomo de nitrógeno, se reemplaza por un átomo de hidrógeno, y el derivado de amina primaria obtenido opcionalmente se convierte en un compuesto de amina secundaria con el fin de introducir el sustituyente R^3, que se define en la fórmula (I), mediante un proceso de alquilación reductora convencional utilizando un compuesto de aldehído o cetona apropiado y un agente de reducción, y cuando sea necesario convertir el compuesto resultante de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente de los mismos, y cuando se desea separar el compuesto resultante de la fórmula (I) en sus isómeros ópticos individuales; o

c) tratar un compuesto de la fórmula (IV) con un reactivo de desprotección:



(IV)

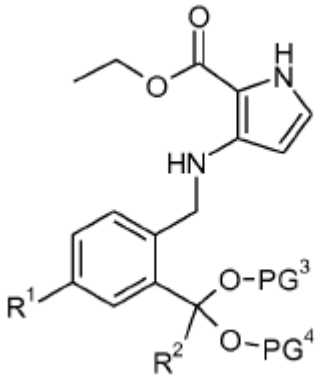
en el que R^1 y R^2 son como se define en la fórmula (I) y PG^1 y PG^2 son grupos de protección, que pueden que pueden ser iguales entre sí, y el derivado de amina primaria obtenido opcionalmente se convierte en un compuesto de amina secundaria con el fin de introducir el sustituyente R^3, que se define en la fórmula (I), por un proceso de alquilación reductora convencional utilizando un compuesto de aldehído o cetona apropiado y un agente de reducción, y cuando sea necesario convertir el compuesto resultante de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente de los mismos, y cuando se desea separar el compuesto resultante de la fórmula (I) en sus isómeros ópticos individuales.

Los compuestos de la fórmula (II) y (III) se hacen reaccionar entre si bajo condiciones de alquilación reductora. La reacción se realiza normalmente a una temperatura no extrema, por ejemplo 0 - 40°C, en un solvente sustancialmente inerte por ejemplo N-metilpirrolidona. La mezcla de reacción también se puede calentar por irradiación de microondas a una temperatura más alta, por ejemplo, por encima de 100°C. Agentes de reducción típicos incluyen borohidruros tales como cianoborohidruro de sodio. La reacción de reducción también se puede catalizar mediante metales mediante el uso de tal como, por ejemplo, tetraisopropoxititanio.

Los compuestos de la fórmula (II) y el compuesto de hidroxilamina se hacen reaccionar entre si bajo condiciones de formación de oxima seguida por reducción. La reacción se realiza normalmente a una temperatura no extrema, por ejemplo 20 - 70°C, en un solvente sustancialmente inerte por ejemplo HOAc. Agentes de reducción típicos incluyen metales tales como zinc.

Los compuestos de la fórmula (IV) se hacen reaccionar con un reactivo de desprotección bajo condiciones ambientales para eliminar grupos de protección. Normalmente, los grupos de protección son dos grupos tert-butiloxicarbonilo y agentes de desprotección típicos incluyen ácidos tales como cloruro de hidrógeno. La reacción se realiza normalmente a una temperatura de aproximadamente 30-50°C, en un solvente orgánico, por ejemplo, MeOH.

Se pueden preparar os compuestos de la fórmula (II), por ejemplo, al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (V) con isotiocianato de benzoilo:

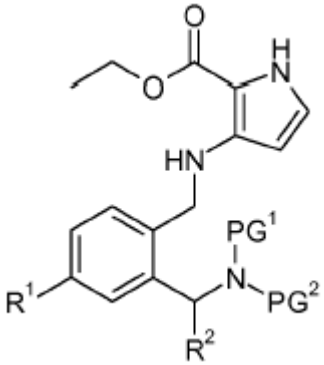


(V)

en el que R^1 y R^2 son como se define en la fórmula (I) y PG^3 y PG^4 son grupos de protección, que pueden ser o no ser iguales entre sí, y, que pueden estar o no estar conectados entre sí para formar un anillo. Las condiciones de reacción son tales que se forma un anillo de 2-tiopirimidinona de 6 miembros, y finalmente el intermedio resultante se trata con un reactivo de desprotección con el fin de eliminar los grupos de protección PG^3 y PG^4 para dar un compuesto de la fórmula (II).

Los compuestos de la fórmula (III) están comercialmente disponibles, se conocen en la técnica o se pueden preparar de formas comerciales conocidas por el experto en la técnica.

Los compuestos de la fórmula (IV) se pueden preparar, por ejemplo, al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) con isotiocianato de benzoilo:

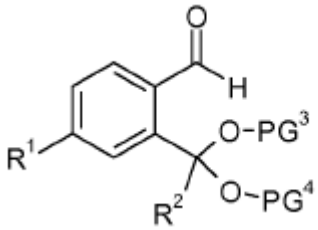


(VI)

en el que R^1 y R^2 son como se define en la fórmula (I) y PG^1 y PG^2 son como se define en la fórmula (IV) y las condiciones de reacción son tales que se forma un anillo de 2-tiopirimidinona de seis miembros para dar un compuesto de la fórmula (IV).

En las reacciones de ciclación como se establece en este documento un compuesto de la fórmula (V), o un compuesto de la fórmula (VI), y el isotiocianato de benzoilo se agregan lentamente entre sí en un solvente orgánico adecuado, tal como MeOH, y se agita hasta que se completa la reacción, normalmente a temperatura ambiente durante entre 5 min a 4 h, y si es necesario, durante la noche. Normalmente una base, tal como Cs_2CO_3, luego se agrega y la mezcla se puede agitar a una temperatura elevada durante un tiempo prolongado tal como, por ejemplo, a 60°C durante 3-4 h. Después que se completa la reacción, la mezcla usualmente se trata con un ácido, tal como HOAc, para dar el compuesto requerido de la fórmula (II) o de la fórmula (IV).

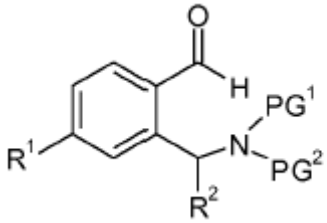
Los compuestos de la fórmula (V) se pueden preparar, por ejemplo, al hacer reaccionar 3-amino-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo con un compuesto de la fórmula (VII):



(VII)

en la que R^1 y R^2 son como se define en la fórmula (I) y PG^3 y PG^4 son como se define en la fórmula (V) y las condiciones de reacción son condiciones de alquilación reductora convencional. Usualmente, el compuesto amina, como una sal de clorhidrato, se trata con N,N-diisopropiletilamina y HOAc en un solvente orgánico por ejemplo etanol, y luego se agrega el compuesto aldehído de la fórmula (VII). Después de que la mezcla se ha agitado durante algún tiempo, por ejemplo, a temperatura ambiente durante 1 h, el agente de reducción, tal como cianoborohidruro de sodio, se agrega y la mezcla resultante se agita hasta que se completa la reacción, por ejemplo a temperatura ambiente durante 1-20 h, para dar el compuesto de la fórmula (V).

Se pueden preparar los compuestos de la fórmula (VI), por ejemplo, al hacer reaccionar bajo condiciones de alquilación reductora 3-amino-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo con un compuesto de la fórmula (VIII):

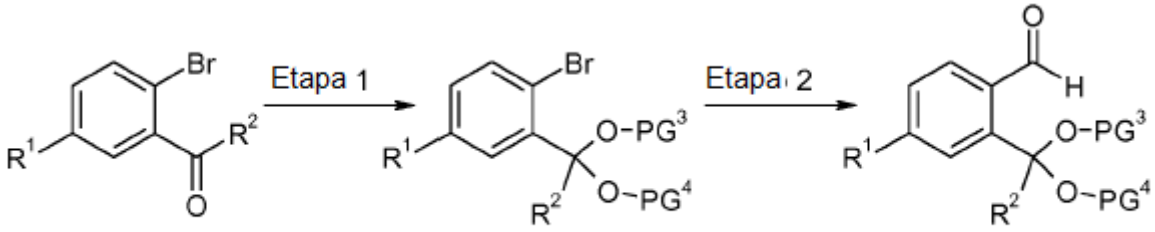


(VIII)

en la que R^1 y R^2 son como se define en la fórmula (I) y PG^1 y PG^2 son como se define en la fórmula (IV). Usualmente, el compuesto amina se introduce como una sal de clorhidrato, que luego se trata con un exceso de N,N-diisopropiletilamina antes de que se agregue el compuesto aldehído. Preferiblemente, el agente de reducción, tal como cianoborohidruro de sodio, se agrega después de que se ha agitado la mezcla del compuesto y el compuesto aldehído a temperatura ambiente durante un tiempo prolongado tal como por ejemplo durante 18 h. La reacción normalmente se lleva a cabo en un alcohol como solvente, tal como MeOH o etanol, a temperatura ambiente y en la presencia de HOAc.

Los compuestos de la fórmula (VII) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 1 adelante mediante métodos análogos a aquellos descritos en los ejemplos.

Esquema 1



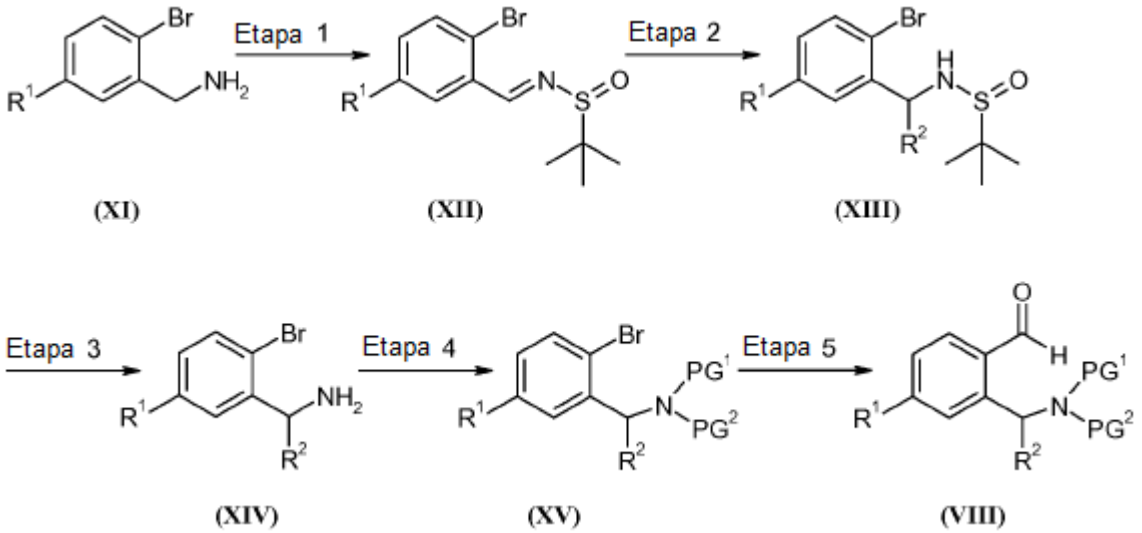
(IX) (X) (VII)

Etapa 1: Un compuesto de acuerdo con la fórmula (X), en la que R^1, R^2, PG^3 y PG^4 son como se definieron previamente, se puede obtener al hacer reaccionar un compuesto con la fórmula (IX) en la que R^1 y R^2 son como se definieron previamente con un alcohol apropiado o diol, tal como por ejemplo etano-1,2-diol en la presencia de un ácido, tal como por ejemplo ácido 4-metilbencenosulfónico, en un solvente apropiado, tal como por ejemplo tolueno. Los compuestos de la fórmula (IX), en los que R^1 y R^2 son como se definieron previamente, se conocen en la técnica o se pueden preparar en una forma convencional conocida por el químico experto.

Etapa 2: Un compuesto de acuerdo con la fórmula (VII), en el que R^1, R^2, PG^3 y PG^4 son como se definieron previamente, se puede obtener al tratar un compuesto con la fórmula (X) en el que R^1, R^2, PG^3 y PG^4 son como se definieron previamente, con una base fuerte, tal como por ejemplo butillitio en un solvente inerte, tal como por ejemplo THF, y luego tratar la mezcla resultante con DMF. La reacción preferiblemente se lleva a cabo a una baja temperatura tal como por ejemplo a -78°C.

Los compuestos de la fórmula (VIII) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 2 adelante y mediante métodos análogos a aquellos descritos en los ejemplos.

Esquema 2



Etapa 1: Un compuesto de acuerdo con la fórmula (XII) se puede obtener al hacer reaccionar un compuesto con la fórmula (XI), en la que R^1 es como se definió previamente, con uno de los enantiómeros de 2-metilpropano-2-sulfinamida en la presencia de una base, tal como por ejemplo carbonato de cesio en un solvente orgánico, tal como por ejemplo diclorometano. Se conocen o se pueden preparar los compuestos de la fórmula (XI), en una forma convencional conocida por el químico experto.

Etapa 2: Un compuesto de acuerdo con la fórmula (XIII), en la que R^1 y R^2 son como se definieron previamente, se puede obtener al hacer reaccionar un compuesto con la fórmula (XII) con un reactivo de Grignard, tal como por ejemplo R^2MgBr, en el que R^2 es como se definió previamente, en un solvente inerte, tal como por ejemplo diclorometano, y opcionalmente separar el intermedio obtenido en sus diastereómeros mediante métodos convencionales, tales como por ejemplo mediante cromatografía en gel de sílice.

Etapa 3: Un compuesto de acuerdo con la fórmula (XIV), en el que R^1 y R^2 son como se definieron previamente, se puede obtener al tratar un compuesto con la fórmula (XIII) con un reactivo de desprotección, tal como por ejemplo cloruro de hidrógeno en un solvente orgánico, tal como por ejemplo MeOH. Normalmente, el ácido se agrega mientras que se enfría y luego la solución resultante se agita hasta que se completa la reacción por ejemplo a temperatura ambiente durante 1-3 h.

Etapa 4: Un compuesto de acuerdo con la fórmula (XV), en el que R^1, R^2, PG^1 y PG^2 son como se definieron previamente, se puede obtener al tratar un compuesto con la fórmula (XIV) con reactivos apropiados para introducir de forma secuencial los grupos de protección adecuados PG^1 y PG^2. Normalmente, el compuesto amina se trata sucesivamente con dos porciones de dicarbonato de ditert-butilo en la presencia de N,N-dimetilpiridin-4-amina. La reacción se realiza normalmente en un solvente orgánico, tal como por ejemplo diclorometano o 2-metiltetrahidrofurano, a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 80°C.

Etapa 5: Un compuesto de acuerdo con la fórmula (VIII), en la que R^1, R^2, PG^1 y PG^2 son como se definieron previamente, se puede obtener al tratar un compuesto con la fórmula (XV) con gas de síntesis en la presencia de un catalizador, que tal como por ejemplo puede ser una mezcla de diacetoxipaladio, di((3S,5S,7S)-adamantan-1-il)(butil)-fosfina y tetrametiletilenodiamina, en un solvente orgánico, tal como por ejemplo tolueno. Normalmente, la reacción se realiza en aproximadamente 5 bar y a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 21 h. Alternativamente, un compuesto con la fórmula (XV) se trata con monóxido de carbono en la presencia de diclorobis (p-dimetilamino fenilditbutilfosfina) paladio (II), trietilsilano y una base, tal como por ejemplo N,N-diisopropiletilamina. Esa reacción se realiza normalmente en DMSO como un solvente y usualmente se lleva a cabo a una temperatura elevada y a una presión elevada durante un tiempo prolongado, tal como por ejemplo a una temperatura de, o por encima de, 90°C, a una presión de aproximadamente 4-5 bar y durante 24 h.

La protección y desprotección de los grupos funcionales se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (2006) y Protecting Groups, 3rd Ed, P.J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (2005).

Una realización adicional abarca sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I).

Una sal de un compuesto de fórmula (I) puede ser ventajosa debido a una o más de sus propiedades químicas o físicas, tales como estabilidad en diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en H_2O, aceite u otro solvente. En algunos casos, se puede utilizar una sal para ayudar en el aislamiento o purificación del compuesto. En algunas realizaciones (particularmente cuando la sal está destinada a la administración a un animal, por ejemplo, un humano, o es un reactivo para uso en la fabricación de un compuesto o sal destinada a la administración a un animal), la sal es farmacéuticamente aceptable.

El término "farmacéuticamente aceptable" se utiliza para caracterizar una fracción (por ejemplo, una sal, forma de dosificación o excipiente) como apropiado para uso de acuerdo con un criterio médico sólido. En general, una fracción farmacéuticamente aceptable tiene uno o más beneficios que superan cualquier efecto nocivo que pueda tener la fracción. Los efectos nocivos pueden incluir, por ejemplo, toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y otros problemas y complicaciones

Cuando el compuesto es suficientemente básico, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos.

Para revisiones sobre sales adecuadas, ver Berge et ah, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19 o Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, selection and use, P.H. Stahl, P.G. Vermuth, IUPAC, Wiley-VCH, 2002.

Cuando un coformador de ácido es un sólido a temperatura ambiente y no hay o solo hay transferencia parcial de protones entre el compuesto de fórmula (I) y dicho coformador ácido, puede resultar un cocristal del coformador y el compuesto de fórmula (I) en lugar de una sal. Todas estas formas de cocristales del compuesto de fórmula (I) se abarcan en este documento.

También se debe entender que ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma solvatada, por ejemplo, hidratos, que incluyen solvatos de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).

En una realización adicional, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Ciertos compuestos de fórmula (I) también pueden contener enlaces (por ejemplo, enlaces carbono-carbono, enlaces carbono-nitrógeno tales como enlaces amida) en los que la rotación de enlaces está restringida respecto a ese enlace particular, por ejemplo, la restricción resultante de la presencia de un enlace de anillo o doble enlace. Los estereoisómeros se pueden separar utilizando técnicas convencionales, por ejemplo, la cromatografía o cristalización fraccionada, o los estereoisómeros se pueden hacer por síntesis estereoselectiva.

En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I) abarcan cualquier derivado marcado isotópicamente (o "radiomarcado") de un compuesto de fórmula (I). Dicho derivado es un derivado de un compuesto de fórmula (I) en el que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra normalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar incluyen ^2H (también escrito como "D" para el deuterio).

En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar en forma de un profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para dar un compuesto de fórmula (I).

Se conocen diversas formas de profármacos en la técnica. Para ejemplos de derivados de profármacos, ver: Nature Reviews Drug Discovery 2008, 7, 255 y las referencias citadas allí.

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

Actividad farmacológica

Los métodos para la determinación de la actividad inhibidora de MPO se divulgan en el documento WO 02/090575. La actividad farmacológica de los compuestos divulgados en este documento se probó en el siguiente cribado (Prueba A) en la que los compuestos se probaron en presencia de ascorbato, que reacciona con ácido hipocloroso derivado de MPO (HOCl) para formar deshidro-ascorbato. La pérdida de ascorbato se sigue al medir la absorbancia a 260 nm.

Tampón de ensayo: 100 μM de ácido pentaacético de dietil triamina (DTPA) en un tampón que consiste en Na_2HPO_4/NaH_2PO_4 10 mM, KCl 3 mM en NaCl 140 mM, pH 7.4.

Solución enzimática: MPO purificada a partir de la estirpe celular humana HL60, y L-ascorbato 1.38 nM (concentración final 0.7 nM), 100 μM (concentración final 50 μM) en tampón de ensayo

Solución de sustrato: H_2O_2, 98 μM (concentración final 49 μM). Cuarenta μL de la solución enzimática se agregaron a 0.6 μL del compuesto diluido en serie en DMSO. La absorbancia se midió a 260 nm para obtener un valor blanco del compuesto. Después de 10 minutos adicionales, se agregaron 40 μL de la solución de sustrato y se registró la absorbancia a 260 nm entre 4 y 40 minutos para obtener lecturas cinéticas de la actividad enzimática. Los valores de

IC_{50} de los compuestos probados se obtuvieron utilizando registros de absorbancia a 260 nm 20 minutos después de la adición del sustrato y se calcularon utilizando procedimientos estándar.

Para detectar la actividad inhibidora de la peroxidasa tiroidea (TPO), se cuantificó la producción de ácido hipoyodoso (HOI). Se detectó HOI al hacerlo reaccionar con metionina, que se convierte en deshidro-metionina, que a su vez se detecta al reaccionar con yoduro en exceso a pH ácido. La reacción convierte I^- en I_3^- que tiene absorbancia a 353 nm. En resumen, se agregaron 0.6 µL del compuesto diluido en serie en DMSO a 25 µL de TPO humana recombinante expresada en baculovirus 50 nM (obtenida de RSR Ltd, Cardiff, Reino Unido) en tampón de ensayo (Na_2HPO_4/NaH_2PO_4 100 mM, pH 7.4), después de lo cual se leyó absorbancia a 353 nm para obtener un valor blanco. La reacción enzimática se inició mediante la adición de 25 µL de una mezcla que consiste en metionina 2 mM, NaI 20 µM y H_2O_2 100 µM en tampón de ensayo, y se detuvo mediante la adición de 10 µL de catalasa, 0.25 mg/mL. Después de 5 minutos adicionales, se agregaron 25 µL de ácido sulfúrico 600 mM seguido de 25 µL de KI 100 mM, y se leyó la absorbancia a 353 nm 5 minutos después de esta adición. Los valores de IC_{50} de los compuestos probados se obtuvieron utilizando procedimientos estándar.

En general, los compuestos divulgados en este documento, que se probaron, tenían una selectividad sorprendentemente alta para la enzima MPO sobre la enzima TPO dentro del rango de 220-1600 para la relación IC_{50} (TPO)/IC_{50} (MPO). La mayoría de los compuestos (80%) demostraron una relación correspondiente de los valores de IC_{50} de dichas enzimas que era superior a 500. Por otro lado, los compuestos de la técnica anterior de acuerdo con el documento WO 2006/062465, que se probaron, demostraron una relación correspondiente dentro del rango de 1 a 92 y la mayoría de esos compuestos (92%) tenían una relación que era inferior a 50. De acuerdo con lo anterior, los compuestos divulgados en el presente documento mostraron aproximadamente una selectividad de MPO/TPO diez veces mayor en comparación con la selectividad de los compuestos de la técnica anterior de acuerdo con el documento WO 2006/062465.

Los valores de IC_{50} (MPO y TPO) para los compuestos del Ejemplo se exponen en la Tabla 2 a continuación. También, la relación TPO a MPO, que demuestra la selectividad para MPO sobre TPO, para cada compuesto del Ejemplo, se da en la Tabla 2.

Tabla 2

Ej. No.	Inhibición de MPO IC_{50}(µM)	Inhibición de TPO IC_{50} µM)	IC_{50} (TPO)/IC_{50} (MPO)
1	0.0086	4.4	512
2	0.007	8.8	1257
3	0.007	4.3	614
4b	0.042	68	1620
5	0.019	8.9	468
6	0.022	10	455
7	0.015	11	710
8	0.013	13	952
9	0.029	16	552
10	0.01	11	1100
11	0.014	19	1357
12	0.054	46	852
13	0.024	38	1609
14	0.04	28	697
15	0.049	11	224

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos son ejemplos no limitantes.

Las siguientes abreviaturas se emplean en este documento:

APCI	ionización química de presión atmosférica
ac	acuoso
CS_2CO_3	carbonato de cesio
CH_2Cl	Diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	N,N-dimetilpiridin-4-amina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
Et_2O	éter de dietilo
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
FA	Ácido fórmico
H	hora(s)
HOAc	Ácido acético
HPLC	Cromatografía líquida de alto desempeño
HCl	Cloruro de hidrógeno
$KHSO_4$	Hidrógeno sulfato de potasio
K_2CO_3	carbonato de potasio
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
$MgSO_4$	sulfato de magnesio
Min	Minutos
MS	Espectro de masas
Na_2SO_4	sulfato de sodio
$NaHCO_3$	Bicarbonato de sodio
NMP	N-metilpirrolidona
NH_3	Amoniaco
NH_4OAc	acetato de amonio
RMN	resonancia magnética nuclear
r.t.	temperatura ambiente
Sat.	Saturado
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMEDA	tetrametiletilendiamina

Se utilizaron los siguientes procedimientos experimentales generales:

(i) Los separadores de fase utilizados en el experimento son columnas de separador de fase ISOLUTE®.

(ii) La cromatografía instantánea en fase recta se realizó utilizando el sistema de purificación SP1™ de Biotage™ utilizando cartuchos de sílice de fase normal FLASH+™ (40M, 25M o 12M) o SNAPTM KP-Sil (340, 100, 50 o 10).

(iii) La purificación por HPLC preparativa de fase inversa se realizó utilizando una columna Kromasil® prep C8 10 µM 250x50 mm normalmente utilizando un gradiente de MeCN en agua/MeCN/HOAc 95/5/0.2 como fase móvil, o

una columna SunFire™ Prep C18 5 µM OBD 19x150 mm utilizando un gradiente de MeCN en agua/MeCN/FA 95/5/0.2 como fase móvil, o utilizando un gradiente de MeCN en agua/MeCN/NH_4OAC 0.1 M como fase móvil.

(iv) Las mediciones de ^1H RMN se realizaron en espectrómetros Varian INOVA 400, 500 y 600 o en espectrómetros Bruker Avance 400, 500 y 600 que funcionan a frecuencias de ^1H de 400, 500 y 600 MHz, respectivamente. Los experimentos se registraron normalmente a 25°C.

(v) En general, todos los solventes utilizados fueron de grado analítico y los solventes anhidros disponibles comercialmente se utilizaron habitualmente para las reacciones.

El análisis de difracción de rayos X se realizó de acuerdo con métodos estándar, que se pueden encontrar en, por ejemplo, Kitaigorodsky, A.I. (1973), Molecular Crystals and Molecules, Academic Press, New York; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, Londres; or Klug, H.P. & Alexander, L.E. (1974), X-ray Diffraction Procedures, John Wiley & Sons, New York.

Los datos de difracción de rayos X en polvo se midieron con corindón como referencia interna. El patrón de difracción de rayos X en polvo (denominado en este documento XRPD) se determinó al montar una muestra en un soporte de fondo cero, un solo cristal de silicio y extendiendo la muestra en una capa delgada.

La difracción de rayos X en polvo se registró con un Theta-Theta PANalytical X'Pert PRO (longitud de onda de rayos X 1.5418 Å de radiación de Cu filtrada con níquel, voltaje 45 kV, emisión de filamento 40 mA). Se utilizaron divergencias variables automáticas y ranuras de dispersión y las muestras se rotaron durante la medición. Las muestras se escanearon de 2 a 50° 2-theta utilizando un ancho de paso de 0.013° y un tiempo de recuento de 44.37 s, junto con un detector PIXCEL (longitud activa 3.35° 2-theta).

El patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se obtuvo en geometría Bragg-Brentano.

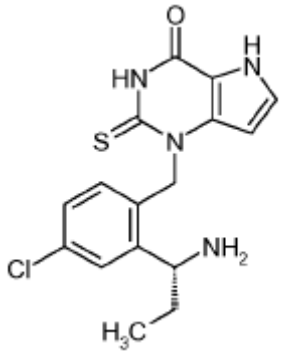
Se sabe que se puede obtener un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno o más errores de medición dependiendo de las condiciones de medición, tales como el equipo o la máquina utilizada (Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures). Los expertos en la técnica de difracción de rayos X en polvo se darán cuenta de que la intensidad relativa de los picos se puede ver afectada, por ejemplo, por granos de más de 30 micras de tamaño y relaciones de aspecto no unitarias que pueden afectar el análisis de las muestras. Adicionalmente, se debe entender que las intensidades pueden fluctuar dependiendo de las condiciones experimentales y la preparación de la muestra (por ejemplo, orientación preferida). Las siguientes definiciones se han utilizado para la intensidad relativa (%): 25-100%, versus (muy fuerte); 10-25%, s (fuerte); 3-10%>, m (medio); 1-3%, w (débil).

El experto también se dará cuenta de que la posición de los reflejos se puede ver afectada por la altura precisa a la que se encuentra la muestra en el difractómetro y la calibración a cero del difractómetro. La planaridad de la superficie de la muestra también puede tener un pequeño efecto. Por lo tanto, los datos del patrón de difracción presentados no se deben tomar como valores absolutos. En general, un error de medición de un ángulo de difracción en un difractograma de polvo de rayos X puede ser aproximadamente más o menos 0.2° 2-theta, y tal grado de error de medición se debe tener en cuenta al considerar los datos de difracción de polvo de rayos X.

Los nombres químicos de IUPAC son generados por el software ACD/Labs 2012 provisto por Advanced Chemistry Development, Inc. Toronto, Ontario, Canadá M5C 1B5.

Ejemplo 1

1-{(2-[(1R)-1-Aminopropil]-4-clorobencil}-2-tioxo-1.2.3.5-tetrahidro-4H-pirrolo[3.2-d]pirimidin-4-ona



(a) [(1R)-1-(2-bromo-5-clorofenil)propil]carbamato de tert-Butilo

A una solución de clorhidrato de (R)-1-(2-bromo-5-clorofenil)propan-1-amina (obtenida de manera similar al intermedio (R)-1-(2-bromo-5-clorofenil)etanamina se obtuvo en el Ejemplo 3(c) pero utilizando bromuro de etilmagnesio en lugar de bromuro de metilmagnesio) (0.97 g, 3.40 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se agregó TEA (1.42 mL, 10.21 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (0.82 g, 3.74 mmol). La mezcla se agitó a r.t. durante la noche y luego se lavó con una solución acuosa de $KHSO_4$. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (20 mL) y las soluciones orgánicas combinadas se concentraron en vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de heptano y EtOAc (gradiente, 0 a 15% de EtOAc) como eluyente, obteniendo 1.42 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título como un sólido blanco. MS (APCI+) m/z 349 $[M+H]^+$.

(b) [1R)-1-(2-bromo-5-clorofenil)propil]imidodicarbonato de di-tert-butilo

A una solución de [(1R)-1-(2-bromo-5-clorofenil)propil]carbamato de tert-butilo (1.19 g, 3.40 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (32 mL) se agregaron dicarbonato de di-tert-butilo (1.49 g, 6.81 mmol) y DMAP (0.83 g, 6.81 mmol). La mezcla se agitó a 50°C y luego se agregaron dicarbonato de di-tert-butilo (0.75 g, 3.40 mmol) y otra porción de DMAP (0.42 g, 3.40 mmol). Después de otras 4 h de agitación a 50°C, aún se agregó otra porción de dicarbonato de di-tert-butilo (0.37 g, 1.70 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante la noche. Más de dicarbonato de di-tert-butilo (0.75 g, 3.40 mmol) y DMAP (0.42 g, 3.40 mmol) se agregaron y se continuó la agitación durante 30 min. La mezcla se lavó con una solución acuosa de $KHSO_4$ (1 M), se secó a través de un separador de fase y luego se evaporó. El producto crudo se purificó sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla que comprende heptano y EtOAc como eluyente (gradiente, 0 a 12% de EtOAc). Se obtuvo 1.10 g (72%) del compuesto del título como aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.93 (t, 3H), 1.37 (d, 18H), 1.8 - 2.19 (m, 2H), 5.17 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.65 (d, 1H).

(c) [(1R)-1-(5-cloro-2-formilfenil)propil]imidodicarbonato de di-tert-butilo

Una mezcla de [(1R)-1-(2-bromo-5-clorofenil)propil]-imidodicarbonato de di-tert-butilo (1.05 g, 2.34 mmol), diacetoxipaladio (0.053 g, 0.23 mmol), di((3S,5S,7S)-adamantan-1-il)(butil)fosfina (0.26 g, 0.70 mmol) y TMEDA (0.26 mL, 1.75 mmol) se disolvió en tolueno (4 mL) y la solución resultante se selló en un autoclave. La autoclave se llenó con gas de síntesis (monóxido de carbono/hidrógeno, 1:1) a 5 bar y luego se calentó en un baño de aceite durante 21 h a 100°C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de heptano y EtOAc como eluyente (0 a 18% de EtOAc) para producir 0.53 g (57%) del compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.95 (t, 3H), 1.35 (s, 18H), 1.85 - 2.02 (m, 1H), 2.03 - 2.19 (m, 1H), 5.90 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 10.22 (s, 1H).

(d) 3-[(2-{(1R)-1-[bis(tert-butoxicarbonil)amino]propil}-4-clorobencil)amino]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

A una mezcla de clorhidrato de 3-amino-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo h (0.29 g, 1.53 mmol) y EtOH (99.5%, 4 mL) se agregaron DIPEA (0.46 mL, 2.66 mmol) y [(1R)-1-(5-cloro-2-formilfenil)propil]-imidodicarbonato de di-tert-butilo (0.53 g, 1.33 mmol) disuelto en EtOH (99.5%, 2.5 mL). La mezcla se agitó a r.t. durante la noche. Se agregó HOAc (0.23 mL, 4.00 mmol) y la mezcla se agitó a r.t. durante 2.5 h después de lo cual se agregó cianotrihidroborato de sodio (0.088 g, 1.40 mmol) en forma de porciones durante un periodo de 3 min. La mezcla de reacción luego se agitó a r.t. durante 45 min y luego se diluyó con agua. Después de extraer dos veces con EtOAc, las soluciones orgánicas se combinaron y luego se lavaron dos veces con una solución acuosa de ácido cítrico (0.5 M), dos veces con una solución acuosa de bicarbonato y finalmente con solución salina (medio saturado). La solución se secó sobre $MgSO_4$ y el solvente se eliminó mediante evaporación para dar 0.68 g (95%) del compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.91 (t, 3H), 1.27 (t, 3H), 1.32 (s, 18H), 1.98 - 2.05 (m, 1H), 2.09 - 2.23 (m, 1H), 4.16 - 4.28 (m, 3H), 4.41 (dd, 1H), 5.26 - 5.33 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.82 (bs, 1H), 6.68 (t, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 10.77 (s, 1H).

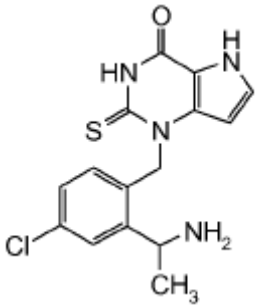
(e) [(1R)-1-{5-cloro-2-[(4-oxo-2-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-1-il)metil]fenil}propil]imidodicarbonato de Di-tert-butilo

Se agregó Isotiocianato de benzoilo (0.20 mL, 1.51 mmol) en forma de gotas a una solución de 3-[(2-{(1R)-1-[bis(tert-butoxicarbonil)amino]propil}-4-clorobencil)amino]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.68 g, 1.26 mmol) en MeOH (4 mL). La mezcla se agitó a r.t. durante 3 h y luego se agregó Cs_2CO_3 (0.86 g, 2.64 mmol). La mezcla se calentó a 65°C durante 2 h y luego se enfrió a 10°C. Se agregó lentamente HOAc (0.32 mL, 5.67 mmol) seguido por una adición lenta de agua (8 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc y la solución orgánica se secó (Na_2SO_4). El solvente se eliminó mediante evaporación y se obtuvo 0.94 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título.

A la mezcla cruda de [(1R)-1-{5-cloro-2-[(4-oxo-2-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-1-il)metil]fenil}propil]imidodicarbonato de di-tert-butilo (0.69 g, 1.26 mmol) se agregó HCl (1.25 M en MeOH, 7.05 mL, 8.81 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 1 h y luego se enfrió a 10°C. Se agregó lentamente agua (2 mL) y luego una solución acuosa de NH_3 (25%, 0.63 mL, 8.81 mmol) para ajustar el pH a 9.2. El precipitado formado se recolectó mediante filtración y se lavó con una mezcla de agua y MeOH (2:1, 2 mL). Se obtuvo 0.15 g (34.6%) del compuesto del título con un exceso enantiomérico de 98.8%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.91 (t, 3H), 1.52 - 1.72 (m, 2H), 4.08 (t, 1H), 5.73 (dd, 2H), 6.03 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.58 (d, 1H). [α]D 20 = +37.2° (c=0.5, EtOH). MS (APCI+) m/z 349 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2

1-[2-(1-Aminoetil)-4-clorobencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona



(a) 2-(2-Bromo-5-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano

1-(2-Bromo-5-clorofenil)etanona (8.29 g, 35.50 mmol) se disolvió en tolueno (180 mL) en un matraz de fondo redondo equipado con una trampa Dean-Stark. Se agregaron Etano-1,2-diol (5.96 mL, 106.51 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0.67 g, 3.91 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3.5 h. La mezcla de reacción se enfrío a r.t., se agregó una solución acuosa de K_2CO_3 (1 M) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con tolueno y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y con solución salina. La solución se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida para dar 9.29 g (94%) del compuesto del título. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.80 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.66 (m, 1H).

(b) 4-Cloro-2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)benzaldehído

Bajo atmósfera de nitrógeno y a -78°C, se agregó butillitio (2.5 M en hexano, 14.73 mL, 36.82 mmol) en forma de gotas a una solución de 2-(2-bromo-5-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano (9.29 g, 33.47 mmol) en THF (100 mL) durante 30 min y la solución resultante se agitó a -78°C durante 30 min. Se agregó DMF (3.87 mL, 50.21 mmol) en forma de gotas a -78°C. Después de que de completó la adición, la reacción se dejó calentar a r.t. y se continuó la agitación durante 10 min. La mezcla de reacción se detuvo con una solución acuosa de NH_4Cl (sat.) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron ($MgSO_4$) y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, elución con un gradiente de EtOAc y heptano 10% a 20%) para dar 5.95 (78%) del compuesto del título como aceite incoloro transparente. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.68 (s, 3H), 3.64 - 3.66 (m, 2H), 3.94 - 3.97 (m, 2H), 7.24 - 7.28 (m, 1H), 7.52 - 7.54 (m, 1H), 7.74 - 7.77 (m, 1H), 10.52 - 10.53 (m, 1H).

(c) 3-{[4H-cloro-2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)bencil]amino}-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Clorhidrato de 3-amino-1H pirrol-2-carboxilato de etilo (3.65 g, 19.17 mmol) se disolvió en EtOH (99.5%, 100 mL) y a la solución se agregaron DIPEA (3.34 mL, 19.17 mmol) seguido por HOAc (1.99 mL, 34.85 mmol). La mezcla de reacción se enfrío a 10°C y luego se agregó 4-cloro-2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)benzaldehído (3.95 g, 17.43 mmol) disuelto en EtOH (99.5%, 10 mL). La mezcla de reacción se le permitió alcanzar r.t. durante 1 h. Se agregó cianotrihidroborato de sodio (1.31 g, 20.91 mmol) y la mezcla se agitó a r.t. durante 18 h. La mezcla de reacción se detuvo con agua (50 mL) y el pH se ajustó a ~11 con NaOH. La mezcla se extrajo trice con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía flash (isocrática, heptano/EtOAc, 90/10) para dar 4.61 g (72%) del compuesto del título como una goma incolora. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.3 - 1.37 (m, 3H), 1.71 (s,

3H), 3.79 - 3.85 (m, 2H), 4.05 - 4.1 (m, 2H), 4.25 - 4.35 (m, 2H), 4.51 - 4.57 (m, 2H), 5.64 - 5.71 (m, 1H), 6.66 - 6.73 (m, 1H), 7.2 - 7.24 (m, 1H), 7.4 - 7.45 (m, 1H), 7.57 - 7.6 (m, 1H).

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

Se agregó isotiocianato de benzoilo (1.70 mL, 12.64 mmol) en forma de gotas a una solución de 3-{[4-cloro-2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)bencil]amino}-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (4.61 g, 12.64 mmol) en MeOH (14 mL) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 10 min. Una porción adicional de isotiocianato de benzoilo (0.17 mL, 1.26 mmol) se agregó y la reacción se agitó durante 30 min. Se agregó Cs_2CO_3 (8.85 g, 27.17 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1.5 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida. Se agregaron agua (30 mL) y EtOAc (70 mL) y un precipitado que se formó en la fase orgánica se aíslo mediante filtración. Después de lavar el sólido con Et_2O, se obtuvo 4.71 g (99 %) del compuesto del título como un sólido blanco. RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 1.75 (s, 3H), 3.78 - 3.83 (m, 2H), 4.05 - 4.11 (m, 2H), 5.63 - 5.67 (m, 1H), 6.56 - 6.63 (m, 1H), 6.93 - 6.98 (m, 1H), 7.17 - 7.22 (m, 1H), 7.45 - 7.5 (m, 1H). MS (APCI-) m/z 376 $[M-H]^-$.

(e) 1-(2-Acetil-4-clorobencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4 ona

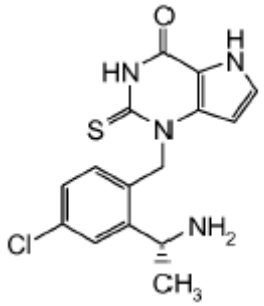
A una suspensión de 1-[4-cloro-2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)bencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (4.71 g, 12.47 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL) se agregó TFA (9.26 mL, 124.65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 2 h y luego se agregó una solución acuosa de NaOH (3.8 M) hasta que se alcanzó un pH de aproximadamente 11. El sólido formado se aíslo mediante filtración y el producto se lavó con CH_2Cl_2 y luego con Et_2O. Se obtuvo 3.49 g (84%) del compuesto del título como un sólido blanco. RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 2.69 (s, 3H), 5.63 - 5.7 (m, 1H), 5.79 - 5.83 (m, 2H), 6.79 - 6.86 (m, 1H), 6.89 - 6.95 (m, 1H), 7.4 - 7.5 (m, 1H), 7.96 - 8.04 (m, 1H). MS (APCI-) m/z 332 $[M-H]^-$.

(f) 1-[2-(1-Aminoetil)-4-clorobencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

A una mezcla de 1-(2-acetil-4-clorobencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (3.39 g, 10.16 mmol), HOAc (20 mL) y NMP (40 mL) se agregó clorhidrato de hidroxilamina (0.78 g, 11.18 mmol) y la mezcla luego se agitó a 60°C durante 18 h. se agregó Zinc (1.02 g, 15.59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4 h. Se agregó una porción adicional de zinc (1 g, 15.30 mmol) y la mezcla luego se agitó a 60°C durante 4 h adicionales. Se agregó otra porción de zinc (1 g, 15.30 mmol) y después de 20 h adicionales de agitación a 80°C aún se agregó otra porción de zinc (3 g, 45.89 mmol). La mezcla luego se agitó a 80°C durante 40 h y los sólidos restantes se filtraron. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (3 inyecciones) sobre una columna C8 utilizando un gradiente de 0-70% de MeCN en una mezcla de agua/MeCN/HOAc (95/5/0.2) durante 15 min (la elución inició con 0% de MeCN durante 5 min). Se obtuvo 0.86 g (25%) del compuesto del título. RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6, 40°C): δ 1.33 - 1.37 (m, 3H), 4.38 - 4.45 (m, 1H), 5.64 - 5.85 (m, 2H), 6.01 - 6.05 (m, 1H), 6.59 - 6.64 (m, 1H), 7.1 - 7.15 (m, 1H), 7.27 - 7.31 (m, 1H), 7.64 - 7.66 (m, 1H). MS (APCI-) m/z 333 $[M-H]^-$.

Ejemplo 3

1-{2-[(1R)-1-Aminoetil]-4-clorobencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona



(a) S-(E o Z)-N-(2-Bromo-5-clorobencilideno)-2-metilopropano-2-sulfinamida

2-Bromo-5-clorobenzaldehído (4 g, 18.23 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (130 mL) y a la solución se agregó (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2.32 g, 19.14 mmol) seguida por carbonato de cesio (5.94 g, 18.23 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche y luego se diluyó con solución salina y CH_2Cl_2. La capa orgánica se secó a través de un separador de fases y luego se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla que comprende EtOAc y heptano como eluyente (gradiente, 0%-25% de EtOAc) para dar 5.60 g (95%) del compuesto del título como un sólido. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.21 (s, 9H), 7.61 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.75 (s, 1H).

(b) (S)-N-[(1R)-1-(2-Bromo-5-clorofenil)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida

S-(E o Z)-N-(2-Bromo-5-clorobencilidene)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5.41 g, 16.78 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (200 mL) bajo atmósfera de nitrógeno y a la solución resultante se agregó bromuro de metilmagnesio (11.18 mL, 33.55 mmol) a -45°C. La mezcla se agitó entre -40°C y -50°C durante 4 h y luego se permitió que lentamente alcance r.t. durante la noche. Una solución de NH_4Cl (sat., 50 mL) se agregó seguida por agua (100 mL). Las capas se separaron utilizando un separador de fase y la capa acuosa se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 (150 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla que comprende heptano y EtOAc (gradiente, 10% a 60% de EtOAc). Las fracciones que contienen el principal diastereómero – que eluyó el último de la columna - se agruparon y el solvente se eliminó mediante evaporación. Se obtuvo 5.28 g (93%) del compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.15 (s, 9H), 1.30 (d, 3H), 4.65 (m, 1H), 6.10 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.70 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 340 $[M+H]^+$.

La configuración absoluta del compuesto del título se determinó mediante dicroísmo circular vibracional (VCD) utilizando un material que se obtuvo de un experimento similar al del Ejemplo 3(b). Con base en los resultados de la comparación del espectro experimental obtenido con los espectros simulados de los dos diastereómeros posibles utilizando cálculos de la teoría funcional de la densidad, hubo un claro acuerdo entre el espectro experimental y el espectro simulado del diastereómero que tiene una configuración R en el átomo de carbono asimétrico.

(c) (R)-1-(2-Bromo-5-clorofenil)etanamina

(S)-N-[(1R)-1-(2-Bromo-5-clorofenil)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (5.25 g, 15.50 mmol) se trató con una solución de MeOH de HCl (1.25 M,150 mL, 187.50 mmol) a r.t. durante 1.5 h. El solvente se eliminó mediante evaporación. El resto se disolvió en CH_2Cl_2 (200 mL) y la solución se lavó con $NaHCO_3$ acuoso (100 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (200 mL) y las capas orgánicas combinadas se concentraron en vacío, para dar 4.02 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.40 (d, 3H), 4.40 (q, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.60 (s, 1H).

(d) [(1R)-1-(2-bromo-5-clorofenil)etil]carbamato de tert-Butilo

A una solución de (R)-1-(2-bromo-5-clorofenil)etanamina (3.64 g, 15.52 mmol) en CH_2Cl_2 (150 mL) se agregó TEA (2.58 mL, 18.63 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (3.73 g, 17.07 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 h y luego se lavó con una solución acuosa de $KHSO_4$ (1M, 100 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (100 mL) y las soluciones orgánicas combinadas se concentraron en vacío para dar 5.83 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto crudo del título. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.25-1.50 (d, 3H), 1.60 (s, 9H), 4.75-5.00 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.50 (d, 1H).

(e) [(1R)-1-(2-bromo-5-clorofenil)etil]imidodicarbonato de Di-tert-butilo

A una solución de [(1R)-1-(2-bromo-5-clorofenil)etil]carbamato de tert-butilo (5.19 g, 15.51 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (150 mL) se agregó dicarbonato de di-tert-butilo (5.08 g, 23.26 mmol) y DMAP (2.84 g, 23.26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h después de lo cual se agregaron más dicarbonato de di-tert-butilo (1.69 g, 7.75 mmol) y DMAP (0.95 g, 7.75 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 4.5 h y luego se concentró en vacío. El resto se disolvió en CH_2Cl_2 (150 mL) y la solución se lavó con $KHSO_4$ (1M, 100 mL) utilizando un separador de fase. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (100 mL) y las soluciones orgánicas combinadas se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó dos veces mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla de heptano y EtOAc como eluyente (gradiente, 30% a 70% de EtOAc). Se obtuvo 5.05 g (75%) del compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.2-1.4 (m, 21H), 4.70 (m, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.65 (d, 1H).

(f) [(1R)-1-(5-cloro-2-formilfenil)etil]imidodicarbonato de Di-tert-butilo

[(1R)-1-(2-bromo-5-clorofenil)etil]imidodicarbonato de Di-tert-butilo (4.27 g, 9.83 mmol), diacetoxipaladio (0.22 g, 0.98 mmol), di((3S,5S,7S)-adamantan-1-il)(butil)fosfina (1.06 g, 2.95 mmol) y TMEDA (1.10 mL, 7.37 mmol) se disolvieron en tolueno (18 mL) y la solución resultante se selló en un autoclave. La autoclave se llenó con gas de síntesis (monóxido de carbono/hidrógeno, 1:1) a 5 bar y luego se calentó en un baño de aceite durante 21 h a 100°C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de heptano y EtOAc como eluyente (0 a 20% de EtOAc) para producir 2.15 g (57%) del compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.34 (s, 18H), 1.58 (d, 3H), 6.06 (q, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 10.14 (s, 1H).

(g) 3-[(2-{(1R)-1-[bis(tert-butoxicarbonil)amino]etil}-4-clorobencil)amino]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

A una mezcla de clorhidrato de 3-amino-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (1.14 g, 5.99 mmol) y EtOH (99.5%, 20 mL) se agregó N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1.82 mL, 10.42 mmol) seguida por [(1R)-1-(5-cloro-2-formilfenil)etil]-imidodicarbonato de di-tert-butilo (2.00 g, 5.21 mmol) disuelto en EtOH (99.5%, 5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó HOAc (0.90 mL, 15.63 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h después de lo cual se agregó en forma de porciones cianotrihidroborato de sodio (0.34 g, 5.47 mmol) durante un periodo de 3 min. La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se diluyó con agua. Después de extracción con una mezcla de EtOAc (25 mL) y tolueno (25 mL), la solución acuosa se extrajo con EtOAc (25 mL). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron dos veces con una solución

acuosa de ácido cítrico (0.5 M, 25 mL), dos veces con una solución acuosa de bicarbonato y finalmente con solución salina (medio saturada). La solución se secó sobre $MgSO_4$ y luego el solvente se eliminó mediante evaporación a 40°C para dar 2.93 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, 3H), 1.31 (s, 18H), 1.59 (d, 1H), 4.21 (m, 3H), 4.37 (dd, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.51 (q, 1H), 5.82 (bs, 1H), 6.69 (t, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 10.79 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 522 $[M+H]^+$.

(h) [(1R)-1-{5-cloro-2[(4-oxo-2-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-1-il)metil]fenil}etil]imidodicarbonato de Di-tert-butilo

A una solución de 3-[(2-{(1R)-1-[bis(tert-butoxicarbonil)amino]etil}-4-clorobencil)amino]-1H-pirrol-2- carboxilato de etilo (2.79 g, 4.01 mmol) en MeOH (12 mL) se agregó isotiocianato de benzoilo (0.79 g, 4.81 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se agregó Cs_2CO_3 (2.74 g, 8.42 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 3 h y luego se enfrió a 10°C. Se agregó lentamente HOAc (1.03 mL, 18.05 mmol) seguid por una adición lenta de agua (24 mL). El precipitado formado se recolectó mediante filtración y luego se lavó con MeOH para dar 2.09 g (97%) del compuesto del título como sólido beige. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.33 (s, 18H), 1.67 (d, 3H), 5.48 - 5.7 (m, 3H), 5.91 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 12.43 (s, 2H). MS (APCI+) m/z 533 $[M-H]^-$.

(i) 1-{2-[(1R)-1-Aminoetil]-4-clorobencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

A una mezcla cruda de [(1R)-1-{5-cloro-2-[(4-oxo-2-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-1-il)metil]fenil}etil]imidodicarbonato de di-tert-butilo (1.67 g, 1.74 mmol) se agregó HCl (1.25 M, 24.37 mL, 30.46 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 1 h y luego se enfrió con un baño de hielo. Se agregó lentamente agua (3 mL) y una solución acuosa de NH_3 (25%) a pH 9.3. El precipitado formado se recolectó mediante filtración para obtener 0.39 g (67%) del compuesto del título como un sólido beige con un exceso enantiomérico de 99.9%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.32 (d, 3H), 4.36 (m, 1H), 5.74 (dd, 1H), 6.04 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.65 (d, 1H). [α]D 20 = +76.8° (c=0.3, MeOH).

MS (APCI+) m/z 335 $[M+H]^+$.

(j) 1-{2-[(1R)-1-Aminoetil]-4-clorobencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (Ejemplo 3j, preparada como se describió anteriormente) (690 g, 2.06 mol), etanol (11040 mL) y agua (2760 mL) se agregó a un recipiente de 50 L bajo nitrógeno. La lechada móvil y libre se calentó a 70°C durante 2.5 h. La reacción se enfrío a temperatura ambiente después de agitación a 70°C durante 2.5 h. La mezcla se filtró (tomó aproximadamente 2 h filtrarla) y luego se lavó con 20% de agua/etanol (690 mL/2760 mL). El sólido luego se secó en el horno bajo vacío a 50°C durante 3 días para dar 633 g (91% de rendimiento). RMN ^{1}H indicó una pureza de >95%. El ensayo de RMN ^{1}H indicó pureza de 101% +/-2%, LC indicó una pureza de 99.7%, la valoración de Karl Fischer indicó 0.86% de agua, el contenido de Pd indicó 3 ppm y la pureza quiral indicó 99.9% ep.

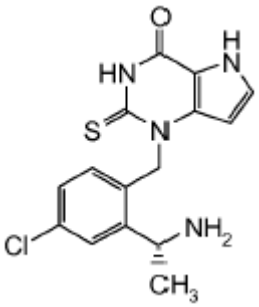
Se encontró que el residuo sólido era cristalino por XRPD y se muestra un difractograma típico en la Figura 4. Las posiciones pico características se enumeran a continuación.

Patrón de XRPD 2-Theta (°) 7.4 (vs), 9.0 (s), 10.8 (vs), 14.8 (vs), 20.2 (vs), 22.7 (vs), 23.5 (vs), 25.0 (vs), 30.7 (vs).

La configuración absoluta del compuesto del título se confirmó por análisis de rayos X de cristal único de la sal de mesilato del Ejemplo 3.

Ejemplo 3, preparación alternativa

1-{2-[(1R)-1-Aminoetil]-4-clorobencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona



(a) S-(E o Z)-N-(2-Bromo-5-clorobencilidene)-2-metilpropano-2-sulfinamida

Una suspensión de carbonato de cesio (148.5 g, 0.46 mol), 2-bromo-5-clorobenzaldehído (100.0 g, 0.46 mmol) y (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (55.1 g, 0.46 mol) en tolueno (600 mL) se agitó durante 2 h a 40±5°C luego se enfrió a 30±5°C. La mezcla se filtró y la torta se lavó con tolueno (200 mL). Los filtrados se combinaron y se concentraron

bajo vacío. Se agregó Heptano (1 L) y la mezcla se concentró bajo vacío. Esto se repitió hasta que el contenido de tolueno no fue mayor de 15.0%. La solución se enfrío a 15±5°C y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y la torta se lavó con heptano. El sólido se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (141.0 g, 95.2%).

(b) (S)-N-[(1R)-1-(2-Bromo-5-clorofenil)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida

A una solución de S-(E o Z)-N-(2-bromo-5-clorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (100.0 g, 0.31 mol) en DCM (1.5 L) a 0±5°C se cargó MeMgBr (2.8 M en 2-MeTHF, 0.34 mmol) durante 12 h. Después de unas 14 h adicionales se agregó cloruro de amonio acuoso (20% en peso, 2 L) a 0±10°C. La capa orgánica se lavó dos veces con solución de NaCl saturada (500 mL) y se concentró bajo vacío. El heptano (500 mL) se cargó y la mezcla se concentró bajo vacío. Esto se repitió hasta que el contenido de DCM y 2-MeTHF no fue mayor de 5.0%. Se agregó éter de petróleo 60-90°C (800 mL) y los contenidos se calentaron a 70-80°C luego se enfriaron a 31-35°C. La mezcla se filtró y se lavó con éter de petróleo 60-90°C (100 mL). Después de secar bajo vacío a 40°C se obtuvo 74.0 g, (70.5%) del compuesto del título.

(c) [(1R)-1-(2-bromo-5-clorofenil)etil]carbamato de tert-Butilo

A (S)-N-[(1R)-1-(2-Bromo-5-clorofenil)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (720 g, 2.1 mol) y 2- MeTHF (3.6 L) se agregó HCl concentrado (574.0 mL, 6.8 mol) durante 1 h a 25±5°C. La solución se agitó durante 2 h luego se agregó NaOH acuoso (15% en peso, 1.8 L) hasta que se alcanzó un pH de 9. Se agregó BOC_2O (485.3 g, 2.2 mol) a 20±10°C y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con NaOH acuoso (4% en peso, 2.0 L) luego con NaCl acuoso (20% en peso, 2.0 L), dos veces. La capa orgánica se concentró bajo vacío y se agregó heptano (3.6 L). La mezcla se concentró de nuevo. Este proceso se repitió hasta que el contenido de 2-MeTHF no fue mayor de 5.0%. La solución se enfrío a 10±5°C. La mezcla se filtró y se lavó con heptano. Después de secar bajo vacío a 40°C se obtuvo 645.0 g (90.7%) del compuesto del título.

(d) [(1R)-1-(2-bromo-5-clorofenil)etil]imidodicarbonato de Di-tert-butilo

[(1R)-1-(2-bromo-5-clorofenil)etil]carbamato de tert-Butilo (640 g 1.913 mol), DMAP (350.1 g, 2.870 mol) y 2-MeTHF (3.8 L) se calentó a 75-80°C. Se agregó en forma de gotas BOC_2O (542.1 g, 2.487 mol). La solución se agitó a 75-80°C durante 4 h luego se enfrió a 25-30°C. La capa orgánica se lavó con NaOH acuoso (4% en peso, 2 L) luego dos veces con NaCl acuoso (20% en peso, 2 L). La capa orgánica se concentró bajo vacío luego se agregó EtOH (3.2 L). La mezcla se concentró bajo vacío. Este proceso se repitió hasta que el contenido de 2-MeTHF no fue mayor de 5.0%. La solución se calentó a 40±5°C y se agregó agua (1.6 L). La mezcla se enfrío a 10±5°C. La mezcla se filtró y se lavó con EtOH:agua 1:1 (1.9 L). Después de secar bajo vacío se obtuvo el compuesto del título, 770.0 g, (92.0%).

(e) [(1R)-1-5-cloro-2-formilfenil)etil]imidodicarbonato de Di-tert-butilo

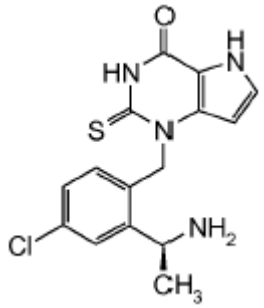
Se agitó una mezcla de DMSO (800 mL), N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (48.1 mL, 276.0 mmol) y trietilsilano (103 mL, 644.0 mmol) y se colocó bajo vacío (100 mbar) y se volvió a presurizar con nitrógeno, tres veces. La mezcla se transfirió a un recipiente que contenía [(1R)-1-(2-bromo-5-clorofenil)etil]imidodicarbonato de di-tert-butilo (80.00 g, 184.0 mmol). Se agregó Bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) 6.514 g, 9.20 mmol). Los contenidos se presurizaron con nitrógeno a 2 bar y se liberaron de nuevo a presión atmosférica tres veces, luego se presurizaron monóxido de carbono a 2 bar y se liberaron de nuevo a presión atmosférica tres veces. El recipiente se presurizó a 4 bar con monóxido de carbono, la agitación se inició y luego se calentó a 90°C durante 24 h. Los contenidos se enfriaron a 20°C y se filtraron. La capa inferior se eliminó y se agregó a una mezcla de heptano (400 mL) y agua (400 mL). La capa superior se retuvo y la capa inferior se extrajo con heptano (200 mL). La capa inferior se eliminó. Las dos capas superiores se combinaron y se lavaron con agua (400 mL) luego se concentraron a un aceite que contenía el compuesto del título, (66.5 g, 94.0%).

(f) 1-{2-[(1R)-1-Aminoetil]-4-clorobencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

A una suspensión de [(1R)-1-{5-cloro-2-[(4-oxo-2-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-1-il)metil]fenil}etil]imidodicarbonato de di-tert-butilo (30.0 g, 52.1 mmol) en metanol (200 mL) a 40-45°C se agregó HCl 4.0 M en metanol (79.2 mL, 316.8 mmol). La mezcla se agitó a 40-45°C durante 1 h luego se enfrió a 20-25°C. Se agregó agua (96.5 mL). La solución se enfrío a 0-10°C y se agregó hidróxido de amonio (56.6%, 31.5 mL, 448 mmol) a pH 8.5-10. La suspensión se filtró y se lavó con metanol (60 mL) luego con agua (60 mL) luego con metanol (60 mL). Después de secar a 70°C bajo vacío se obtuvo 16.14 g (92.2%) del compuesto del título.

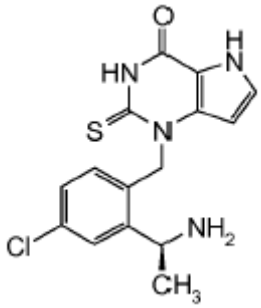
Ejemplo 4a

1-{2-[(1S)-1-Aminoetil]-4-clorobencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona



Los dos enantiómeros de 1-[2-(1-aminoetil)-4-clorobencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (Ejemplo 2) se obtuvieron mediante cromatografía quiral al utilizar una columna Chiralpak® IA (250x4.6 mm, 5 µm) utilizando una fase móvil que comprende heptano, EtOH y TEA (80/20/0.1). Iniciando con 0.66 g del compuesto racémico de acuerdo con el Ejemplo 2, se obtuvo 0.28 g del compuesto del título con un exceso enantiomérico de 84%. $[\alpha]_D^{20}$ = -14.9° (c=0.5, MeOH).

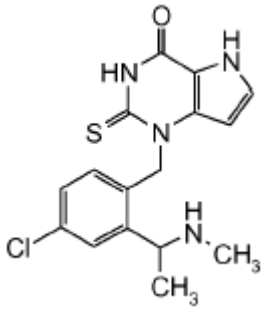
Ejemplo 4b 1-{2-[(1S)-1-Aminoetil]-4-clorobencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona



Iniciando con 2.0 g de 2-bromo-5-clorobenzaldehído y utilizando un protocolo similar como se describe en el Ejemplo 3 pero empleando el enantiómero R de 2-metilpropano-2-sulfinamida en ligar del enantiómero S se proporcionó 0.40 g del compuesto del título con un exceso enantiomérico de 99.2%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.34 (d, 3H), 1.91 (s, 3H), 4.41 (q, 1H), 5.57 - 5.87 (m, 2H), 6.04 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.66 (d, 1H). [α]D 20 = -43.9° (c=0.5, MeOH).

Ejemplo 5

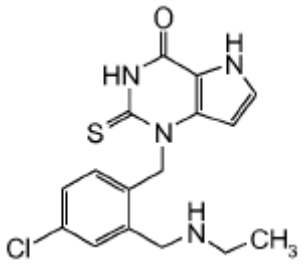
1-{4-Cloro-2-[1-(metilamino)etil]bencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona



1-(2-Acetil-4-clorobencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (0.29 g, 0.88 mmol) se suspendió en EtOH (99.5%, 2.0 mL) y a la mezcla se agregaron tetraisopropoxititanio (0.52 mL, 1.79 mmol) y metanamina (2 M en THF, 2.68 mL, 5.36 mmol). La mezcla se agitó a r.t. durante 4 h y luego se agregó tetrahidroborato de sodio (66.9 mg, 1.77 mmol). Después de agitación a r.t. durante 30 min, se agregaron agua y NH_3 (2 M en MeOH) para ajustar el pH a 11. La suspensión se agitó a r.t. durante 30 min y luego el precipitado se filtró y se lavó con MeOH y EtOAc. El filtrado se eliminó bajo presión reducida y el producto luego se purificó mediante HPLC preparativa sobre una columna C18 utilizando un gradiente (0-30% de MeCN en agua, MeCN y FA, 95/5/0.2) como fase móvil. Se obtuvo 0.13 g (43%) del compuesto del título. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6): δ1.35 (d, 3H), 2.29 (s, 3H), 4.14 (q, 1H), 5.73 (q, 2H), 6.00 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 12.50 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 349 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6

1-{4-Cloro-2-[(etilamino)metil]bencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3.2-d]pirimidin-4-ona



(a) 1-Bromo-4-cloro-2-(dietoximetil)benceno

Un reactor (5 L) se cargó con ortoformato de trietilo (379 mL, 2278 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y luego bajo agitación, se agregó 2-bromo-5-clorobenzaldehído (250 g, 1139 mmol) en porciones durante 50 min. El reactor se enfrió durante la adición para mantener la temperatura de reacción por debajo de 21°C. La mezcla se agitó a 17°C durante 3 h, otra porción de ortoformato de trietilo (100 mL, 601 mmol) se agregó y luego se continuó la agitación durante 3.5 h adicionales. Se agregó Heptano (300 mL) y la mezcla se filtró a través de celita. La torta de filtro se lavó con heptano (200 mL) y las soluciones combinadas se evaporaron. El residuo se coevaporó cuatro veces con heptano (200 mL) y luego se purificó en porciones mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando una mezcla que comprende EtOAc y hexano como fase móvil (gradiente, 0%-50% de EtOAc). Se obtuvo 280 g (84%) del compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.13 (t, 6H), 3.43 - 3.69 (m, 4H), 5.51 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.63 (d, 1H).

(b) 4-Cloro-2-(dietoximetil)benzaldehído

Un reactor (5 L) se cargó con 1-bromo-4-cloro-2-(dietoximetil)benceno (251 g, 855 mmol) y 2- metiltetrahidrofurano (3 L) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla se enfrío a -60°C. a la solución se agregó n-butillitio (2.5 M en hexano, 342 mL, 855 mmol) a través de un tubo. Después de agitación durante 40 min, DMF (73 mL, 940 mmol) se agregó durante un periodo de 12 min. La temperatura de la mezcla se elevó a -49°C durante dicha adición. La mezcla se agitó durante 40 min y luego la temperatura se aumentó a 0°C. Después de 30 min adicionales de agitación, se agregó agua (300 mL) durante un periodo de 5 min seguida por solución medio saturada de solución salina (1.5 L). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (1 L). Las soluciones orgánicas se lavaron con solución salina saturada, se secaron (MgSO4) y evaporaron durante la noche a 30°C. Se obtuvo 193 g del compuesto del título como aceite marrón claro con una pureza de 87% (81% de rendimiento efectivo). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.15 (m, 6H), 3.50 - 3.70 (m, 4H), 5.90 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.80 (d, 1H).

(c) 3-{[4-cloro-2-(dietoximetil)bencil]amino}-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Un reactor (10 L) se cargó con 4-cloro-2-(dietoximetil)benzaldehído (181 g, 649 mmol) y MeOH (1 L) y a la mezcla se agregó DIPEA (92 g, 714 mmol) disuelto en MeOH (100 mL). Se agregó clorhidrato de 3-amino-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (132 g, 648 mmol) junto con MeOH (700 mL). La mezcla se agitó a 20°C durante la noche y luego se agregó HOAc (78 g, 1298 mmol). Se agregó cianoborohidruro de sodio (41 g, 649 mmol) en varias porciones bajo un periodo de 7 min con agitación y enfriamiento, de tal manera que la temperatura no se elevó por encima de 27°C. La solución se agitó durante 40 min y luego se agregó agua (1.8 L). La mezcla se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 (1 L) y las soluciones orgánicas combinadas se secaron (K_2CO_3) y se concentraron a un volumen de 1300 mL. Después de cuatro días la mezcla se concentró en la presencia de MeOH para dar una solución de MeOH (aproximadamente 1 L) del compuesto del título. El material se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4): δ1.20 (t, 6H), 1.30 (t, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.40-3.60 (m, 5H), 4.20 (q, 2H), 4.40 (s, 2H), 5.60 (d, 1H), 5.65 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.50 (d, 1H).

(d) 1-[4-Cloro-2-(dietoximetil)bencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

A una solución de MeOH (aproximadamente 1 L) de 3-{[4-cloro-2-(dietoximetil)-bencil]amino}-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (550 mmol) se agregó lentamente isotiocianato de benzoilo (89 g, 677 mmol) de tal manera que la temperatura de reacción se mantuvo entre 17°C y 22°C. La mezcla se agitó durante 15 min y otra porción de isotiocianato de benzoilo (13.5 g, 82.5 mmol) se agregó y después de agitación adicional durante 50 min, todavía se agregó otra porción de isotiocianato de benzoilo (8 g, 50 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min y luego se agregó Cs_2CO_3 (383 g, 1177 mmol) durante un periodo de 15 min. La temperatura se aumentó a 30°C durante 30 min y luego a 40°C durante 20 min. La mezcla se agitó a 50°C durante 4 h y luego a 10°C durante la noche. Se agregó HOAc (140 mL) a 10°C durante un periodo de 20 min y luego la temperatura de la mezcla se aumentó a 19°C. Al precipitado formado se agregó lentamente agua (1.4 L) y el material sólido se aíslo mediante filtración. La torta de filtro se lavó con tolueno (2 L) y luego se secó en vacío durante 3 días. Se obtuvo 201 g (80%, dos etapas) del compuesto del título. RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ1.20 (m, 6H), 3.50-3.70 (m, 4H), 5.80 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 11.70-12.70 (b, 2H). MS (APCI+) m/z 395 $[M+H]^+$.

(e) 5-Cloro-2-[(4-oxo-2-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-1-il)metil]benzaldehído

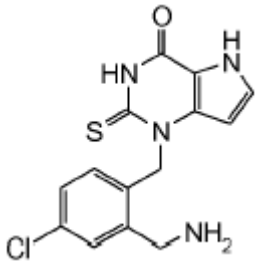
A una mezcla enfriada de TFA (1.89 mL, 25.39 mmol) y CH_2Cl_2 (8 mL) se agregó 1-[4-cloro-2-(dietoximetil) bencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (1 g, 2.54 mmol). El baño de hielo se eliminó y la mezcla se agitó a r.t. durante 2.5 h. El precipitado formado se aíslo mediante filtración y se lavó con CH_2Cl_2 para resultar en 0.69 g (85%) del compuesto del título como un sólido. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 6.02 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.60 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 10.24 (s, 1H), 12.41 (s, 1H), 12.51 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 320 $[M+H]^+$.

(f) 1-{4-Cloro-2-[(etilamino)metil]bencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

5-Cloro-2-[(4-oxo-2-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-1-il)metil]benzaldehído (22 mg, 0.68 mmol) y etanamina (2 M en THF, 3.39 mL, 6.79 mmol) se disolvieron en MeOH (5 mL) en un frasco de microondas. La mezcla de reacción se calentó por irradiación de microondas a 100°C durante 5 min y luego a 140°C durante 75 min. Se agregó Tetrahidroborato de sodio (205 mg, 5.43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 3 días. La mezcla se detuvo mediante la adición de agua. Los solventes se evaporaron y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando un gradiente de 0-30% de MeCN en agua/MeCN/FA (95/5/0.2). RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 1.10 (t, 3H), 2.65 (q, 2H), 3.85 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 6.10 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.45 (d, 1H). MS (APCI+) m/z 349 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7

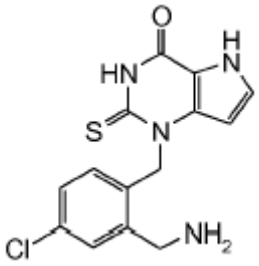
1-[2-(Aminometil)-4-clorobencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona



Se agregó 5-Cloro-2-[(4-oxo-2-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-1-il)metil]benzaldehído (véase Ejemplo 6(e)) (194 mg, 0.61 mmol) a una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (46 mg, 0.67 mmol) y HOAc (80%, 4 mL). La mezcla se agitó a r.t. durante 5 h y luego se agregó zinc (198 mg, 3.03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 h. una solución acuosa de NaOH (1 M) se agregó para ajustar el pH a 12. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa sobre una columna C8 utilizando un gradiente de 5-45% de MeCN en agua, MeCN y tampón FA (95/5/0.2). RMN ^{1}H (500 MHz, MeOH-d_4) δ 4.40 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H). MS (APCI+) m/z 321 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7, preparación alternativa

1-[2-(Aminometil)-4-clorobencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona



Una suspensión de 5-cloro-2-[(4-oxo-2-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-1-il)metil]benzaldehído (véase Ejemplo 6(e)) (500 g) y clorhidrato de hidroxilamina (88.1 g, 1.1 eq) en DMF (5000 mL) se calentó a 50°C durante 3 h. La reacción se enfrío a 18-25°C durante la noche y el solvente se eliminó en vacío (temperatura de baño de agua máxima 55°C) y se agregó agua (7500 mL) al residuo. Luego se agregó NaOH 1M (ac) a la suspensión para ajustar el pH a 10 (2000 mL utilizados). Después de agitación durante 1 h, el sólido se filtró, se lavó con agua (2 x 1785 mL) y se secó. El secado adicional en un horno de vació a 45°C produjo la oxima intermedia como un sólido blanco (395.0 g). A una suspensión de tandas combinadas de este material (450.7 g) en ácido acético (6760 mL) a 18-25°C, se agregó zinc (50 g). La reacción luego se calentó a 50-60°C. Se agregó zinc adicional (830.3 g, total agregado 880.3 g, 10 eq) en forma de porciones a 50-60°C. La reacción se agitó a 50°C

durante 18 h. La reacción se filtró (caliente) y el filtrado se concentró en vacío (temperatura de baño de agua máxima 55°C). El sólido resultante se suspendió en 20% de HCl (ac, 3755 mL) durante 1 h a 18-25°C luego se filtró, se lavó con 20% de HCl (ac, 1500 mL) luego agua (2 x 1500 mL) y se secó. El sólido luego se tomó en agua (9014 mL) y MeCN (3155 mL). El pH se ajustó a 9-10 mediante la adición de NaOH 1 M (ac, 1120 mL). La suspensión espesa se agitó durante 30 min y el sólido se filtró, se lavó con agua (2 x 1300 mL) y se secó. El secado adicional en un horno de vació a 45°C produjo un sólido blanco (390.9 g, 91%). Tandas combinadas de este material (1098.1 g) se disolvieron en DMSO (5490 mL) a 100-105°C. La solución se enfrío a 70-80°C y se filtró pulido a un segundo recipiente. La temperatura de la solución se ajustó a 75-80°C y se agregó en forma de gotas EtOH (6560 mL) a 75-80°C durante 1 h (la cristalización ocurrió durante la adición). La suspensión se agitó a 70°C durante 14 h antes de enfriar a 18-25°C a una tasa de 10°C/h luego se agitó durante 1 h. El sólido se filtró, se lavó con etanol (4 x 3660 mL) y se secó. El secado adicional en un horno de vacío produjo el compuesto del título como un sólido blancuzco (870 g). Una suspensión de (635.6 g) de este material en agua (9534 mL)/MeCN (3432 mL) se acidificó a pH 1 con HCl 2 M acuoso (1907 mL). Después de agitación a 18-25°C durante 1 h, el sólido se filtró, se lavó con agua (3180 mL luego 2 x 1990 mL) y se secó. La torta húmeda se suspendió en agua (9534 mL)/EtOH (3432 mL) y el pH se ajustó a 9-10 (monitorizado con medidor de pH) mediante la adición de NaOH 1 M ac (~2L). La suspensión se agitó a 18-25°C durante 1 h manteniendo el pH a 9-10 según se requirió (utilizando NaOH 1 M acuoso). El sólido se filtró, se lavó con agua (3150 mL luego 2 x 1574 mL) y se secó. El secado adicional en un horno de vació a 45°C produjo el compuesto del título como cristales blancos (533.9 g). RMN ^{1}H (500 MHz, MeOH-d_4) δ 4.40 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H). MS (APCI+) m/z 321 $[M+H]^+$.

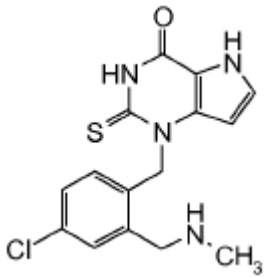
El LC indicó una pureza del 98.4% sin impurezas singel >0.5%. La valoración de Karl Fischer indicó 1.19% de agua.

Se encontró que el residuo sólido era cristalino por XRPD y se muestra un difractograma típico en la Figura 5. Las posiciones pico características se enumeran a continuación.

Patrón de XRPD 2-Theta (°) 6.5 (m), 9.0 (m), 12.8 (vs), 16.8 (m), 18.0 (s), 23.5 (s), 25.6 (s), 26.3 (w), 30.5 (w), 34.0 (w).

Ejemplo 8

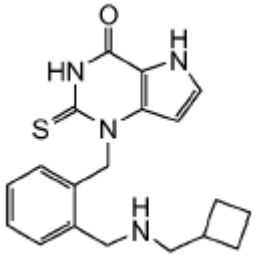
1-{4-Cloro-2-[(metilamino)metil]bencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona



Una mezcla de 5-cloro-2-[(4-oxo-2-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-1-il)metil]benzaldehído (véase Ejemplo 6(e)) (1.00 g, 3.13 mmol) y metanamina (20 mL, 40.00 mmol) se calentó en un horno microondas a 100°C durante 20 min. La mezcla se diluyó con MeOH y se agitó a r.t. después de lo cual se agregó tetrahidroborato de sodio (0.95 g, 25 mmol) en porciones durante 5 min. Después de agitación a r.t. durante 1 h, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se agregó otra porción de tetrahidroborato de sodio (0.47 g, 12.5 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 15 min adicionales. El solvente se eliminó mediante evaporación y al residuo se agregó agua (20 mL) y una solución acuosa de HCl (1 M, 10 mL) para ajustar el pH a 1. La mezcla se enfrió con un baño de hielo y el precipitado formado se filtró y se lavó con agua (100 mL). El filtrado se enfrió con un baño de hielo y el pH se ajustó a pH 9 utilizando una solución de NH_3 acuosa (12%, 6 mL). Un precipitado se aíslo mediante filtración. Después de secar en vacío, se obtuvo 700 mg (67%) del producto deseado como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.34 (d, 3H), 3.78 (s, 2H), 5.72 (s, 2H), 6.04 (t, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.41 (d, 1H). MS (APCI+) m/z 335 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9

1-(2-{(Ciclobutilmetil)amino]metil}bencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona



(a) 3-{[2-(1,3-dioxolan-2-il)bencil]amino}-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Una solución de clorhidrato de 3-amino-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (5.66 g, 29.69 mmol) en EtOH (30 mL) se trató con DIPEA (6.22 mL, 35.63 mmol) y se agitó durante 10 min antes de la adición de HOAc (4.08 mL, 71.25 mmol) y cianoborohidruro de sodio (2.80 g, 44.53 mmol). Una solución de 2-(1,3-dioxolan-2-il)benzaldehído (5.29 g, 29.69 mmol) en EtOH (20 mL) luego se agregó en forma de gotas durante un periodo de 15 min. La suspensión resultante se agitó a r.t. durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó en vacío y el residuo se trató con agua (200 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 150 mL). La solución orgánica se filtró a través de una columna de gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc y CH_2Cl_2 (0-100% de EtOAc). Se obtuvo 12.63 g del compuesto del título como un producto crudo.

(b) 3-{(bencilcarbamotioil)[2-(1,3-dioxplan-2-il)bencil]amino}-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

3-{[2-(1,3-dioxolan-2-il)bencil]amino}-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (12.63 g, 39.92 mmol) se suspendió en CH_2Cl_2 (60 mL) y la suspensión se trató con DIPEA (7.09 mL, 39.92 mmol). La mezcla se agitó durante 0.25 h a r.t. y luego se agregó isotiocianato de benzoilo (5.37 mL, 39.92 mmol). Después de agitación durante 18 h, el solvente se eliminó en vacío. Se obtuvo 24.8 g de un compuesto del título crudo que se utilizó sin purificación en la siguiente etapa.

(c) 1-[2-(1,3(Dioxolan-2-il)bencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

3-{(benzoilcarbamotioil)[2-(1,3-dioxolan-2-il)bencil]amino}-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (24.8 g, 51.72 mmol) se disolvió en MeOH (100 mL) y la solución se trató con hidróxido de sodio (10.34 g, 258.6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo gentilmente y se agitó durante 3.5 h. Después de enfriamiento, el solvente se eliminó en vacío. El residuo se tomó en agua, se neutralizó utilizando HCl (2 M) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 30 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. El residuo se agitó con Et_2O y el precipitado se recolectó y se secó bajo vacío. Se obtuvo 1.2 g (12.3% para 3 etapas) del compuesto del título. MS (APCI+) m/z 330 $[M+H]^+$.

(d) 2-[(4-Oxo-2-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-1-il)metil]benzaldehído

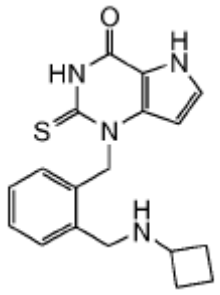
A una solución de 1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)bencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (1.2 g, 3.64 mmol) se agregó una solución de TFA (5.0 mL, 64.90 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 7 h y luego se concentró bajo vacío. Se agregó tolueno para coevaporar el TFA. El crudo seco se agitó con Et_2O para triturar el producto que se recolectó a través de filtración y se secó bajo vacío. Se obtuvo 1.02 g (98%) del compuesto del título como un sólido. MS (APCI+) m/z 286 $[M+H]^+$.

(e) 1-(2-{[(Ciclobutilmetil)amino]metil}bencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

Una solución de 2-[(4-oxo-2-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-1-il)metil]benzaldehído (100 mg, 0.35 mmol), DIEA (0.184 mL, 1.05 mmol) y ciclobutilmetanamina (128 mg, 1.05 mmol) en NMP seco (3 mL) se agitó durante 60 min luego se trató con borohidruro de sodio (19.89 mg, 0.53 mmol) y se agitó a r.t. durante 30 min. La solución se adsorbió por gravedad sobre una columna 10 g SCX prehinchada en NMP y la columna luego se lavó con MeOH (100 mL). El producto crudo se eluyó utilizando una solución de NH_3 en MeOH (3 M, 50 mL). El solvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó sobre una columna C8 eluyendo con un gradiente de MeOH en agua (0.1% TFA). El producto se suspendió en diclorometano (2 mL) para dar 48 mg (38%) del compuesto deseado como un sólido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.70-3.20 (m, 9H), 4.35 (m, 2H), 5.78 (s, 2H), 6.06 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 8.8 (b, 2H). MS (APCI+) m/z 355 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10

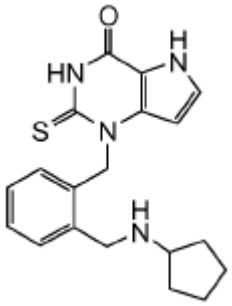
1-{2-[(Ciclobutilamino)metil]bencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido en 49% de rendimiento partiendo de 2-[(4-oxo-2-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro- 1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-1-il)metil]benzaldehído (100 mg, 0.35 mmol) y ciclobutanamina (249 mg, 3.50 mmol) utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.74 - 1.94 (m, 2H), 2.17-2.30 (m, 4H), 3.88 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 6.04 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.26 - 7.39 (m, 3H), 7.52 (dd, 1H), 9.09 (s, 2H), 12.41 (s, 1H), 12.52 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 341 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11

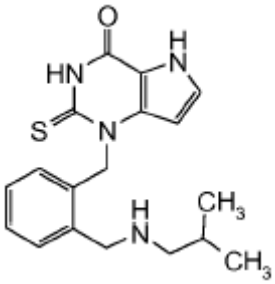
1-{2-[(Ciclopentilamino)metil]bencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido en 54% de rendimiento partiendo de 2-[(4-oxo-2-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro- 1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-1-il)metil]benzaldehído (100 mg, 0.35 mmol) y ciclopentanamina (0.35 mL, 3.50 mmol) utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.40-2.80 (m, 8H), 3.70 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 5.79 (s, 2H), 6.04 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.20-7.40 (m, 3H), 7.54 (d, 1H) 8.85 (b, 2H). MS (APCI+) m/z 355 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12

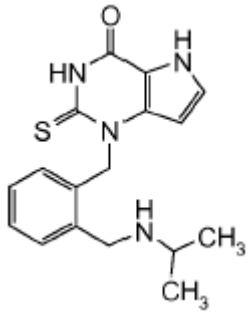
1-(2-{[(2-Metilpropil)amino]metil}bencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido en 71% de rendimiento partiendo de 2-[(4-oxo-2-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-1-il)metil]benzaldehído (100 mg, 0.35 mmol) y 2-metilpropan-1-amina (0.35 mL, 3.50 mmol) utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.00 (d, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 6.06 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 8.78 (b, 2H). MS (APCI+) m/z 343 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13

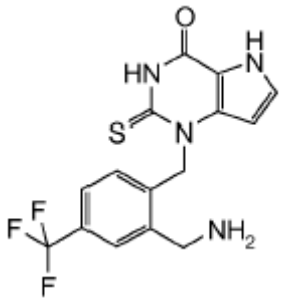
1-{2-[(Propan-2-ilamino)metil]bencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido en 33% de rendimiento partiendo de 2-[(4-oxo-2-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-1-il)metil]benzaldehído (100 mg, 0.35 mmol) y 2-metilpropan-1-amina propan-2-amina (0.45 mL, 5.61 mmol) utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.36 (d, 6H), 3.55 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 6.05 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 8.76 (b, 2H). MS (APCI+) m/z 329 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14

1-[2-(Aminometil)-4-(trifluorometil)bencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona



(a) 1-Bromo-2-(dietoximetil)-4-(trifluorometil)benceno

Una solución de 2-bromo-5-(trifluorometil)benzaldehído (0.60 mL, 3.95 mmol), ortoformato de trietilo (1.316 mL, 7.90 mmol) y tribromuro de tetrabutilamonio (0.019 g, 0.04 mmol) en EtOH (99.5%, 6 mL) se agitó a r.t. durante 8 h. Se agregaron ortoformato de trietilo (1.32 mL, 7.90 mmol) y tribromuro de tetrabutilamonio adicional (0.019 g, 0.04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 h adicionalmente.

El solvente se eliminó bajo presión reducida y to el residuo se agregaron una solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron con un separador de fase y el solvente se eliminó bajo presión reducida para resultar en 0.94 g (72%) del compuesto del título. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.27 (t, 6H), 3.58 - 3.73 (m, 4H), 5.67 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.93 (d, 1H).

(b) 2-(Dietoximetil)-4-(trifluorometil)benzaldehído

Se agregó en forma de gotas Butillitio (2.5 M en hexano, 15.47 mL, 38.67 mmol) a una solución de 1-bromo-2-(dietoximetil)-4-(trifluorometil)benceno (11.5 g, 35.15 mmol) en THF (130 mL) a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno y la solución resultante se agitó a -78°C durante 30 min. Se agregó en forma de gotas DMF (4.06 mL, 52.73 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a r.t. y se agitó durante 2 h. una solución acuosa de sat. NH_4Cl se agregó y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron (separador de fase) y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. Se obtuvo 9.0 g (33%) del compuesto del título.

-(c) 3-{[2-(dietoximetil)-4-(trifluorometil)bencil]amino}-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

3-amino-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (5.02 g, 32.58 mmol) se disolvió en EtOH (99.5%, 110 mL) y a la solución resultante se agregó DIPEA (5.67 mL, 32.58 mmol) seguida por HOAc (3.73 mL, 65.16 mmol). La mezcla de reacción se enfrío a -10°C y luego se agregó cianotrihidroborato de sodio (2.46 g, 39.09 mmol). Luego se agregó lentamente 2-(Dietoximetil)-4-(trifluorometil)benzaldehído (9 g, 32.58 mmol) disuelto en EtOH (99.5%, 10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C y luego se agitó durante 16 h, durante lo cual la temperatura se le permitió aumentar a r.t. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con tolueno. La fase acuosa se extrajo adicionalmente dos veces con tolueno y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron a través de un separador de fase y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó mediante HPLC preparativa

utilizando una columna C8 y utilizando una mezcla que comprende un gradiente (50%-100%) MeCN en agua, MeCN y tampón de acetato de amonio (0.1 M). Después de cuatro inyecciones, se obtuvo 4.5 g (33%) del compuesto del título. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.25 (td, 4H), 1.34 (t, 3H), 3.51 - 3.7 (m, 5H), 4.31 (dd, 2H), 4.57 (s, 2H), 5.60 (dd, 1H), 5.66 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.09 (d, 1H). MS (APCI+) m/z 414 $[M+H]^+$.

(d) 1-[2-(Dietoximetil)-4-(trifluorometil)bencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

3-{[2-(dietoximetil)-4-(trifluorometil)bencil]amino}-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (4.3 g, 10.38 mmol) se disolvió en MeOH (40 mL) y a la solución resultante se agregó isotiocianato de benzoilo (1.40 mL, 10.38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 15 min y luego se agregó Cs_2CO_3 (7.27 g, 22.31 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 6 h y luego el solvente se eliminó bajo presión reducida. Se agregaron agua y diclorometano y la fase acuosa se extrajo adicionalmente tres veces con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas se combinaron y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O. La suspensión formada se agitó durante 4 h y el sólido se aisló mediante filtración. Los sólidos se lavaron con Et_2O para dar 3.46 g (78%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.22 (t, 6H), 3.55 - 3.72 (m, 4H), 5.89 (s, 3H), 5.95 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 12.38 (s, 2H). MS (APCI-) m/z 426 $[M-H]^-$.

(e) 2-[(4-Oxo-2-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-1-il)metil]-5-(trifluorometil)benzaldehído

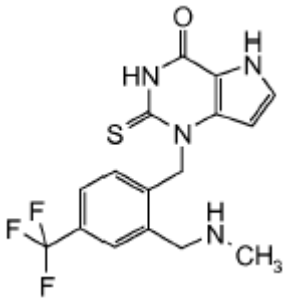
Una mezcla de TFA (2.90 mL, 39.07 mmol) y CH_2Cl_2 (12 mL) se enfrío a 0°C y a la solución se agregó 1-(2-(dietoximetil)-4-(trifluorometil)bencil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4(5H)-ona (1.67 g, 3.91 mmol). El baño de hielo se eliminó y la mezcla se agitó a r.t. durante 2.5 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con CH_2Cl_2 para resultar en 1.31 g (95%) del compuesto del título. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 6.09 - 6.16 (m, 3H), 7.08 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.34 (s, 1H), 12.44 (s, 1H), 12.52 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 352 $[M-H]^-$.

(f) 1-[2-(Aminometil)-4-(trifluorometil)bencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

Se agregó 2-[(4-Oxo-2-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-1-il)metil]-5-(trifluorometil)benzaldehído (195 mg, 0.55 mmol) a una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (42 mg, 0.61 mmol) en HOAc (80%, 4 mL). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h se agregó y zinc (181 mg, 2.76 mmol). Después de agitación a 60°C durante 1.5 h, la mezcla se enfrió y el pH se ajustó a 12 con NaOH ac (1 M). El precipitado resultante se recolectó mediante filtración. El producto se purificó mediante HPLC preparativa sobre una columna C8 utilizando un gradiente de 5-45% de MeCN en agua, MeCN y FA (95/5/0.2). Se obtuvo 70 mg (36%) del compuesto deseado. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 4.37 (s, 2H), 5.81 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 12.47 (s, 1H), 12.56 (s, 1H).

Ejemplo 15

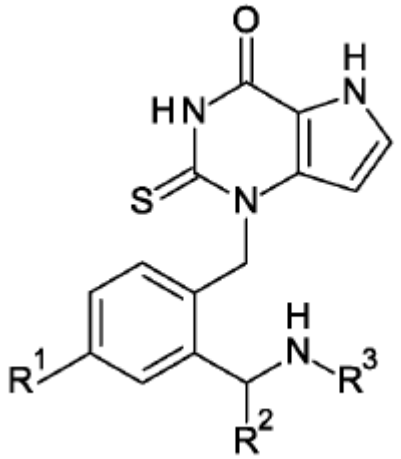
1-{2-[(Metilamino)metil]-4-(trifluorometil)bencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona



2-[(4-Oxo-2-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-1-il)metil]-5-(trifluorometil)benzaldehído (214 mg, 0.61 mmol) y metanamina (2 M en MeOH, 3.03 mL, 6.06 mmol) se disolvieron en MeOH (5 mL) y la solución resultante se transfirió a un frasco de microondas. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 5 min y luego se diluyó con THF (5 mL). Se agregó tetrahidroborato de sodio (183 mg, 4.85 mmol) en pequeñas porciones durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 30 min y luego se detuvo mediante la adición de agua. Los solventes se evaporaron y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa sobre una columna C18 utilizando un gradiente de 15-55% de MeCN en agua, MeCN y tampón d NH_4OAc 0.1 M (95/5/0.2), luego se volvió a purificar utilizando un gradiente de 0-30% de MeCN en agua, MeCN y FA (95/5/0.2). Se obtuvo 62 mg (28%) del compuesto del título. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.42 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 5.85 (s, 2H), 6.10 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.19 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 369 $[M+H]^+$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en la que

R^1 es H, F, Cl o CF_3;

R^2 es H, CH_3 o C_2H_5; y

R^3 es H, CH_3, C_2H_5, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo o ciclopentilo;

o una sal farmacéuticamente de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la que R^1 es Cl.

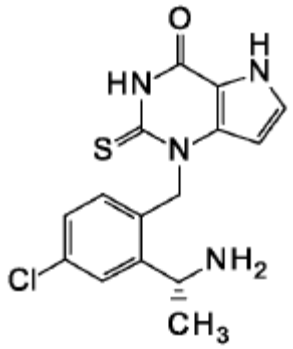
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la que R^2 es CH_3.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la que R^2 es H.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la que R^3 es H.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el átomo de carbono al cual R^2 se une tiene la configuración R cuando R^2 es CH_3 o C_2H_5.

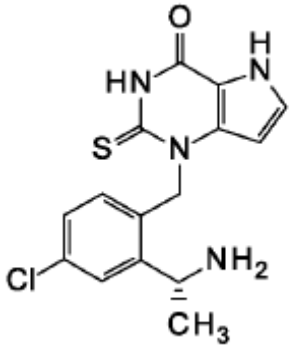
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 1-{2-[(1R)-1-aminoetil]-4-clorobencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro- 4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona:



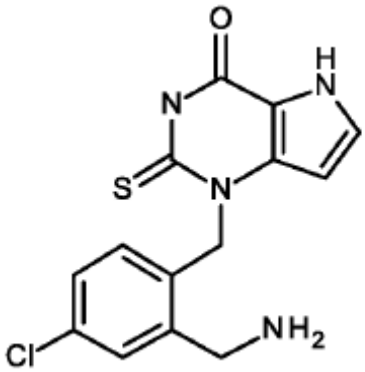
;

o una sal farmacéuticamente de la misma.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 1-{2-[(1R)-1-aminoetil]-4-clorobencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro- 4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona:

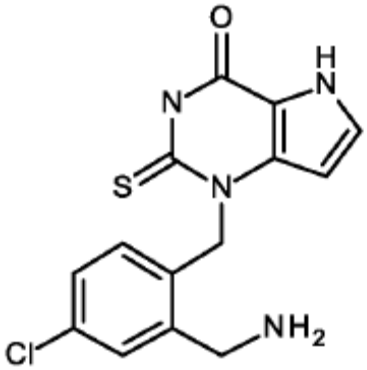


9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 1-[2-(aminometil)-4-clorobencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona:



o una sal farmacéuticamente de la misma.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 1-[2-(aminometil)-4-clorobencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona:



11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de

1-{2-[(1R)-1-aminopropil]-4-clorobencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-[2-(1-aminoetil)-4-clorobencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-{2-[(1S)-1-aminoetil]-4-clorobencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-{4-cloro-2-[1-(metilamino)etil]bencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-{4-cloro-2-[(etilamino)metil]bencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-{4-cloro-2-[(metilamino)metil]bencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-(2-{[(ciclobutilmetil)amino]metil}bencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-(2-[(ciclobutilamino)metil]bencil[-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-{2-[(ciclopentilamino)metil]bencil[-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-(2-{[(2-metilpropil)amino]metil}bencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-(2-[(propan-2-ilamino)metil]bencil[-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-[2-(aminometil)-4-(trifluorometil)bencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-{2-[(metilamino)metil]-4-(trifluorometil)bencil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin- 4-ona; o

una sal farmacéuticamente de los mismos.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente de los mismos, opcionalmente en mezcla con un adyuvante, diluyentes o vehículo farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente del mismo, para uso como un medicamento.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en el tratamiento de insuficiencia cardiaca.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en el tratamiento de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en el tratamiento de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada.

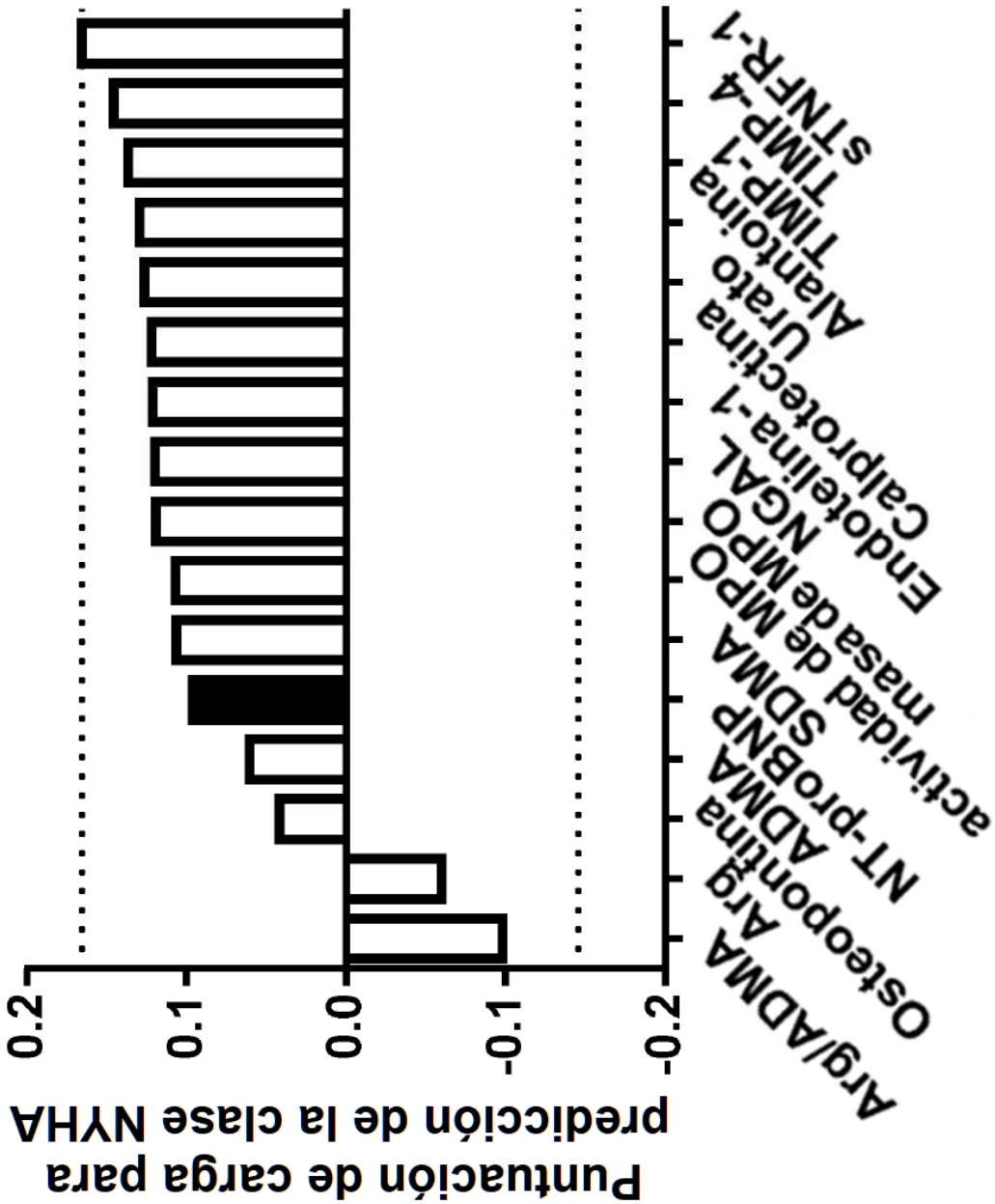

Puntuación de carga para predicción de la clase NYHA
0.2
0.1
0.0
-0.1
-0.2
Arg/ADMA
Arg
Osteopontina
NT-proBNP
ADMA
SDMA
actividad de MPO
masa de MPO
NGAL
Endotelina-1
Calprotectina
Urato
Alantoina
TIMP-1
TIMP-4
sTNFR-1

FIGURA 1

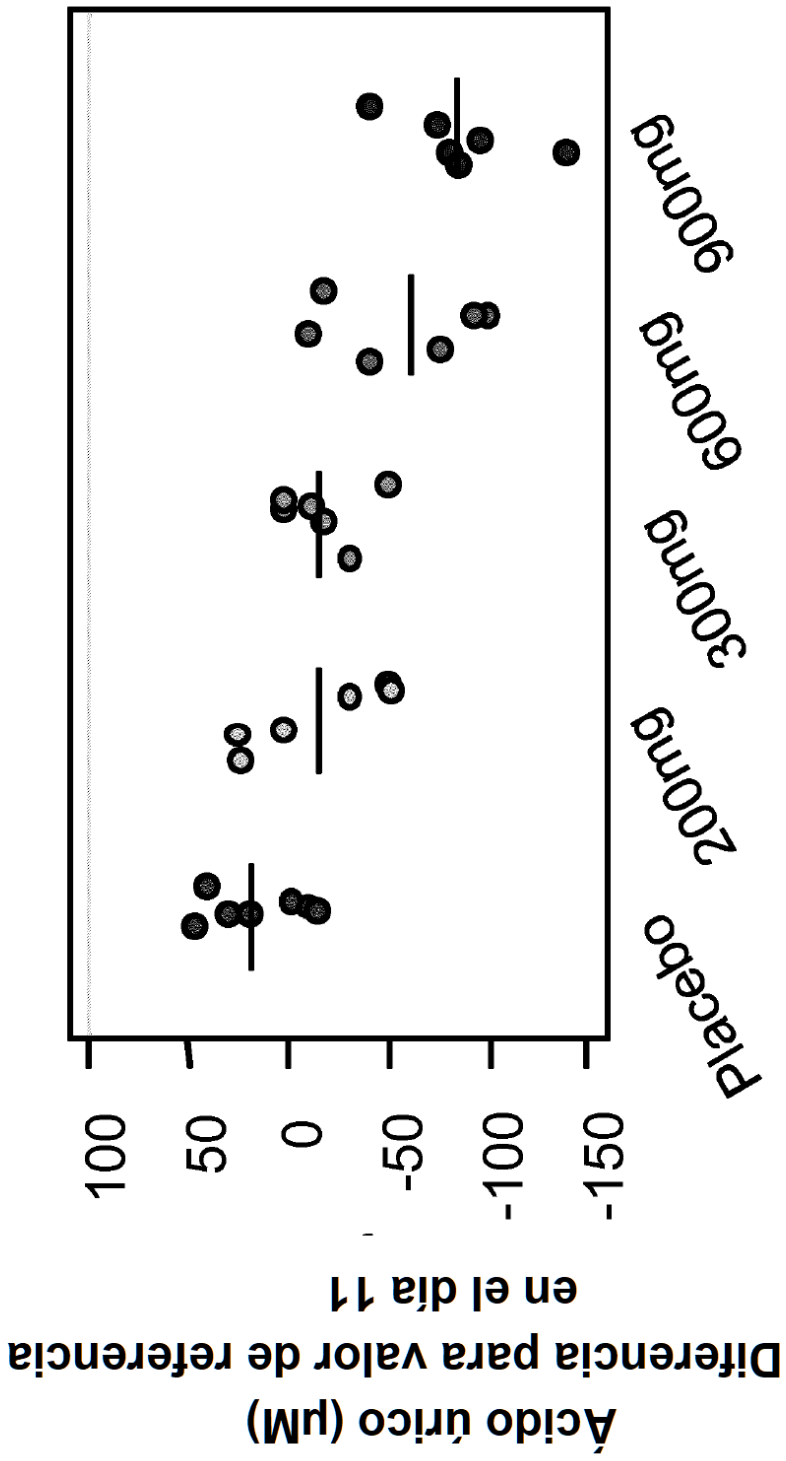

Ácido úrico (µM)
Diferencia para valor de referencia
en el día 11
100
50
0
-50
-100
-150
Placebo
200mg
300mg
600mg
900mg

FIGURA 2

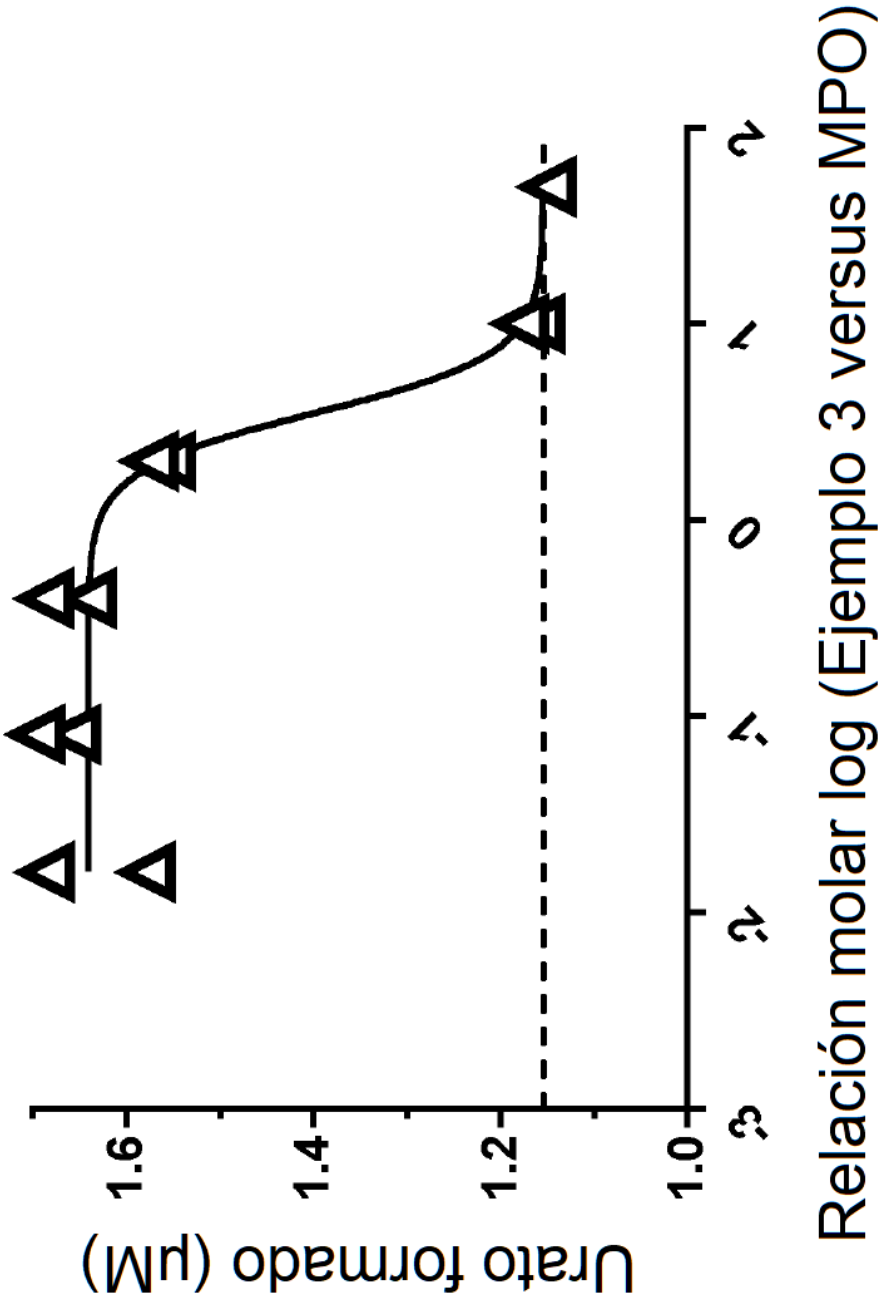

Urato formado (µM)
1.6
1.4
1.2
1.0
-3
-2
-1
0
1
2
Relación molar log (Ejemplo 3 versus MPO)

FIGURA 3

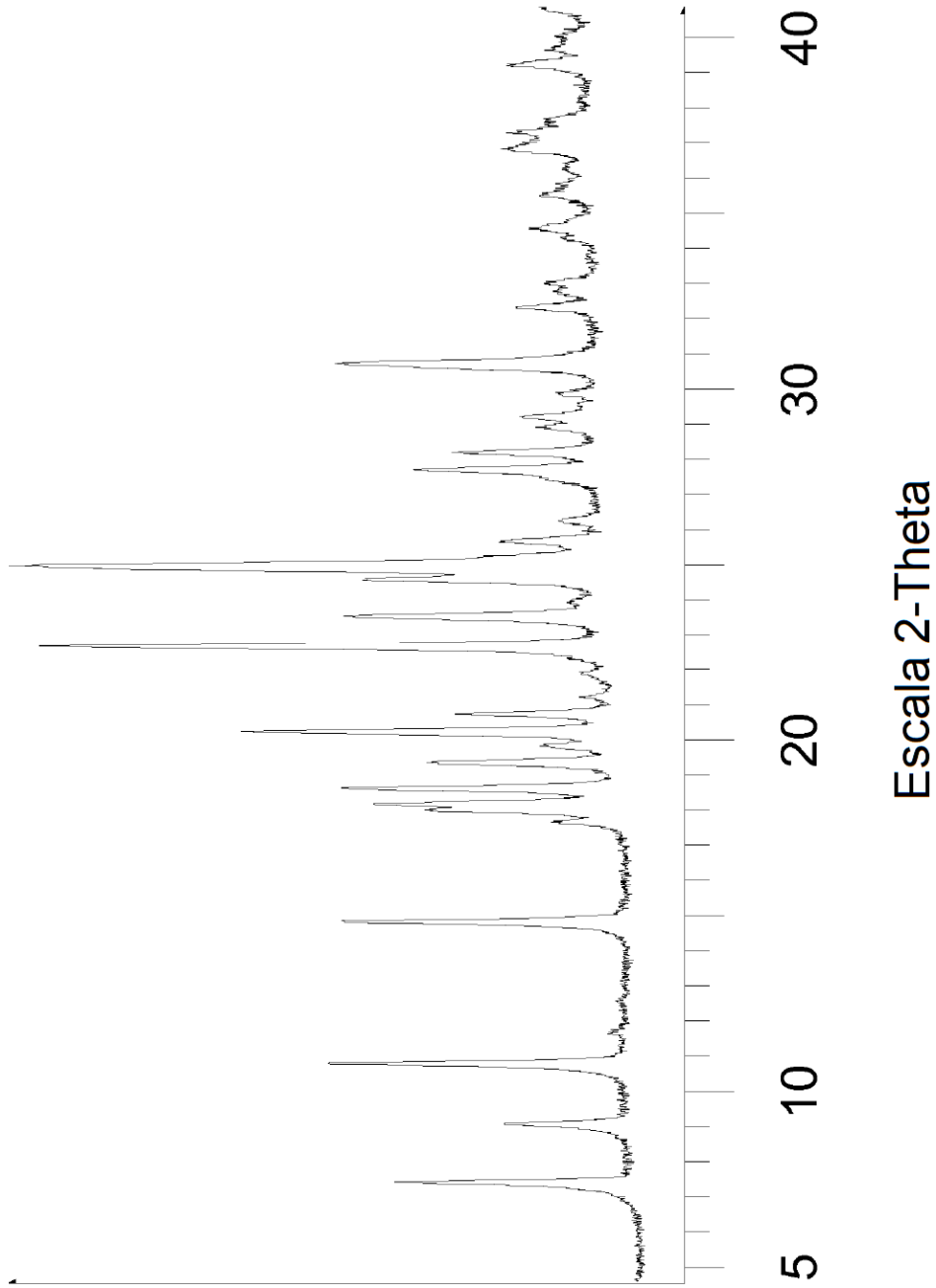


FIGURA 4

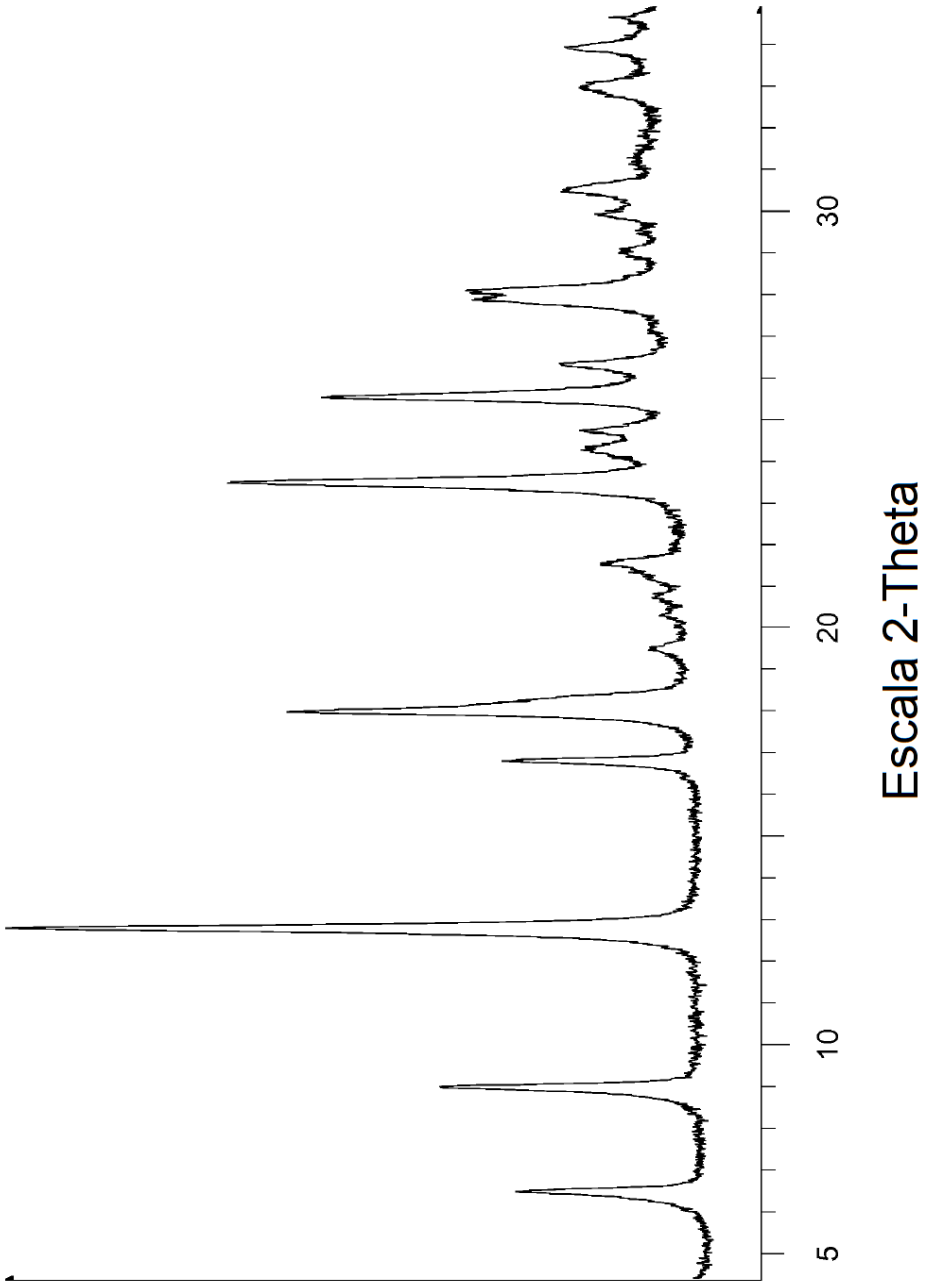


FIGURA 5