

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

07-53254

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO "NOVEDOSOS DERIVADOS DE PIRROLO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ONA Y SU USO EN TERAPIA"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 487/04
A61K31/s19 //A61P9/10

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO Södertälje, Suecia.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTA, D.C. 23 MAY 2007.

En 06-07-2007
Publicación

(FORMA P 10)

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-053254-00000-0000

Fecha: 2007-05-28 16:28:04 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 123

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: S-151 85 Södertälje, Suecia. Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: 3264270 Fax: 8069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 8069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BÖGEVIG, Anders; LO-ALFREDSSON, Yvonne; PIVONKA, Donald y TIDÉN, Anna-Karin. Dirección: AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje y AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 Nacionalidad o Domicilio: Suecia y Estados Unidos.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/SE2005/001835</u> Fecha: <u>05/12/05</u> Publicación Internacional No. <u>WO2006/062485 A1</u> Fecha: <u>15/06/06</u>			
6 Título (54) NOVEDOSOS DERIVADOS DE PIRROLO[3,2-D]PIRIMIDINA-4-ONA Y SU USO EN TERAPIA			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 487/04</u> <u>A61K31/519</u> // <u>A61P9/10</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen SE SE	(32) Fecha 06-12-04 13-05-05	(31) Número de Solicitud 0402972-4 0501093-9
9 Comprobante de Pago No. 07-35,288		Fecha: <u>7 de Mayo de 2007</u>	

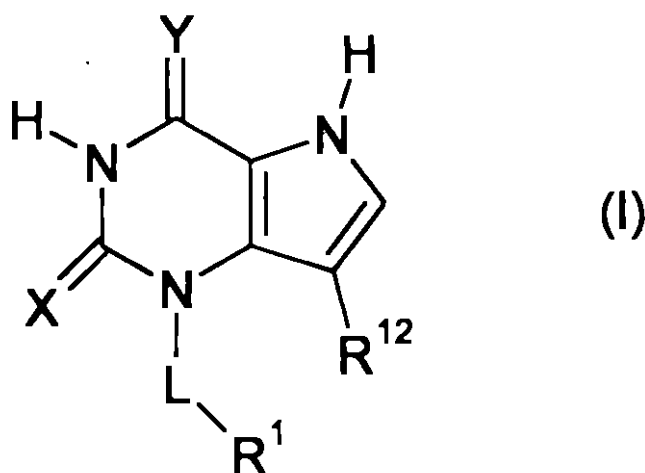
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción y Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Useaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-053254-00000-0000

Fecha: 2007-05-28 18:28:04 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 123

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 35,286
FECHA : MAYO 7 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	64016222	07/05/2007	7,446,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

S

RESPONSABLE : _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a arbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

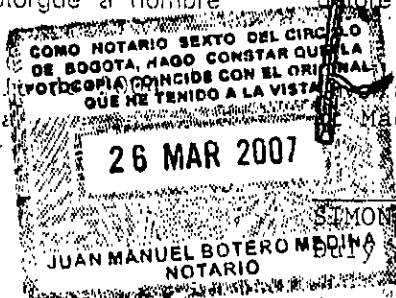
Dado y firmado el 22 de Julio
en Macclesfield, Inglaterra

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications, to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and or any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

and signed this 22nd day of July 2004
Macclesfield, England



SIMON RICHARD REEVES
Authorized Signatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia

, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

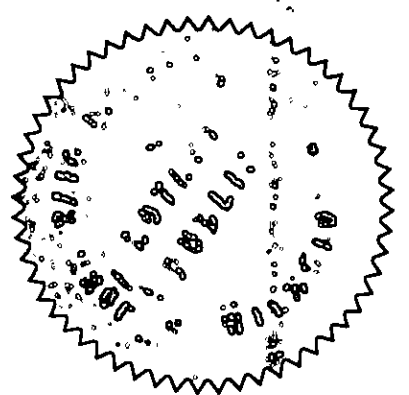
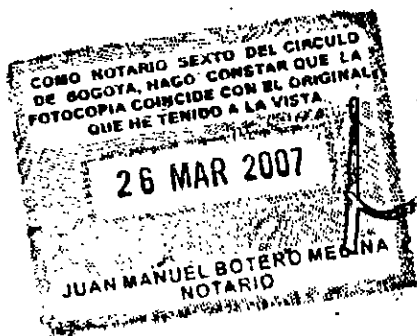
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Huse
Notary Public
Widmarsh
Weshire
England



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

- 1 Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

- 2 Has been signed by John Haig Ekserdjian
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

- 5 at London/à Londres
- 6 the/le 02 August 2004
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

- 8 Number/sous No G479981

- 9 Stamp
timbre

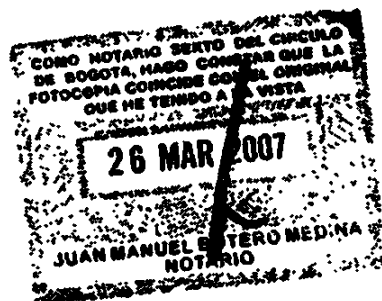
- 10 Signature E. M. Fitzgerald



A handwritten signature in black ink, appearing to be 'E. M. Fitzgerald', enclosed within a circular stamp.

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



6

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

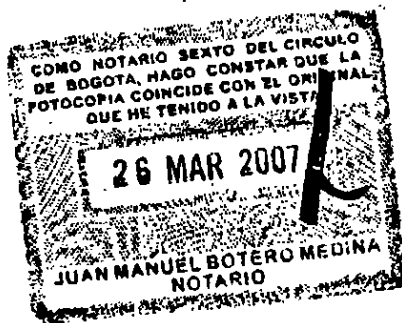
Certificación Notarial

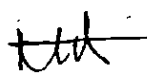
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

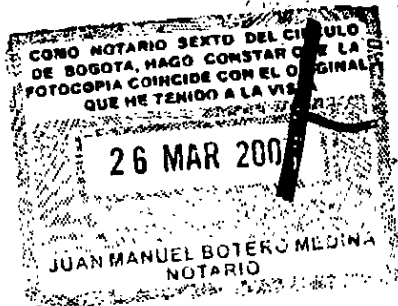
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

Handwritten signature and stamp at the top of the page.

Handwritten signature: *Yurthra Arceaga*

Refino folios 9, 10 y 11
- Extracto
- Tapetes

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
26 MAR 2007
JUAN MANUEL BUSTO MEDINA
NOTARIO



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Enterprise Content Management & BPM

8

Expediente No		No de unidades	No de Follo
Item			✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Art Fuel

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/SE2005/001835
A. CLASIFICACION DE MATERIA CPI: ver hoja extra		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)		
CPI: A61K, C07D		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
SE, DK, FI, Ninguna clasificación anterior		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
EPO-INTERNO, DATO WPI, PAJ, DATO CHEM ABS		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 03089430 A1 (ASTRAZENECA AB), 30 de Octubre de 2003 (30.10.2003), reivindicaciones 1-11, resumen, RN:618913-14-7, 618913-17-0, 618913-21-6, 618913-22-7, 618913-29-4, 618913-32-9, 618913-16-9, 139460-82-5, 618913-20-5, 618913-24-9, 618913-25-0, 618913-26-1, 618913-27-2,	1-3, 5-11, 13-16,22-26
X	----- 618913-28-3, 618913-30-7, 618913-31-8	1-3, 5-11, 13-16,22-26
X	----- WO 9940091 A1 (AMGEN INC.), 12 de agosto de 1999 (12.08.1999), figura 3	27
A	--- figura 3, resumen, RN:237435-30-2	1-26
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
° Categorías especiales de documentos citados:		
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia		'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo
'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)		'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		
'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		'&' documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional	
15 de Febrero de 2006	21-02-2006	
Nombre y dirección de correo de ISA/ Oficina de Patente Sueca Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsímile No. +46 8 666 02 86	Funcionario autorizado Eva Johansson/EÓ Teléfono No. + 46 8 782 25 00	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2005/001835

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 0059449 A2 (EURO-CELTIQUE S.A.), 12 de Octubre de 2000 (12.10.2000), RN:162278-87-7, 162278-88-8, 162278-90-2, 162278-93-5, 162278-94-6, 300783-45-3, 300783-48-6, 300783-53-3 -----	1-27
P,A	WO 2005037835 A1 (ASTRAZENECA AB), 28 de abril de 2005 (28.04.2005), reivindicaciones 1-9, resumen -----	1-27
A	WO 03000694 A1 (ALMIRALL PRODESFARMA S.A.), 3 de enero de 2003 (03.01.2003), RN:480992-38-9, 480992-39-0, 480992-40-3, 480992-41-4, 480992-42-5, 480993-71-3 -----	1-27
A	WO 03082873 A1 (ALMIRALL PRODESFARMA S.A.), 9 de Octubre de 2003 (09.10.2003) -----	1-27
A	SUDHAKAR RAO, T. EL AL: "Síntesis de 4-Beta-D- ribofuramosilpirazolo (4,3-d)-pirimidinas 5,7-disustituidas y 1-Beta- D-ribofuramosilpirrolo (3,2-d)-pirimidinas 2,4-disustituidas como congeneros de uridina y citidina" J. Heterocyclic Chem., 1992, volumen 29, página 343-página 354, compuesto 27 y 28, RN: 142545-01-5 ---	1-27
A	IMAI, KIN-ICHI ET AL:" Estudios de antagonistas de ácido nucléico VII. Síntesis y caracterización de 1,4,6-triazaindenos de (5H-pirrolo (3,2-d) pirimidinas)", Chem, Pharm. Bull., 1964, volumen 12, no. 9, página 1030-página 1042, página 1039, compuesto (PPy-XX), RN: 91184-33-7 ---	1-27
P,A	WO 2005042534 A2 (CV THERAPEUTICS, INC.), 12 de mayo de 2005 (12.05.2005), resumen, reivindicaciones 1-16, 18, 26-27, 32 ----- -----	1-27

Forma PCT/ISA/210 (continuación de la hoja segunda) (Abril 2005)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/SE2005/001835

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 9618400 A1 (EUROCELTIQUE, S.A.), 20 de junio de 1996 (20.06.1996) ---- -----	1-27

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/SE2005/001835

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:17-21

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

las reivindicaciones 17-21 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia, también como

---/---

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla No. III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estaban acompañados por la protesta del solicitante y, si es el caso, el pago de un derecho de protesta.
- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estaban acompañados por la protesta del solicitante pero el derecho de protesta que aplica no fue pagado dentro del límite de tiempo especificado en la invitación.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estaba acompañado de ninguna protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2005/001835

Casilla II. 1

métodos/ Regla 39.1 (iv). Sin embargo, una búsqueda ha sido ejecutada para estas reivindicaciones. La búsqueda ha sido basada en los efectos alegados de los compuestos.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2005/001835

CLASIFICACIÓN DE PATENTE INTERNACIONAL (CPI):

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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
información sobre miembros familias de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2005/001835

WO	03089430	A1	30/10/2003	AT	292371 T	15/04/2005
				AU	2003224548 A	00/00/0000
				BR	0309012 A	01/02/2005
				CA	2449246 A	27/12/2002
				CA	2480452 A	30/10/2003
				CN	1646531 A	27/07/2005
				DE	60203619 D,T	15/09/2005
				EP	1397038 A,B	17/03/2004
				SE	1397038 T3	
				EP	1499613 A	26/01/2005
				JP	2005526836 T	08/09/2005
				NO	20044998 A	18/01/2005
				SE	0201193 D	00/00/0000
				US	20040182325 A	23/09/2004
				US	20050234036 A	20/10/2005
				AU	2002357543 A	00/00/0000
				BR	0214388 A	03/11/2004
				EP	1458541 A	22/09/2004
				JP	2005511363 T	28/04/2005
				SE	0202239 D	00/00/0000
				US	20040239005 A	02/12/2004
WO	9940091	A1	12/08/1999	AU	747920 B	30/05/2002
				AU	2659099 A	23/08/1999
				CA	2319275 A	12/08/1999
				EP	1054887 A	29/11/2000
				JP	2003502272 T	21/01/2003
				US	6187777 B	13/02/2001
				US	6583154 B	24/06/2003
				ZA	9900967 A	06/08/1999
				US	6566503 B	20/05/2003
				US	20030027990 A	06/02/2003
WO	0059449	A2	12/10/2000	AU	4053800 A	23/10/2000
				BR	0011182 A	10/06/2003
				CA	2367143 A	12/10/2000
				CN	1377353 A,T	30/10/2002
				EP	1169321 A	09/01/2002
				HU	0200938 A	28/10/2002
				IL	145701 D	00/00/0000
				JP	2002541078 T	03/12/2002
				US	6294541 B	25/09/2001
				US	6319928 B	20/11/2001
				US	6413975 B	02/07/2002
				US	20030073834 A	17/04/2003
WO	2005037835	A1	28/04/2005	SE	0302756 D	00/00/0000
WO	03000694	A1	03/01/2003	EP	1409489 A	21/04/2004
				ES	1049274 U,Y	16/11/2001
				ES	2193839 A,B	01/11/2003
				JP	2004534828 T	18/11/2004
				US	20050070558 A	31/03/2005

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
información sobre miembros familias de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2005/001835

WO	03082873	A1	09/10/2003	AU	2003215680	A	00/00/0000
				EP	1492793	A	05/01/2005
				ES	1051565	U,Y	16/08/2002
				ES	2208063	A,B	01/06/2004
				JP	2005526817	T	08/09/2005
				US	20050261248	A	24/11/2005
WO	2005042534	A2	12/05/2005	US	20050119287	A	02/06/2005
WO	9618400	A1	20/06/1996	AT	247655	T	15/09/2003
				AU	4527996	A	03/07/1996
				CA	2206804	A,C	20/06/1996
				DE	69531555	D,T	17/06/2004
				EP	0799040	A,B	08/10/1997
				IL	116382	D	00/00/0000
				JP	2001523213	T	20/11/2001
				US	5977119	A	02/11/1999
				US	6025361	A	15/02/2000
				US	6268373	B	31/07/2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2005/001835

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61K, C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03089430 A1 (ASTRAZENECA AB), 30 October 2003 (30.10.2003), claims 1-11, abstract, RN:618913-14-7, 618913-17-0, 618913-21-6, 618913-22-7, 618913-29-4, 618913-32-9, 618913-16-9, 139460-82-5, 618913-20-5, 618913-24-9, 618913-25-0, 618913-26-1, 618913-27-2,	1-3,5-11, 13-16,22-26
X	618913-28-3, 618913-30-7, 618913-31-8 --	1-3,5-11, 13-16,22-26
X	WO 9940091 A1 (AMGEN INC.), 12 August 1999 (12.08.1999), figure 3	27
A	figure 3, abstract, RN:237435-30-2 --	1-26

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 February 2006

Date of mailing of the international search report

21-02-2006

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Eva Johansson/EÖ

Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/001835

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 0059449 A2 (EURO-CELTIQUE S.A.), 12 October 2000 (12.10.2000), RN:162278-87-7, 162278-88-8, 162278-90-2, 162278-93-5, 162278-94-6, 300783-45-3, 300783-48-6, 300783-53-3 --	1-27
P,A	WO 2005037835 A1 (ASTRAZENECA AB), 28 April 2005 (28.04.2005), claims 1-9, abstract --	1-27
A	WO 03000694 A1 (ALMIRALL PRODESFARMA S.A.), 3 January 2003 (03.01.2003), RN:480992-38-9, 480992-39-0, 480992-40-3, 480992-41-4, 480992-42-5, 480993-71-3 --	1-27
A	WO 03082873 A1 (ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.), 9 October 2003 (09.10.2003) --	1-27
A	SUDHAKAR RAO, T. ET AL, "Synthesis of 5,7-Disubstituted-4-Beta-D-ribofuranosylpyrazolo(4,3 -d)-pyrimidines and 2,4-Disubstituted-1-Beta-D-ribofuranosylpyrrolo(3,2- d)-pyrimidines as Congeners of Uridine and Cytidine", J. Heterocyclic Chem., 1992, Volume 29, page 343 - page 354, compound 27 and 28, RN:142545-01-5 --	1-27
A	IMAI, KIN-ICHI ET AL, "Studies on Nucleic Acid Antagonists. VII. Synthesis and Characterization of 1,4,6-Triazaindenes (5H-Pyrrolo(3,2-d)pyrimidines)", Chem. Pharm. Bull., 1964, Volume 12, no. 9, page 1030 - page 1042, page 1039, compound (PPy-XX), RN:91184-33-7 --	1-27
P,A	WO 2005042534 A2 (CV THERAPEUTICS, INC.), 12 May 2005 (12.05.2005), abstract, claims 1-16,18,26-27, 32 --	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/001835

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 9618400 A1 (EUROCELTIQUE, S.A.), 20 June 1996 (20.06.1996) -----	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2005/001835

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17-21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 17-21 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic
.../...
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Box II.1

methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2005/001835

INTERNATIONAL PATENT CLASSIFICATION (IPC) :

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

23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/SE 2005/001835

WO	03089430	A1	30/10/2003	AT	292371 T	15/04/2005
				AU	2003224548 A	00/00/0000
				BR	0309012 A	01/02/2005
				CA	2449246 A	27/12/2002
				CA	2480452 A	30/10/2003
				CN	1646531 A	27/07/2005
				DE	60203619 D,T	15/09/2005
				EP	1397038 A,B	17/03/2004
				SE	1397038 T3	
				EP	1499613 A	26/01/2005
				JP	2005526836 T	08/09/2005
				NO	20044998 A	18/01/2005
				SE	0201193 D	00/00/0000
				US	20040182325 A	23/09/2004
				US	20050234036 A	20/10/2005
				AU	2002357543 A	00/00/0000
				BR	0214388 A	03/11/2004
				EP	1458541 A	22/09/2004
				JP	2005511363 T	28/04/2005
				SE	0202239 D	00/00/0000
				US	20040239005 A	02/12/2004
WO	9940091	A1	12/08/1999	AU	747920 B	30/05/2002
				AU	2659099 A	23/08/1999
				CA	2319275 A	12/08/1999
				EP	1054887 A	29/11/2000
				JP	2003502272 T	21/01/2003
				US	6187777 B	13/02/2001
				US	6583154 B	24/06/2003
				ZA	9900967 A	06/08/1999
				US	6566503 B	20/05/2003
				US	20030027990 A	06/02/2003
WO	0059449	A2	12/10/2000	AU	4053800 A	23/10/2000
				BR	0011182 A	10/06/2003
				CA	2367143 A	12/10/2000
				CN	1377353 A,T	30/10/2002
				EP	1169321 A	09/01/2002
				HU	0200938 A	28/10/2002
				IL	145701 D	00/00/0000
				JP	2002541078 T	03/12/2002
				US	6294541 B	25/09/2001
				US	6319928 B	20/11/2001
				US	6413975 B	02/07/2002
				US	20030073834 A	17/04/2003
WO	2005037835	A1	28/04/2005	SE	0302756 D	00/00/0000
WO	03000694	A1	03/01/2003	EP	1409489 A	21/04/2004
				ES	1049274 U,Y	16/11/2001
				ES	2193839 A,B	01/11/2003
				JP	2004534828 T	18/11/2004
				US	20050070558 A	31/03/2005

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

15 de Junio de 2006 (15.06.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2006/062465 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷ :

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

(74) Agente: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property; S-151 85 Södertälje (SE).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2005/001835

(22) Fecha de Registro Internacional: 5 de Diciembre de 2005
(05.12.2005)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

0402972-4 6 de Diciembre de 2004 (06.12.2004) SE
0501093-9 13 de Mayo de 2005 (13.05.2005) SE

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera para toda clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GE, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera para toda clase de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante (Para todos los Estados designados excepto US):
ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventores; e

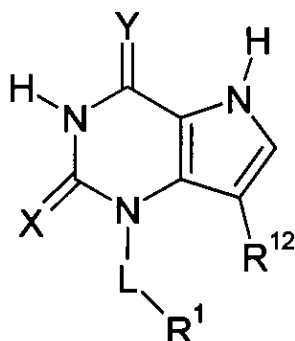
(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): BÖGEVIG, Anders [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). LO-ALFREDSSON, Yvonne [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). PIVONKA, Donald [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US). TIDÉN, Ann-Karin [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Gúlas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: NOVEDOSOS DERIVADOS DE PIRROLO[3,2-D]PIRIMIDINA-4-ONA Y SU USO EN TERAPIA



(I)

(57) Resumen: Se revelan novedosos compuestos de fórmula (I) En donde R¹, R¹², L, X y Y son como define en la descripción, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; junto con procesos para su preparación, composiciones que los contienen y su uso en terapia. Los compuestos son inhibidores de la enzima MPO y por lo tanto son particularmente útiles en el tratamiento o profilaxis de desórdenes neuroinflamatorios, desórdenes cardiovasculares y desórdenes respiratorios.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 June 2006 (15.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/062465 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property,
S-151 85 Södertälje (SE).

(21) International Application Number:
PCT/SE2005/001835

(22) International Filing Date:
5 December 2005 (05.12.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0402972-4 6 December 2004 (06.12.2004) SE
0501093-9 13 May 2005 (13.05.2005) SE

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

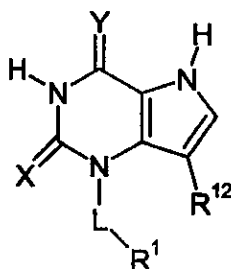
(75) Inventors/Applicants (for US only): BÖGEVIG, An-
ders [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85
Södertälje (SE). LO-ALFREDSSON, Yvonne [SE/SE];
AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).
PIVONKA, Donald [US/US]; AstraZeneca Wilmington,
1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, DE
19850-5437 (US). TIDÉN, Anna-Karin [SE/SE]; As-
traZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NOVEL PYRROLO [3, 2-D] PYRIMIDIN-4-ONE DERIVATIVES AND THEIR USE IN THERAPY



(I)

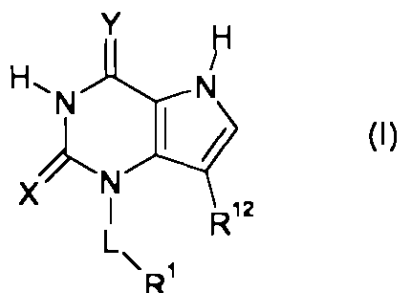
(57) Abstract: There are disclosed novel compounds of formula (I)
wherein R¹, R¹², L, X and Y are as defined in the specification, and
pharmaceutically acceptable salts thereof; together with processes for
their preparation, compositions containing them and their use in ther-
apy. The compounds are inhibitors of the enzyme MPO and are thereby
particularly useful in the treatment or prophylaxis of neuroinflamma-
tory disorders, cardiovascular disorders and respiratory disorders.

WO 2006/062465 A1

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5

En donde:

Por lo menos uno de X y Y representa S, y el otro representa O ó S;

- L representa un enlace directo o alquileo C₁₋₇, dicho alquileo incorporando
 10 opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O, S(O)_n y NR⁶, dicho
 alquileo incorporando opcionalmente uno o dos enlaces dobles carbono-
 carbono, y estando dicho alquileo opcionalmente sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, halógeno, CN y
 NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₈ y alcoxi C₁₋₈, dicho alcoxi incorporando opcionalmente un
 15 carbonilo adyacente al oxígeno;

n representa un entero de 0, 1 ó 2;

R¹ representa hidrógeno, o

- i) un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que
 20 incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados
 independientemente de O, N y S, e incorporando opcionalmente un grupo
 carbonilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 independientemente de halógeno, SO₂R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, OH, alquilo C₁₋₇, alcoxi
 C₁₋₇, CN, CONR²R³, NR²COR³ y COR³, estando dicho alcoxi opcionalmente
 25 sustituido además con alcoxi C₁₋₈, y dicho alcoxi incorporando opcionalmente
 un carbonilo adyacente al oxígeno y estando dicho alquilo opcionalmente
 sustituido además con hidroxilo o alcoxi C₁₋₈, e incorporando dicho alquilo o
 alcoxi opcionalmente un carbonilo adyacente al oxígeno o en cualquier posición
 en el alquilo; o

30

- ii) un sistema de anillo aromático seleccionado de fenilo, bifenilo, naftilo o
 una estructura de anillo heteroaromático monocíclico o bicíclico que contiene

de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, estando dicho sistema de anillo aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, SO_2R^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, OH, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , CN, CONR^2R^3 , NR^2COR^3 y COR^3 ;
 5 estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi C_{1-8} e incorporando dicho alcoxi opcionalmente un carbonilo adyacente al oxígeno, y estando dicho alquilo opcionalmente sustituido además con hidroxilo o alcoxi C_{1-8} e incorporando dicho alquilo o alcoxi opcionalmente un carbonilo adyacente al oxígeno o en cualquier posición en el alquilo;

10

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

en cada ocurrencia, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 y R^{10} representan
 15 independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-8} o alcoxi C_{1-8} incorporando dicho alcoxi opcionalmente un carbonilo adyacente al oxígeno, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido además con halógeno, alcoxi C_{1-8} , CHO, alcanilo C_{2-8} , OH, CONR^7R^8 y NR^7COR^8 ;

20 o los grupos NR^2R^3 , NR^4R^5 y NR^9R^{10} representan cada uno independientemente un anillo azacíclico saturado de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR^{11} , estando dicho anillo opcionalmente sustituido además con halógeno, alcoxi C_{1-8} , CHO, alcanilo C_{2-8} , OH, CONR^7R^8 y NR^7COR^8 ;

25

en cada ocurrencia R^7 , R^8 y R^{11} representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-8} , o el grupo NR^7R^8 representa un anillo azacíclico saturado de 5- a 7-miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR^{11} ;

30

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

con la condición de que no se reivindican los compuestos 1- β -D-ribofuranosil-2-oxopirrol[3,2-d]pirimidina-4(3H,5H)-tione, 1-(2,3,5-tri-O-benzoil-1- β -D-ribofuranosil)-2-oxopirrol[3,2-d]pirimidina-4(3H,5H)-tione y 5,7-dimercapto-1,4,6-triazaindano.

35

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 representa hidrógeno.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde X representa S y Y representa O.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde Y representa S y X representa O.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde L es un enlace directo o representa alquileo C_{1-7} ; estando dicho alquileo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_{1-6} .
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde L representa alquileo C_{1-3} ; estando dicho alquileo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_{1-6} .
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^1 representa un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, e incorpora opcionalmente un grupo carbonilo; estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi C_{1-6} .
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^1 representa un sistema de anillo aromático seleccionado de fenilo, bifenilo, naftilo o un anillo heteroaromático de 5- o 6-miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, estando dicho anillo aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi C_{1-6} .
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde L representa un alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido y R^1 representa un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3- a 7- miembros que incorpora opcionalmente uno

o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, y que incorpora opcionalmente un grupo carbonilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, estando dicho
 5 alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi C₁₋₆.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde L representa alquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido y R¹ representa un sistema de anillo aromático seleccionado de fenilo, bifenilo, naftilo o un anillo heteroaromático de
 10 5- o 6- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, estando dicho anillo aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi C₁₋₆.

15 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X representa S, Y representa O, L representa alquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido y R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido.

20 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X representa S, Y representa O, L representa alquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido y R¹ representa piridilo opcionalmente sustituido.

25 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X representa S, Y representa O, L representa alquileo C₁₋₃, sustituido con alcoxi C₁₋₆ y R¹ representa hidrógeno.

14. Un compuesto, siendo dicho compuesto:
 1-butil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirroló[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 30 1-isobutil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirroló[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirroló[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(2-fluoro-bencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirroló[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[2-(2-metoxietoxi)-3-propoxibencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirroló[3,2-
 d]pirimidin-4-ona;
 35 1-(6-etoxi-piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirroló[3,2-d]pirimidin-4-
 ona;
 1-piperidin-3-ilmetil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirroló[3,2-d]pirimidin-4-ona;

- 1-butil-4-tioxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirolo[3,2-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2-isopropoxietil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(2-metoxi-2-metilpropil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(2-etoxi-2-metilpropil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 5 1-(piperidin-4-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(1-metilpiperidin-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 10 1-(2-metoxibencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(3-metoxibencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 15 1-[(3-(2-etoxietoxi)piridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 20 1-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(5-cloro-1H-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(5-fluoro-1H-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 25 1-(1H-indol-6-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-indol-5-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(5-fluoro-1H-indol-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 30 1-(1H-imidazol-5-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(4,5-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 35 7-bromo-1-isobutil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona; y
 1-(3-clorofenil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismo.

15. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
5 para su uso como un medicamento.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en mezcla con un
10 adyuvante, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

17. Un método para tratar o reducir el riesgo de enfermedades o condiciones en los cuales resulta benéfica la inhibición de la enzima MPO, que comprende administrar a una persona que sufre de o está en riesgo de sufrir
15 dicha enfermedad o condición, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un método para tratar o reducir el riesgo de desórdenes neuroinflamatorios que comprende administrar a una persona que sufre de o
20 está en riesgo de sufrir dicha enfermedad o condición, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 19. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en donde dicho desorden neuroinflamatorio es esclerosis múltiple.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en donde dicha
30 enfermedad o condición es aterosclerosis.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en donde dicha enfermedad o condición es EPOC.

35 22. El uso del compuesto de fórmula (I) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento o profilaxis de

enfermedades o condiciones en las cuales resulta benéfica la inhibición de la enzima MPO.

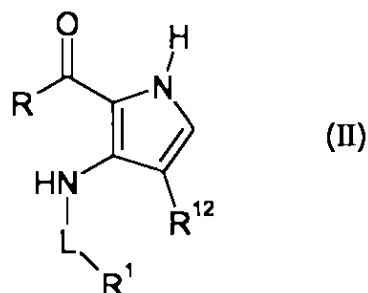
23. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento o profilaxis de desórdenes neuroinflamatorios.

24. El uso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho desorden neuroinflamatorio es esclerosis múltiple.

25. El uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde dicha enfermedad o condición es ateroescclerosis.

26. El uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde dicha enfermedad o condición es EPOC.

27. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal, enantiómero, diastereoisómero o racemato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el proceso comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)



en donde R^1 y L como se define en la reivindicación 1 y R representa alcoxi C_{1-6} o NH_2 ;

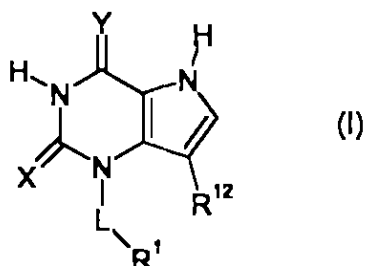
con un isotiocianato de alcoxycarbonilo C_{1-6} o con un isotiocianato de fenilcarbonilo;

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

cuando se desee convertir el compuesto de fórmula (I) resultante en un isómero óptico del mismo.

Claims

1. A compound of formula (I)



wherein:

at least one of X and Y represents S, and the other represents O or S;

L represents a direct bond or C1 to 7 alkylene, said alkylene optionally incorporating a
 10 heteroatom selected from O, S(O)_n and NR⁶, said alkylene optionally incorporating one or
 two carbon-carbon double bonds, and said alkylene being optionally substituted by one or
 more substituents selected independently from OH, halogen, CN and NR⁴R⁵, C1 to 6 alkyl
 and C1 to 6 alkoxy, said alkoxy optionally incorporating a carbonyl adjacent to the
 oxygen;

15 n represents an integer 0, 1 or 2;

R¹ represents hydrogen, or

i) a saturated or partially unsaturated 3 to 7 membered ring optionally incorporating one
 or two heteroatoms selected independently from O, N and S, and optionally incorporating a
 carbonyl group, optionally substituted by one or more substituents independently selected
 20 from halogen, SO₂R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, OH, C1 to 7 alkyl, C1 to 7 alkoxy, CN, CONR²R³,
 NR²COR³ and COR³, said alkoxy being optionally further substituted by C1 to 6 alkoxy
 and said alkoxy optionally incorporating a carbonyl adjacent to the oxygen, and said alkyl
 being optionally further substituted by hydroxy or C1 to 6 alkoxy and said alkyl or alkoxy
 optionally incorporating a carbonyl adjacent to the oxygen or at any position in the alkyl;

25 or

ii) an aromatic ring system selected from phenyl, biphenyl, naphthyl or a monocyclic or bicyclic heteroaromatic ring structure containing 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S, said aromatic ring system being optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, SO_2R^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, OH, C1 to 7 alkyl, C1 to 7 alkoxy, CN, CONR^2R^3 , NR^2COR^3 and COR^3 ; said alkoxy being optionally further substituted by C1 to 6 alkoxy and said alkoxy optionally incorporating a carbonyl adjacent to the oxygen, and said alkyl being optionally further substituted by hydroxy or C1 to 6 alkoxy and said alkyl or alkoxy optionally incorporating a carbonyl adjacent to the oxygen or at any position in the alkyl;
 R^{12} represents hydrogen or halogen or a carbon optionally substituted with one to three halogen atoms;
 at each occurrence, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 and R^{10} independently represent hydrogen, C1 to 6 alkyl or C1 to 6 alkoxy said alkoxy optionally incorporating a carbonyl adjacent to the oxygen, said alkyl being optionally further substituted by halogen, C1 to 6 alkoxy, CHO, C2 to 6 alkanoyl, OH, CONR^7R^8 and NR^7COR^8 ;
 or the groups NR^2R^3 , NR^4R^5 and NR^9R^{10} each independently represent a 5 to 7 membered saturated azacyclic ring optionally incorporating one additional heteroatom selected from O, S and NR^{11} , said ring being optionally further substituted by halogen, C1 to 6 alkoxy, CHO, C2 to 6 alkanoyl, OH, CONR^7R^8 and NR^7COR^8 ;
 at each occurrence R^7 , R^8 and R^{11} independently represent hydrogen or C1 to 6 alkyl, or the group NR^7R^8 represents a 5- to 7-membered saturated azacyclic ring optionally incorporating one additional heteroatom selected from O, S and NR^{11} ;
 and pharmaceutically acceptable salts thereof;
 with the proviso that the compounds 1- β -D-ribofuranosyl-2-oxopyrrolo[3,2-d]pyrimidine-4(3H,5H)-thione, 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-1- β -D-ribofuranosyl)-2-oxopyrrolo[3,2-d]pyrimidine-4(3H,5H)-thione and 5,7-dimercapto-1,4,6-triazaindene are disclaimed.

2. A compound according to claim 1, wherein R^1 represents hydrogen.

3. A compound according to claim 1 or 2, wherein X represents S and Y represents O.
4. A compound according to claim 1 or 2, wherein Y represents S and X represents O.
5. A compound according to any one of claims 1 to 4, wherein L is a direct bond or represents C1 to 7 alkylene; said alkylene being optionally substituted by one or more C1 to 6 alkoxy.
6. A compound according to any one of claims 1 to 4, wherein L represents C1 to 3 alkylene; said alkylene being optionally substituted by one or more C1 to 6 alkoxy.
7. A compound according to any one of claims 1 to 6, wherein R¹ represents a saturated or partially unsaturated 3 to 7 membered ring optionally incorporating one or two heteroatoms selected independently from O, N and S, and optionally incorporating a carbonyl group; said ring being optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, C1 to 6 alkyl and C1 to 6 alkoxy, said alkoxy being optionally further substituted by C1 to 6 alkoxy.
8. A compound according to any one of claims 1 to 6, wherein R¹ represents an aromatic ring system selected from phenyl, biphenyl, naphthyl or a five- or six-membered heteroaromatic ring containing 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S, said aromatic ring being optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, C1 to 6 alkyl and C1 to 6 alkoxy, said alkoxy being optionally further substituted by C1 to 6 alkoxy.
9. A compound according to claim 1, wherein L represents an optionally substituted C1 to 3 alkylene and R¹ represents a saturated or partially unsaturated 3- to 7-membered ring optionally incorporating one or two heteroatoms selected independently from O, N and S, and optionally incorporating a carbonyl group, said ring being optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, C1 to 6 alkyl and C1 to 6 alkoxy, said alkoxy being optionally further substituted by C1 to 6 alkoxy.

10. A compound according to claim 1, wherein L represents optionally substituted C1 to 3 alkylene and R¹ represents an aromatic ring system selected from phenyl, biphenyl, naphthyl or a five- or six-membered heteroaromatic ring containing 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S, said aromatic ring being optionally substituted by
 5 one or more substituents independently selected from halogen, C1 to 6 alkyl and C1 to 6 alkoxy, said alkoxy being optionally further substituted by C1 to 6 alkoxy.

11. A compound according to claim 1, wherein X represents S, Y represents O, L represents optionally substituted C1 to 3 alkylene and R¹ represents optionally substituted
 10 phenyl.

12. A compound according to claim 1, wherein X represents S, Y represents O, L represents optionally substituted C1 to 3 alkylene and R¹ represents optionally substituted
 15 pyridyl.

13. A compound according to claim 1, wherein X represents S, Y represents O, L represents C1 to 3 alkylene, substituted with C1 to 6 alkoxy and R¹ represents hydrogen.

14. A compound, said compound being:

- 20 1-butyl-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 1-isobutyl-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 1-(pyridin-2-ylmethyl)-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 1-(2-fluoro-benzyl)-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 1-[2-(2-methoxyethoxy)-3-propoxybenzyl]-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-
 25 d]pyrimidin-4-one;
 1-(6-ethoxy-pyridin-2-ylmethyl)-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 1-piperidin-3-ylmethyl-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 1-butyl-4-thioxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-2-one;
 30 1-(2-isopropoxyethyl)-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 1-(2-methoxy-2-methylpropyl)-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;

- 1-(2-ethoxy-2-methylpropyl)-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 1-(piperidin-4-ylmethyl)-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 1-[(1-methylpiperidin-3-yl)methyl]-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 5 1-[2-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 1-(2-methoxybenzyl)-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 1-(3-methoxybenzyl)-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 10 1-[(3-chloropyridin-2-yl)methyl]-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 1-[[3-(2-ethoxyethoxy)pyridin-2-yl)methyl]-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 1-[(6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)methyl]-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 15 1-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 1-(1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 1-[(5-chloro-1H-indol-2-yl)methyl]-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 20 1-[(5-fluoro-1H-indol-2-yl)methyl]-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 1-(1H-indol-6-ylmethyl)-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 1-(1H-indol-5-ylmethyl)-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 25 1-[(5-fluoro-1H-indol-3-yl)methyl]-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 1-(1H-imidazol-5-ylmethyl)-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 1-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 1-[(5-chloro-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;
 30 1-[(4,5-dimethyl-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one;

7-bromo-1-isobutyl-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one; and
1-(3-chlorophenyl)-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one.

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

5 15. A compound of formula (I), according to any one of Claims 1 to 14, or a
pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament.

16. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) according to any
one of Claims 1 to 14, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally in admixture
10 with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

17. A method of treating, or reducing the risk of, diseases or conditions in which
inhibition of the enzyme MPO is beneficial which comprises administering to a person
suffering from or at risk of, said disease or condition, a therapeutically effective amount of
15 a compound of formula (I), as defined in any one of Claims 1 to 14, or a pharmaceutically
acceptable salt thereof.

18. A method of treating, or reducing the risk of neuroinflammatory disorders which
comprises administering to a person suffering from or at risk of, said disease or condition,
20 a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), as defined in any one of
Claims 1 to 14, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

19. The method according to claim 18, wherein said neuroinflammatory disorder is
multiple sclerosis.

25 20. The method according to claim 17, wherein said disease or condition is
atherosclerosis.

21. The method according to claim 17, wherein said disease or condition is COPD.

30 22. The use of a compound of formula (I) as defined in any one of Claims 1 to 14, or a
pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament, for the

treatment or prophylaxis of diseases or conditions in which inhibition of the enzyme MPO is beneficial.

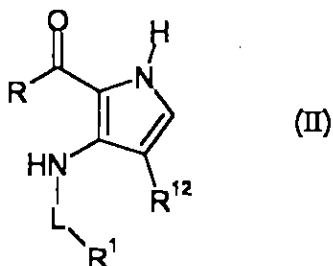
23. The use of a compound of formula (I) as defined in any one of Claims 1 to 14, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament, for the treatment or prophylaxis of neuroinflammatory disorders.

24. The use according to claim 23, wherein said neuroinflammatory disorder is multiple sclerosis.

25. The use according to claim 22, wherein said disease or condition is atherosclerosis.

26. The use according to claim 22, wherein said disease or condition is COPD.

27. A process for the preparation of a compound of formula (I), as defined in any one of Claims 1 to 14, or a pharmaceutically acceptable salt, enantiomer, diastereomer or racemate thereof, wherein the process comprises reaction of a compound of formula (II)



20

wherein R^1 and L are as defined in Claim 1 and R represents C1 to 6 alkoxy or NH_2 ; with a C1 to 6 alkoxycarbonyl isothiocyanate or with a phenylcarbonyl isothiocyanate; and where necessary converting the resultant compound of formula (I), or another salt thereof, into a pharmaceutically acceptable salt thereof; or converting the resultant compound of

25

formula (I) into a further compound of formula (I); and where desired converting the resultant compound of formula (I) into an optical isomer thereof.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

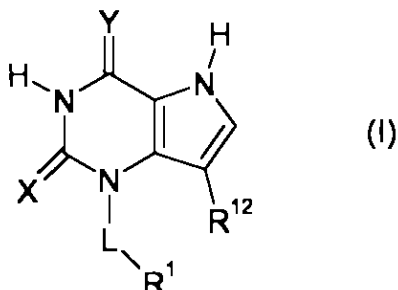
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

NOVEDOSOS DERIVADOS DE PIRROLO[3,2-D]PIRIMIDINA-4-ONA Y SU USO EN TERAPIA

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Se revelan novedosos compuestos de fórmula (I)



En donde R¹, R¹², L, X y Y son como define en la descripción, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; junto con procesos para su preparación, composiciones que los contienen y su uso en terapia. Los compuestos son inhibidores de la enzima MPO y por lo tanto son particularmente útiles en el tratamiento o profilaxis de desórdenes neuroinflamatorios, desórdenes cardiovasculares y desórdenes respiratorios.

NOVEDOSOS DERIVADOS DE PIRROLO[3,2-D]PIRIMIDINA-4-ONA Y SU USO EN TERAPIA

Campo de la invención

- 5 La presente invención se relaciona con novedosos derivados de pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona, procesos para su preparación, composiciones que los contienen y su uso en terapia.

Antecedentes de la invención

- 10 La mieloperoxidasa (MPO) es una enzima que contiene hemo, que se encuentra de manera predominante en leucocitos polimorfonucleares (PMNs). La MPO es un miembro de una diversa familia de proteínas de peroxidasas mamíferas que también incluye peroxidasa del eosinófilo, peroxidasa tiroidea, peroxidasa salival, lactoperoxidasa, prostaglandina H sintetasa, y otras. La
- 15 enzima madura es un dímero de mitades iguales. Cada media molécula contiene un grupo hemo covalentemente enlazado que exhibe propiedades espectrales inusuales responsables del color verde característico de la MPO. La ruptura del puente disulfuro que une las dos mitades de la MPO produce la hemi-enzima que exhibe propiedades catalíticas y espectrales indistinguibles
- 20 de aquellas de la enzima intacta. La enzima usa peróxido de hidrógeno para oxidar el cloruro a ácido hipocloroso. Otros haluros y pseudohaluros (como tiocianato) también son sustratos fisiológicos para la MPO.

- Los PMNs son de importancia particular para combatir infecciones. Estas
- 25 células contienen MPO, con acción microbicida bien documentada. Los PMNs actúan inespecíficamente mediante fagocitosis para engolfar microorganismos, incorporarlos en vacuolas, denominadas fagosomas, las cuales se fusionan con gránulos que contienen mieloperoxidasa para formar fagolisosomas. En los fagolisosomas la actividad enzimática de la mieloperoxidasa lleva a la
- 30 formación de ácido hipocloroso, un compuesto bactericida potente. El ácido hipocloroso es oxidante por sí mismo, y reacciona más ávidamente con tioles y tioéteres, pero también convierte aminas en cloraminas, y clora aminoácidos aromáticos. Los macrófagos son células fagocíticas grandes que, como los PMNs, son capaces de fagocitar microorganismos. Los macrófagos pueden
- 35 generar peróxido de hidrógeno y tras la activación producir también mieloperoxidasa. La MPO y el peróxido de hidrógeno también pueden ser

liberados al exterior de las células donde la reacción con cloruro puede inducir daño al tejido adyacente.

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

Esclerosis Múltiple (EM)

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

La enzima es liberada tanto extracelularmente como dentro de fagolisosomas
25 en los neutrófilos (Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC, Blood 1998;
92(9):3007-17). Un prerrequisito para la actividad de la MPO es la presencia de
peróxido de hidrógeno, generado por la NADPH oxidasa y una subsecuente
dismutación de superóxido. La enzima oxidada es capaz de usar una plétora de
sustratos diferentes entre los cuales el cloruro es el más reconocido. A partir de
30 esta reacción se forma el oxidante fuerte no radical-ácido hipocloroso (HClO)-.
El HClO oxida de manera muy eficiente aminoácidos que contienen azufre
como cisteína y metionina (Peskin, AV, Winterbourn CC, Free Radical Biology
and Medicine 2001; 30 (5):572-9). También forma cloraminas con los grupos
amino, tanto en proteínas como en otras biomoléculas (Peskin AV, y cols. Free
35 Radical Biology and Medicine 2004; 37(10):1622-30). Clora fenoles (como la
tirosina) (Hazen SL, y cols. Mass Free Radical Biology and Medicine 1997;
23(6):909-16) y enlaces insaturados en lípidos (Albert CJ, y cols. J Biol Chem

2001; 276(26):23733-41), oxida centros de hierro (Rosen H, Klebanoff SJ, Journal of Biological Chemistry, 1982; 257(22):13731-354) y entrecruza proteínas (Fu X, Mueller DM, Heinecke JW. Biochemistry 2002; 41(4):1293-301).

5

Las cascadas proteolíticas participan tanto en la infiltración celular a través de BBB como la destrucción de BBB, mielina y células nerviosas (Cuzner ML, Opdenakker G. Journal of Neuroimmunology 1999; 94(1-2):1-14; Yong VW, y cols. Nature Reviews Neuroscience 2001; 2(7):502-11.). La activación de las

10 metaloproteinasas de matriz (MMPs) se puede lograr a través de la acción de proteasas en la parte superior de una cascada así como a través de la oxidación de un puente disulfuro (Fu X, y cols. J. Biol.Chem. 2001;276(44):41279-87; Gu Z, y cols. Science 2002; 297 (5584):1186-90). Esta oxidación puede ser o una nitrosilación o una oxidación mediada por HClO. Las

15 dos reacciones pueden ser consecuencia de la actividad MPO. Varios reportes han sugerido un papel de las MMPs en general y en particular de la MMP-9 influenciando la infiltración celular así como el daño de tejidos (rompimiento y desmielinación de BBB), tanto en EM y EAE (para revisión ver Young, VW, y cols. *supra*). La importancia de estos tipos de mecanismos específicos en la

20 EM viene de estudios donde se ha identificado la actividad incrementada y la presencia de proteasas en tejido de cerebro de EM y en CSF¹. También se han generado datos de soporte realizando estudios de EAE con ratones deficientes en algunas de las proteasas implicadas en participar en la patología de EM, o usando aproximaciones farmacológicas.

25

Se supone que la desmielinación es dependiente de las células T citotóxicas y de productos tóxicos generados por fagocitos activados (Lassman H. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74(6):695-7). Por consiguiente la pérdida axonal es influenciada por proteasas e intermediarios reactivos de oxígeno y nitrógeno.

30 Cuando la MPO está presente obviamente tendrá la capacidad de activar proteasas (directamente así como a través de la desinhibición influenciando inhibidores de proteasas) y de generar especies reactivas.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

35 La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un estado de enfermedad caracterizado por una limitación en el flujo de aire que no es

¹ CSF, por las siglas en inglés de fluido cerebroespinal (Cerebral Spinal Fluid)

- completamente reversible. La limitación del flujo de aire es usualmente progresiva y está asociada con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas nocivas o gases. La EPOC es un importante problema de salud pública. Es la cuarta causa principal de morbilidad y mortalidad
- 5 crónica en los Estados Unidos y se proyecta como quinta en el 2020 como una carga mundial de enfermedad. En el Reino Unido la prevalencia de la EPOC es 1.7% en hombres y 1.4% en mujeres. La EPOC abarca un intervalo de severidad desde suave hasta muy severo, con el costo de tratamiento en aumento rápido con el aumento de la severidad.
- 10 Los niveles de MPO en esputo y BAL² son mucho mayores en pacientes con EPOC que en controles normales de no fumadores (Keatings V.M., Barnes, P.J. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:449-453; Pesci, A. y cols. Eur Respir J 1998; 12:380-386). Los niveles de MPO se elevan posteriormente durante exacerbaciones de la enfermedad (Fiorini G, y cols. Biomedicine &
- 15 Pharmacotherapy 2000;54:274-278; Crooks S.W. y cols. European Respiratory Journal, 15(2):274-80, 2000). El papel de la MPO probablemente es más importante en exacerbaciones de EPOC (Sharon S.D. y cols. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163:349-355).
- 20 Adicional a la capacidad destructiva de la MPO, hay un fuerte enlace clínico con enfermedades vasculares (Baldus S y cols. Circulation 2003; 108:1440-5). Los polimorfismos disfuncionales de la MPO están asociados con un riesgo reducido de mortalidad de la enfermedad de la arteria coronaria (Nikpoor B. y cols. Am Heart J 2001; 142:336), y los pacientes con altos niveles de MPO en
- 25 suero tienen un riesgo incrementado del síndrome coronario agudo. Los efectos de la MPO en la enfermedad vascular se pueden extender a la EPOC, ya que hay una fuerte evidencia de que la vasculatura pulmonar es uno de los primeros sitios involucrados en el pulmón del fumador. Se han descrito cambios sorprendentes en el interior de las arterias pulmonares, los cuales muestran
- 30 una relación entre la dosis y fumar (Hale K.A., Niewoehner D.E., Cosio M.G. Am Rev Resp Dis 1980; 122: 273-8).

La función fisiológica de la MPO está asociada con la defensa innata del hospedero. Sin embargo, este papel no es crítico ya que la mayoría de

35 pacientes deficientes de MPO tienen síntomas relativamente benignos (Parry M.F. y cols. Ann Int Med. 1981; 95:293-301, Yang, K.D., Hill. H.R. Pediatr Infect

² BAL, por las siglas en inglés de lavado broncoalveolar (Broncho Alveolar Lavage)

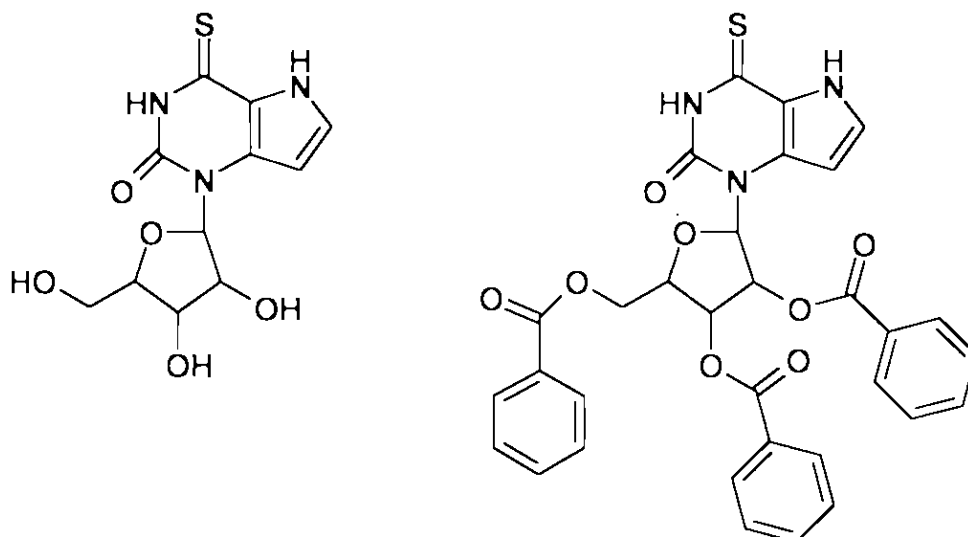
Dis J. 2001; 20: 889-900). En resumen, hay evidencia considerable de que niveles elevados de MPO en EPOC pueden contribuir a la enfermedad mediante diferentes mecanismos. Por lo tanto, podría esperarse que un inhibidor selectivo de la MPO aliviara los aspectos tanto agudos como inflamatorios de la EPOC y redujera el desarrollo de enfisema.

Atherosclerosis

Un inhibidor de la MPO debe reducir la carga aterosclerótica y/o la vulnerabilidad de la existencia de lesiones ateroscleróticas y por lo tanto disminuir el riesgo de infarto agudo de miocardio, angina inestable o apoplejía. Diferentes líneas de datos sustentan un papel de la MPO en aterosclerosis. La MPO está expresada en regiones del hombro y el núcleo necrótico de lesiones ateroscleróticas humanas y se ha aislado la enzima activa a partir de especímenes de autopsia de lesiones humanas (Daugherty, A. y cols. (1994) J Clin Invest 94 (1): 437-44). En lesiones humanas erosionadas y rotas, en comparación con etapas iniciales de ateroma, se ha demostrado la presencia de un número elevado de macrófagos que expresan la MPO, lo que sugiere un papel particular de la MPO en síndromes coronarios agudos (Sugiyama, S. y cols. (2001) Am J Pathol 158 (3): 879-91). Los pacientes con enfermedad establecida de la arteria coronaria tienen mayores niveles de MPO en plasma y leucocitos que los controles sanos (Zhang, R. y cols. (2001) Jama 286 (17): 2136-42). Además, en dos grandes estudios prospectivos, los niveles de MPO en plasma predijeron el riesgo de eventos coronarios futuros o revascularización (Baldus, S. y cols. (2003) Circulation 108 (12):1440-5; Brennan, M. y cols. (2003) N Engl J Med 349 (17):1595-604). La deficiencia total de MPO en humanos tiene una prevalencia de 1 en 2000-4000 individuos. Estos individuos parecen sanos pero se han reportado algunos casos de infección severa por Candida. De manera interesante, los humanos con deficiencia de MPO son menos afectados por enfermedades cardiovasculares que los controles con niveles normales de MPO (Kutter, D. y cols. (2000) Acta Haematol 104(1)). Un polimorfismo en el promotor de la MPO afecta la expresión llevando a individuos que expresan MPO alta y baja. En tres estudios diferentes, se ha asociado el genotipo de alta expresión con un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular (Nikpoor, B. y cols. (2001) Am Heart J 142(2):336-9; Makela, R., P.J. Karhunen, y cols. (2003) Lab Invest 83(7): 919-25; Asselbergs, F.W., y cols. (2004) Am J Med 116(6): 429-30). Los datos acumulados durante los últimos diez años indican que las acciones

- proaterogénicas de la MPO incluyen oxidación de lipoproteínas, inducción de disfunción endotelial vía consumo de óxido nítrico y desestabilización de lesiones ateroscleróticas mediante activación de proteasas (Nicholls, S.J. and S.L. Hazen (2005) *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25(6): 1102-11).
- 5 Recientemente, diferentes estudios se han enfocado en modificaciones de nitro- y clorotirosina de las lipoproteínas LDL y HDL. Ya que las modificaciones *in vivo* de clorotirosina sólo pueden generarse por el ácido hipocloroso producido por la MPO, estas modificaciones son vistas como marcadores
- 10 específicos de la actividad MPO (Hazen, S.L. y J.W. Heinecke (1997) *J Clin Invest* 99(9):2075-81). Las partículas de LDL expuestas *in vitro* a la MPO se agregan, llevando a una ingesta facilitada vía receptores secuestrantes de macrófagos y formación de células espumosas (Hazell, L.J. y R. Stocker (1993) *Biochem J* 290 (Pt 1): 165-72). La modificación de clorotirosina de la apoA1, la apolipoproteína principal del colesterol HDL, resulta en una función aceptora de
- 15 colesterol deteriorada (Bergt, C. S. y cols. (2004) *Proc Natl Acad Sci USA*; Zheng, L. y cols. (2004) *J Clin Invest* 114(4) 529-41). Los estudios sistemáticos de estos mecanismos han mostrado que la MPO se une a y viaja con la apoA1 en el plasma. Además, la MPO direcciona específicamente aquellos residuos de tirosina de la apoA1 que interactúan físicamente con el transportador
- 20 cassette ABCA1 de macrófagos durante la salida de colesterol del macrófago (Bergt, C. y cols. (2004) *J Biol Chem* 279(9):7856-66; Shao, B. y cols. (2005) *J Biol Chem* 280(7): 5983-93; Zheng y cols. (2005) *J Biol Chem* 280(1): 38-47). Por lo tanto, la MPO parece tener un papel dual agravante en lesiones ateroscleróticas, esto es, aumentar la acumulación de lípidos vía agregación de
- 25 partículas de LDL y disminuir el transporte reverso de colesterol vía ataque sobre la proteína apoA1 de HDL.

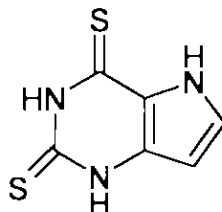
En J. Heterocyclic Chemistry, 1992, 29, 343-354 se revelan 1- β -D-Ribofuranosil-2-oxopirrol[3,2-d]pirimidina-4(3H,5H)-tione y 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-1- β -D-ribofuranosil)-2-oxopirrol[3,2-d]pirimidina-4(3H,5H)-tione



No se ha mencionado actividad farmacológica para estos compuestos.

En Chem. Pharm. Bull., 1964, 12, 1030-1042 y en la patente japonesa JP

5 02160235 A2 se revela 5,7-Dimercapto-1,4,6-triazaindenu

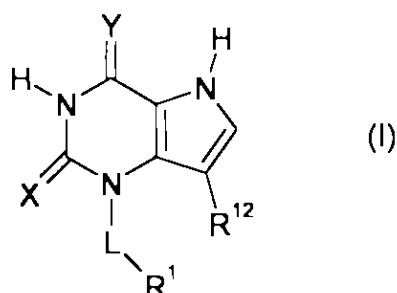


No se ha mencionado actividad farmacológica para estos compuestos.

La presente invención revela novedosos derivados de pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-
 10 ona que sorprendentemente muestran propiedades útiles como inhibidores de
 la enzima MPO. Estos compuestos también pueden mostrar selectividad contra
 enzimas relacionadas p.ejm. lactoperoxidasa (LPO) y peroxidasa tiroidea
 (TPO).

15 Revelación de la invención

La presente invención provee compuestos de fórmula (I)



En donde:

Por lo menos uno de X y Y representa S, y el otro representa O o S;

L representa un enlace directo o alquileo C_{1-7} , incorporando dicho alquileo opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O, $S(O)_n$ y NR^6 , incorporando dicho alquileo opcionalmente uno o dos enlaces dobles carbono-carbono, y estando dicho alquileo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, halógeno, CN y NR^4R^5 , alquilo C_{1-8} y alcoxi C_{1-8} , en donde dicho alcoxi incorpora opcionalmente un carbonilo adyacente al oxígeno;

10 n representa un entero 0, 1 ó 2;

R^1 representa hidrógeno, o

i) un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, y que incorpora opcionalmente un grupo carbonilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, SO_2R^8 , $SO_2NR^9R^{10}$, OH, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , CN, $CONR^2R^3$, NR^2COR^3 y COR^3 , estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi C_{1-8} , y dicho alcoxi incorporando opcionalmente un carbonilo adyacente al oxígeno y en donde dicho alquilo opcionalmente está sustituido además con hidroxilo o alcoxi C_{1-8} , y dicho alquilo o alcoxi incorpora opcionalmente un carbonilo adyacente al oxígeno o en cualquier posición en el alquilo;

25 ii) un sistema de anillo aromático seleccionado de fenilo, bifenilo, naftilo o una estructura de anillo heteroaromático monocíclico o bicíclico que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, estando dicho sistema de anillo aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, SO_2R^8 , $SO_2NR^9R^{10}$, OH, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , CN, $CONR^2R^3$, NR^2COR^3 y COR^3 ; estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi C_{1-8} e incorporando dicho alcoxi opcionalmente un carbonilo adyacente al oxígeno, y estando dicho alquilo opcionalmente sustituido además con hidroxilo o alcoxi C_{1-8} y dicho alquilo o alcoxi incorporando opcionalmente un carbonilo adyacente al oxígeno o en cualquier posición en el alquilo;

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

En cada ocurrencia, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 y R^{10} representan
5 independientemente

hidrógeno, alquilo C_{1-8} o alcoxi C_{1-8} , incorporando dicho alcoxi opcionalmente un carbonilo adyacente al oxígeno, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido además con halógeno, alcoxi C_{1-8} , CHO, alcanoilo C_{2-8} , OH, $CONR^7R^8$ y NR^7COR^8 ;

10 o los grupos NR^2R^3 , NR^4R^5 y NR^9R^{10} representan cada uno independientemente un anillo azacíclico saturado de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR^{11} , estando dicho anillo opcionalmente sustituido además con
15 halógeno, alcoxi C_{1-8} , CHO, alcanoilo C_{2-8} , OH, $CONR^7R^8$ y NR^7COR^8 ;

En cada ocurrencia R^7 , R^8 y R^{11} representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-8} , o el grupo NR^7R^8 representa un anillo azacíclico saturado de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un
20 heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR^{11} ;
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

con la condición de que no se reivindican los compuestos 1- β -D-ribofuranosil-2-oxopirrol[3,2-d]pirimidina-4(3H,5H)-tiona, 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-1- β -D-
25 ribofuranosil)-2-oxopirrol[3,2-d]pirimidina-4(3H,5H)-tiona y 5,7-dimercapto-1,4,6-triazaindano.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas enantioméricas. Se debe entender que todos los enantiómeros, diastereoisómeros, racematos,
30 tautómeros y mezclas de los mismos están incluidas dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tautoméricas. Todos esos tautómeros y mezclas de tautómeros están incluidas dentro del alcance
35 de la presente invención.

- A menos que se indique de otra manera, el término "alquilo C₁₋₆" al que se hace referencia aquí denota un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, 1-propilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo, pentilo y hexilo.
- 5 El término "alquilo C₁₋₇" se debe interpretar de manera análoga.

- A menos que se indique de otra manera, el término "alquilenos C₁₋₇" al que se hace referencia aquí denota un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 7 átomos que tiene dos valencias libres. Ejemplos de tales grupos
- 10 incluyen, pero no están limitados a, metileno, etileno, propileno, hexametileno y etiletileno. El término "alquilenos C₁₋₃" se debe interpretar de manera análoga.

- A menos que se indique de otra manera, el término "alcoxi C₁₋₆" al que se hace referencia aquí denota un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene
- 15 de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen, pero no están limitados a, metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi (iso-propoxi), tert-butoxi y pentoxi. El término "alcoxi C₁₋₇" se debe interpretar de manera análoga.

- A menos que se indique de otra manera, el término "alcanoilo C₂₋₆" al que se hace referencia aquí denota un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que
- 20 tiene de 1 a 5 átomos de carbono con una posición opcional en el grupo alquilo por un grupo carbonilo. Ejemplos de tales grupos incluyen, pero no están limitados a, acetilo, propionilo y pivaloilo.

- 25 A menos que se indique de otra manera, el término "halógeno" al que se hace referencia aquí denota fluoro, cloro, bromo y yodo.

- Ejemplos de anillos saturados o parcialmente insaturados de 3 a 7 miembros que incorporan opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados
- 30 independientemente de O, N y S y que incorporan opcionalmente un grupo carbonilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropano, ciclopentano, ciclohexano, ciclohexeno, ciclopentanona, tetrahidrofurano, pirrolidina, piperidina, tetrahidropiridina, morfolina, piperazina, pirrolidinona y piperidinona.

- 35 Ejemplos de una estructura de anillo heteroaromático monocíclico o bicíclico que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S incluyen, pero no están limitados a, furano, tiofeno, pirrol, oxazol, isoxazol,

tiazol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, benzofurano, indol, isoindol y bencimidazol.

5 Ejemplos de anillo azacíclico saturado de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR¹¹ incluyen, pero no están limitados a, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina y tiomorfolina.

10 En la definición de L, "alquileo C₁₋₇; incorporando dicho alquileo opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O, S(O)_n y NR⁶; dicho alquileo incorpora opcionalmente uno o dos enlaces carbono-carbono" abarca un arreglo de cadena lineal o ramificada saturada o insaturada de 1 a 7 átomos de carbono que tiene dos valencias libres y en la cual cualquiera de los dos átomos de carbono de enlace sencillo están separados opcionalmente por O, S

15 o NR⁶. Por lo tanto la definición incluye, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, hexametileno, etiletileno,

—CH₂=CH₂—, —CH₂CH=CH—CH₂—, —CH(CH₃)=CH₂—, —CH₂=CH₂—CH₂O—, —CH₂O—,

—CH₂CH₂O—CH₂—, —CH₂CH₂O—CH₂—CH₂—, —CH₂CH₂S— y —CH₂CH₂NR⁶—.

20

En una realización, R¹ representa hidrógeno.

En otra realización, X representa S y Y representa O.

Incluso en otra realización, Y representa S y X representa O.

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

25

30

Incluso en otra realización, L es un enlace directo o representa alquileo C₁₋₇; estando dicho alquileo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, alcoxi C₁₋₆, halógeno, CN y NR⁴R⁵.

35 Incluso en otra realización, L es un enlace directo o representa alquileo C₁₋₇; estando dicho alquileo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆.

Incluso en otra realización, L es un enlace directo o representa alquileo C₁₋₃; estando dicho alquileo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, alcoxi C₁₋₆, halógeno, CN y NR⁴R⁵.

- 5 Incluso en otra realización, L representa alquileo C₁₋₃; estando dicho alquileo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆.

Incluso en otra realización, L es un enlace directo o representa metileno (-CH₂-) opcionalmente sustituido.

10

Incluso en otra realización, L es un enlace directo o representa etileno (-CH₂CH₂-) opcionalmente sustituido.

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

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

- Incluso en otra realización, R¹ representa un sistema de anillo aromático
 seleccionado de fenilo, bifenilo, naftilo o una estructura de anillo
 heteroaromático monocíclico o bicíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos
 35 seleccionados independientemente de O, N y S, estando dicho aromático anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, SO₂R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, OH, alquilo C₁₋₆, alcoxi

C_{1-8} , CN, $CONR^2R^3$, NR^2COR^3 y COR^3 , estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi C_{1-8} , y estando dicho alquilo opcionalmente sustituido además con hidroxilo o alcoxi C_{1-8} .

- 5 Incluso en otra realización, R^1 representa un sistema de anillo aromático seleccionado de fenilo, bifenilo, naftilo o un anillo de cinco o seis miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, estando dicho anillo aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_{1-8} y
10 alcoxi C_{1-8} , estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi C_{1-8} .

Incluso en otra realización, R^1 representa un fenil opcionalmente sustituido.

Incluso en otra realización, R^1 representa un piridilo opcionalmente sustituido.

- 15 Incluso en otra realización, L representa alquileo C_{1-7} y R^1 representa H.

- Incluso en otra realización, L representa un alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido y R^1 representa un anillo parcialmente saturado o insaturado de 3 a 7 miembros que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados
20 independientemente de O, N y S, e incorpora opcionalmente un grupo carbonilo, estando dicho anillo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, SO_2R^9 , $SO_2NR^9R^{10}$, OH, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , CN, $CONR^2R^3$, NR^2COR^3 y COR^3 , estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi C_{1-8} , y
25 estando dicho alquilo opcionalmente sustituido además con hidroxilo o alcoxi C_{1-8} .

- Incluso en otra realización, L representa un alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido y R^1 representa un anillo parcialmente saturado o insaturado de 3 a 7
30 miembros que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, e incorpora opcionalmente un grupo carbonilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_{1-8} y alcoxi C_{1-8} , estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi
35 C_{1-8} .

Incluso en otra realización, L representa un alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido y R^1 representa un sistema de anillo aromático seleccionado de fenilo, bifenilo, naftilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S; estando dicho anillo aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, SO_2R^9 , $SO_2NR^9R^{10}$, OH, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , CN, $CONR^2R^3$, NR^2COR^3 y COR^3 , estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi C_{1-6} , y estando dicho alquilo opcionalmente sustituido además con hidroxilo o alcoxi C_{1-6} .

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

Incluso en otra realización, X representa S, Y representa O, L representa un alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido y R^1 representa un fenilo opcionalmente sustituido.

Incluso en otra realización, X representa S, Y representa O, L representa un alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido y R^1 representa un piridilo opcionalmente sustituido.

Incluso en otra realización, X representa S, Y representa O, L representa un alquileo C_{1-3} sustituido con alcoxi C_{1-6} y R^1 representa hidrógeno.

Los compuestos particulares de la invención incluyen:

- 1-butil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-isobutil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-(piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-(2-fluoro-bencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;

- 1-[2-(2-metoxietoxi)-3-propoxibencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-(6-etoxi-piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 5 1-piperidin-3-ilmetil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-butil-4-tioxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2-isopropoxietil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-(2-metoxi-2-metilpropil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-(2-etoxi-2-metilpropil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 10 1-(piperidin-4-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-[(1-metilpiperidin-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-[2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 15 1-(2-metoxibencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-(3-metoxibencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-(2,4-dimetoxibenzil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 20 1-[[3-(2-etoxietoxi)piridin-2-il]metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-[(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 25 1-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-[(5-cloro-1H-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-[(5-fluoro-1H-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 30 1-(1H-indol-6-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-(1H-indol-5-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-[(5-fluoro-1H-indol-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 35 1-(1H-imidazol-5-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
- 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

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

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

- 5 7-bromo-1-isobutil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona; y
1-(3-clorofenil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona.
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de fórmula (I),
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un
medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones
15 en las cuales resulte benéfica la inhibición de la enzima MPO.

Un aspecto adicional de la invención provee el uso de un compuesto de
fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación
de un medicamento, para el tratamiento o profilaxis de desórdenes
20 neuroinflamatorios, desórdenes ateroscleróticos cardio y cerebrovasculares y
enfermedad periférica arterial y desórdenes respiratorios tales como la
enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Otro aspecto adicional de la invención provee el uso de un compuesto de
25 fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación
de un medicamento, para el tratamiento o profilaxis de esclerosis múltiple. El
tratamiento puede incluir disminución de la progresión de la enfermedad.

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

35 Otro aspecto adicional de la presente invención provee el uso de un compuesto
de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la

fabricación de un medicamento, para el tratamiento o profilaxis de aterosclerosis mediante el cambio en la composición de las placas para reducir el riesgo de la ruptura de placas y eventos aterotrombóticos.

- 5 Otro aspecto adicional de la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento o profilaxis de desórdenes respiratorios tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El tratamiento puede incluir disminución de la progresión de la enfermedad.

10

De acuerdo con la invención, también se provee un método para tratar o reducir el riesgo de, enfermedades o condiciones en las cuales resulta benéfica la inhibición de la enzima MPO, el cual comprende administrar a una persona que sufre de o está en riesgo de sufrir dicha enfermedad o condición, una

15 cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

Adicionalmente, también se provee un método para tratar o reducir el riesgo de desórdenes neuroinflamatorios, desórdenes ateroscleróticos cardio y cerebrovasculares o enfermedad periférica arterial, o desordenes respiratorios tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en una persona que sufre de o está en riesgo de sufrir dicha enfermedad o condición, en donde el método comprende administrar a la persona una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente

25 aceptable del mismo.

30

Adicionalmente, también se provee un método para tratar o reducir el riesgo de esclerosis múltiple en una persona que sufre de o está en riesgo de sufrir dicha enfermedad o condición, en donde el método comprende administrar a la persona una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

También se provee un método para tratar o reducir el riesgo de aterosclerosis mediante la prevención y/o reducción de la formación de nuevas lesiones o placas ateroscleróticas y/o mediante la prevención o disminución de la progresión de lesiones y placas existentes en una persona que sufre de o está en riesgo de sufrir dicha enfermedad o condición, en donde el método

comprende administrar a la persona de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 También se provee un método para tratar, o reducir el riesgo de aterosclerosis mediante el cambio en la composición de las placas para reducir así el riesgo de ruptura de placas y eventos aterotrombóticos en una persona que sufre o está en riesgo de sufrir dicha enfermedad o condición, en donde el método comprende administrar a la persona una cantidad terapéuticamente efectiva de
10 un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéutica mente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención provee una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de
15 fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para el uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones en las cuales resulte benéfica la inhibición de la enzima MPO.

- 20 En un aspecto adicional, la invención provee una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para el uso en el tratamiento o profilaxis de desórdenes neuroinflamatorios.

25 En un aspecto adicional la invención provee una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un adyuvante, diluyente o vehiculo farmacéuticamente aceptable, para su uso
30 en el tratamiento o profilaxis de esclerosis múltiple, desórdenes ateroscleróticos cardio y cerebrovasculares y enfermedad periférica arterial y desórdenes respiratorios tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En otro aspecto, la presente invención provee una formulación farmacéutica
35 que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para el uso

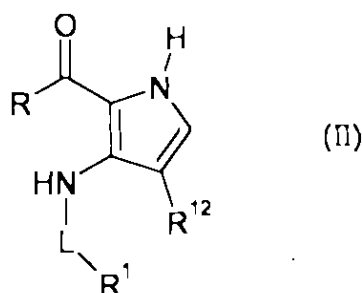
en el tratamiento o profilaxis de aterosclerosis mediante la prevención y reducción de la formación de nuevas lesiones y/o placas ateroscleróticas y/o mediante la prevención o disminución de la progresión de lesiones y placas existentes.

5

En otro aspecto, la presente invención provee una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para el uso en el tratamiento o profilaxis de aterosclerosis mediante el cambio en la composición de las placas reduciendo así el riesgo de ruptura de placas y eventos aterotrombóticos.

10

De acuerdo con la invención, se provee adicionalmente un proceso para la preparación de novedosos compuestos de fórmula (I), o una sal, tautómero, enantiómero, diastereoisómero o racemato farmacéuticamente aceptable de los mismos, el cual comprende una reacción de un compuesto de fórmula (II),



20

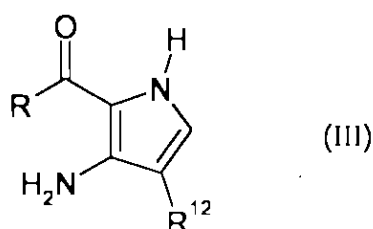
en donde R^1 , R^{12} y L son como se definió en la fórmula (I) y R representa alcoxi C_{1-8} con el oxígeno en un enlace directo al carbonilo en la fórmula (II) con alcoxi como se definió anteriormente o NH_2 ;

25

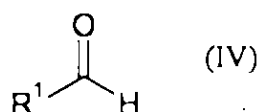
con un isotiocianato de alcoxycarbonilo C_{1-8} o con un isotiocianato de fenilcarbonilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C_{1-8} , halógeno, alcoxi C_{1-8} , NO_2 , OH, CN, C_{1-8} alquilamino o NH_2 ; y donde sea necesario convertir el compuesto de fórmula (I) resultante u otra sal del mismo, en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o convertir el compuesto de fórmula (I) resultante en un compuesto adicional de fórmula (I); y donde se desee convertir el compuesto de fórmula (I) resultante en un isómero óptico del mismo.

30

En el proceso, se disuelven o suspenden un compuesto de fórmula (II) y el isotiocianato de alcoxycarbonilo o el isotiocianato de fenilcarbonilo en un solvente orgánico seco adecuado tal como diclorometano y se agitan de 0 a 30
 5 grados por ejemplo a temperatura ambiente hasta completar la reacción, típicamente entre 5 y 60 minutos, pero de ser necesario, durante toda la noche. Preferiblemente, el isotiocianato de alcoxycarbonilo es isotiocianato de etoxycarbonilo y el isotiocianato de fenilcarbonilo es preferiblemente isotiocianato de benzoilo. Siguiendo un procedimiento estándar el producto
 10 intermedio se purifica opcionalmente antes del tratamiento con una base, tal como etóxido de sodio en etanol, hidróxido de sodio acuoso o amoníaco en solución, amoníaco en metanol, para dar el compuesto de fórmula (I) requerido. La ciclación se lleva a cabo a temperatura elevada ya sea en un baño de aceite o en un reactor de microondas. Ver, por ejemplo, Norman y cols, *J. Med.*
 15 *Chem.*2000, 43, 4288-4312. Cuando se usa amoníaco en metanol, se usa preferiblemente un recipiente de presión.



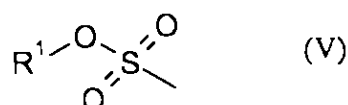
Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar mediante la reacción de un
 20 compuesto de fórmula (III),
 en donde R^{12} es como se definió en Fórmula I, R es como se definió en fórmula II (ver por ejemplo Furneaux y cols, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 8411-8412), y se puede llevar a cabo mediante



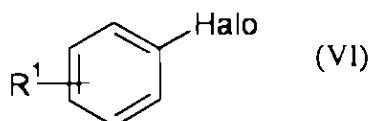
25

a) aminación reductora. En el procedimiento, se puede mezclar un compuesto de fórmula (III) con un aldehído de fórmula (IV), en donde R^1 es como se definió en la fórmula I, en presencia de un agente reductor tal como
 30 cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio. Se puede adicionar un ácido, preferiblemente ácido acético, para catalizar la reacción. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente como metanol entre la temperatura

ambiente y 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente. Siguiendo un procedimiento estándar se puede purificar el producto opcionalmente mediante cromatografía en columna flash. Ver por ejemplo Suzuki y cols, *Chem. Farm. Bull.* 2002, 50, 1163-1168, o Furneaux, R.H., Tiler, P.C., *J. Org. Chem.* 1999, 64, 8411-8412.



b) alquilación. En el proceso, se puede adicionar un mesilato de fórmula (V), en donde R¹ es como se definió anteriormente, a una solución en agitación de un compuesto de fórmula (III), yoduro de potasio y una base, preferiblemente carbonato de potasio. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente, tal como N,N-dimetilformamida, a una temperatura de reacción elevada, preferiblemente a 85 °C. La mezcla de reacción se puede trabajar mediante extracción y posteriormente se puede purificar mediante cromatografía en columna flash para dar un compuesto de fórmula (II).



c) acoplamiento cruzado de un compuesto de fórmula (III) con un aril adecuado de un compuesto (VI), en donde R¹ es como se definió anteriormente y Halo es halógeno, preferiblemente bromo, para dar un compuesto de fórmula (II). La reacción se puede llevar a cabo usando un catalizador de paladio adecuado tal como Pd₂(dba)₃ o Pd(OAc)₂ junto con un ligando adecuado tal como BINAP. Se puede usar una base adecuada tal como carbonato de cesio, en la reacción en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano, dioxano o tolueno, la cual se realiza en el intervalo de temperatura entre 80 °C y 100 °C. Ver por ejemplo, J.P. Wolfe, S.L. Buchwald *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1144-1157.

Los compuestos de fórmula (II) son conocidos en la literatura o se pueden preparar usando métodos conocidos que serán fácilmente aparentes para la persona versada en la técnica. Ver, por ejemplo, Suzuki y cols, *Chem. Farm. Bull.* 2002, 50, 1163-1168, o Furneaux, R.H., Tiler, P.C., *J. Org. Chem.* 1999, 64, 8411-8412.

Los compuestos of fórmula (IV), (V) y (VI) estan disponibles comercialmente o se pueden preparar usando metodos que son bien conocidos en la literatura.

- 5 La presente invención incluye compuestos de fórmula (I) en la forma de sales. Las sales adecuadas incluyen aquellas formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos o bases orgánicas o inorgánicas. Tales sales normalmente serán farmacéuticamente aceptables aunque las sales de ácidos o bases farmacéuticamente no aceptables pueden ser útiles en la preparación y
- 10 purificación del compuesto en cuestión. Por lo tanto, las sales de adición de ácidos preferidas incluyen aquellas formadas a partir de acido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, tartárico, láctico, pirúvico, acético, succínico, fumárico, maleico, metanosulfónico y bencensulfónico. Las sales de adición de base preferidas incluyen aquellas en las cuales el catión es sodio,
- 15 potasio, calcio, aluminio, litio, magnesio, zinc, colina, etanolamina o dietilamina.

- Las sales de los compuestos de fórmula (I) pueden formarse mediante la reacción del compuesto, o una sal, enantiómero o racemato de éste, con uno o más equivalentes del ácido o base apropiada. La reacción se puede llevar a cabo
- 20 en un solvente o medio en el cual la sal sea insoluble o en un solvente en el cual la sal sea soluble, por ejemplo, agua, dioxano, etanol, tetrahidrofurano o dietiléter, o una mezcla de solventes, la cual se puede remover al vacío o mediante liofilización. La reacción también puede ser un proceso de metátesis o se puede llevar a cabo en una resina de intercambio iónico.

25

Los compuestos de la invención y los intermediarios para esto se pueden aislar de sus mezclas de reacción, y si es necesario se pueden purificar, usando técnicas estándar.

- 30 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas enantioméricas. Por lo tanto, todos los enantiómeros, diastereoisómeros, racematos, tautómeros y mezclas de los mismos se incluyen dentro del alcance de la invención. Los diversos isómeros ópticos se pueden aislar mediante la separación de una mezcla racémica de los compuestos usando técnicas convencionales, por
- 35 ejemplo, cristalización fraccionada, o HPLC. De manera alternativa, los diversos isómeros ópticos se pueden preparar directamente usando materiales de partida ópticamente activos.

Los compuestos intermediarios también pueden existir en formas enantioméricas y se pueden usar como enantiómeros, diastereoisómeros, racematos o mezclas purificadas.

5

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tautoméricas. Todos los tautómeros y mezclas de tautómeros están incluidas dentro del alcance de la invención.

- 10 También pueden existir compuestos intermediarios en formas tautoméricas y se pueden usar como tautómeros o mezclas purificadas.

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

15

- Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables están indicadas para el uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones en las cuales es deseable la modulación de la actividad de la enzima mieloperoxidasa (MPO). En particular, se ha implicado un vínculo de la actividad
- 20 de la MPO con la enfermedad en enfermedades neuroinflamatorias. Por lo tanto los compuestos de la presente invención están particularmente indicados para el uso en el tratamiento de condiciones neuroinflamatorias o desórdenes en mamíferos incluyendo el hombre. También se ha indicado que los compuestos son útiles en el tratamiento de desordenes ateroscleróticos cardio y
- 25 cerebrovasculares o enfermedad periférica arterial. También se ha indicado que los compuestos son útiles en el tratamiento de desordenes respiratorios, tales como desórdenes del tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías aéreas incluyendo: asma, incluyendo asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluyendo aspirina e
- 30 inducida por NSAID³) e inducida por polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las severidades, y otras causas de hiper-respuesta de las vías aéreas; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasia, fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis
- 35 hipersensible; fibrosis de pulmón, incluyendo alveolitis criptogénica fibrosa,

³ NSAID, fármaco antiinflamatorio no esterooidal, por las siglas en inglés de Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug

neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica terapia antineoplástica e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis, y otras infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante de pulmón; desórdenes vasculíticos y trombóticos de la vasculatura del pulmón, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva incluyendo el tratamiento de tos crónica asociada con condiciones inflamatorias y secretoras de las vías aéreas, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo el resfriado común, e infección debida al virus respiratorio sincitial, influenza, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus. Tales condiciones o desórdenes serán fácilmente entendibles para una persona versada en la técnica.

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

Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo de, o se consideran en riesgo elevado de sufrir la enfermedad o condición en cuestión. Las personas en riesgo de desarrollar una enfermedad o condición particular generalmente incluyen aquellas que tienen una historia familiar de la enfermedad o condición, o aquellas que han sido identificadas mediante pruebas genéticas o selección como particularmente susceptibles de desarrollar la enfermedad o condición.

35

Para las indicaciones terapéuticas anteriormente mencionadas, la dosis administrada, variara, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración y el tratamiento deseado.

- 5 Sin embargo, en general, se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos son administrados en una forma de dosis sólida entre 1 mg y 2000 mg por día.

- Los compuestos de fórmula (I), y los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden usar por si mismos, o en forma de composiciones farmacéuticas adecuadas en las cuales el compuesto o derivado esta mezclado con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, otro aspecto de la invención concieme una composición farmacéutica que comprende un novedoso compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente
- 10 aceptable del mismo, mezclado con un adyuvante, diluyente o vehiculo farmacéuticamente aceptable. La administración puede hacerse por, pero no está limitada a, vía enteral (incluyendo oral, sublingual o rectal), intranasal, por inhalación, intravenosa, tópica u otras rutas parenterales. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas
- 15 adecuadas se describen en, por ejemplo, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingston, 1988. La composición farmacéutica comprende preferiblemente menos del 80% y más preferiblemente menos del 50% de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

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

Ejemplos de composición farmacéutica

- 30 Lo siguiente ilustra formas de dosis farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de fórmula I, o sales, solvatos o sales solvatadas de los mismos, (en adelante compuesto X), para el uso terapéutico o preventivo en mamíferos:

(a): Tableta	mg/tableta
compuesto X	100
Lactosa	182.75

Croscarmelosa sódica	12.0
Pasta de almidón de maíz (5% p/v pasta)	2.25
Estearato de magnesio	3.0

(b): Cápsula	mg/cápsula
Compuesto X	10
Lactosa	488.5
Estearato de magnesio	1.5

(c): Inyección	(50 mg/ml)
Compuesto X	5.0% p/v
Solución de hidróxido de sodio1M	15.0% v/v
Ácido clorhídrico 0.1M	(para ajustar pH a 7.6)
Polietilenglicol 400	4.5% p/v
Agua para inyección	hasta 100%

Las composiciones anteriores se pueden obtener mediante procedimientos convencionales bien conocidos en el arte farmacéutico.

La invención se relaciona adicionalmente con terapias de combinación en donde se administra un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), con concurrencia o secuencialmente con la terapia y/o un agente para el tratamiento de cualquiera de los desordenes ateroscleróticos cardio y cerebrovasculares y enfermedad periférica arterial.

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

- 1) agentes anti-inflamatorios, por ejemplo
 - a) NSAIDs (p.ejm. ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, diclofenaco, indometacina);
 - b) inhibidores de la síntesis de leucotrienos (inhibidores de 5-LO p.ejm. AZD4407,Zileuton, licofelona, CJ13610, CJ13454; inhibidores FLAP p.ejm.

BAY-Y-1015, DG-031, MK591, MK886, A81834; inhibidores de hidrolasa LTA4 p.ejm. SC56938, SC57461A);

c) antagonistas del receptor de leucotrienos (p.ejm. CP195543, amelubant, LY293111, accolate, MK571);

5

2) agentes anti hipertensivos, por ejemplo

a) bloqueadores beta (p.ejm. metoprolol, atenolol, sotalol);

b) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (p.ejm. captopril, ramipril, quinapril, enalapril);

10 c) bloqueadores del canal de calcio (p.ejm. verapamilo, diltiazem, felodipino, amlodipino);

d) antagonistas del receptor de angiotensina II (p.ejm. irbesartan, candesartan, telemisartan, losartan);

15 3) anti-coagulantes, por ejemplo

a) inhibidores de trombina (p.ejm. ximelagatran), heparinas, inhibidores del factor Xa;

b) inhibidores de agregación de plaquetas (p.ejm. clopidogrel, ticlopidina, prasugel, AZ4160);

20

4) moduladores del metabolismo de lípidos, por ejemplo

a) sensibilizadores de insulina tales como agonistas PPAR (p.ejm. pioglitazona, rosiglitazona, Galida, muraglitazaar, gefemrozil, fenofibrato);

25 b) inhibidores de HMG-CoA reductasa, estatinas (p.ejm. simvastatina, pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina, fluvastatina);

c) inhibidores de absorción de colesterol (p.ejm. ezetimibe);

d) inhibidores IBAT (p.ejm. AZD-7806);

e) agonistas de LXR (p.ejm. GW-683965A, T-0901317);

30 f) moduladores del receptor FXR;

g) inhibidores de fosfolipasa;

5) agentes anti-anginales, por ejemplo, nitratos y nitritos;

35 6) moduladores de estrés oxidativo, por ejemplo, anti-oxidantes (probuco).

Métodos Generales

Todos los solventes usados eran de grado analítico y para las reacciones se usaron solventes anhidros disponibles comercialmente. Las reacciones se llevaron a cabo típicamente en atmósfera inerte de nitrógeno o argón.

- 5 Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se registraron a 400 MHz para protónica y 100 MHz para carbono-13 en un Espectrómetro RMN Varian Unity+ 400 equipado con una cabeza de sonda BBO de 5mm con gradientes Z, o en un Espectrómetro RMN Bruker Avance 400 equipado con una cabeza de sonda de flujo inverso dual de 60 μL dual con gradientes Z, o en un Espectrómetro RMN
- 10 Bruker DPX400 equipado con una cabeza de sonda de 4 núcleos equipado con gradientes Z. A menos que se indique específicamente en los ejemplos, los espectros se registraron a 400 MHz para protónica y 100 MHz para carbono-13.
- 15 Se usaron las siguientes señales de referencia: la línea media de DMSO- d_6 δ 2.50 (^1H), δ 39.51 (^{13}C); la línea media de CD_3OD δ 3.31 (^1H) o δ 49.15 (^{13}C); acetona- d_6 2.04 (^1H), 206.5 (^{13}C); y CDCl_3 δ 7.26 (^1H), la línea media de CDCl_3 δ 77.16 (^{13}C) (a menos que se indique de otra manera).
- 20 Los espectros de masas se registraron en un CLEM Waters que consiste de un Alliance 2795 (CL), Waters PDA 2996, y detector ELS (Sedex 75) y un espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo ZMD. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de iones de electrospray (ES) operada en modo de ion positivo o negativo. El voltaje capilar era 3 kV y el voltaje del cono
- 25 era 30 V. El barrido del espectrómetro de masas se realizó entre m/z 100-600 con un tiempo de escaneo de 0.7s. La temperatura de la columna se fijó a 40 $^\circ\text{C}$. El barrido del detector de arreglo de diodos se realizó de 200-400 nm. La temperatura del detector ELS se ajustó a 40 $^\circ\text{C}$ y la presión se fijó a 1.9 bar. Para la separación por CL se utilizó un gradiente lineal iniciando con 100% de
- 30 A (A: NH_4OAc 10 mM en 5% MeCN) y terminando con 100% de B (B: MeCN) después de cuatro minutos. La columna usada era X-Terra MS C8, 3.0 x 50; 3.5 μm (Waters) corrida a 1.0 mL/min.

- De manera alternativa, los espectros de masas se realizaron en un CG-EM (GC
- 35 6890, 5973N MSD) proporcionado por Agilent Technologies. La columna utilizada era una VF-5 MS, ID 0.25 mm x 30m, 0.25 μm (Varian Inc.). Se utilizó

un gradiente de temperatura lineal empezando a 40 °C (sostenido 1 min) y terminando a 300 °C (sostenido 1 min), 25 °C/minuto. El EM se equipó con una fuente de iones CI y el gas reactivo era metano. El barrido del EM se realizó entre m/z 50-500 y la velocidad de barrido se fijó en 3.25 barridos/s. El EM se
5 equipo con una fuente de iones IE. El barrido del EM se realizó entre m/z 50-500 y la velocidad de escaneo se fijó en 3.25 barridos/s. El voltaje de electrones se fijó en 70 eV.

Los análisis de HPLC se realizaron en un sistema Agilent HP1100 que consiste
10 en un Desgasificador de Micro Vacío G1379A, Bomba Binaria G1312A, automuestreador de caja de pozos G1367A, compartimiento de Columna Termostatada G1316A y Detector de Arreglo de Diodos G1315B. Columna: X-Terra MS, Waters, 3.0 x 100 mm, 3.5 μ m. La temperatura de la columna se fijó en 40 °C y la velocidad de flujo en 1.0 ml/min. El barrido del Detector de Arreglo
15 de Diodos se realizó entre 210-300 nm, el paso y el ancho de pico se fijaron en 2 nm y 0.05 min, respectivamente. Se utilizó un gradiente lineal, iniciando con 100% de A (A: NH_4OAc 10 mM en 5 % MeCN) y terminando con 100% de B (B: MeCN), en 6 min.

20 El calentamiento con microondas se realizó en una cavidad de microondas de iniciador o Sintetizador Smith de modo sencillo produciendo irradiación continua a 2450 MHz.

Un procedimiento de trabajo típico después de una reacción consistió en la
25 extracción del producto con un solvente tal como acetato de etilo, lavando con agua seguido del secado de la fase orgánica sobre MgSO_4 o Na_2SO_4 , filtración y concentración de la solución al vacío.

Se realizó cromatografía de capa delgada (CCD) sobre placas Merck TLC (gel de sílice 60 F₂₅₄) y se visualizaron las manchas con UV. Se realizó
30 cromatografía en columna Flash en Combi Flash® Companion™ usando columnas flash de fase normal RediSep™. Los solventes típicos usados para cromatografía en columna flash eran mezclas de cloroformo/metanol, diclorometano/metanol y heptano/acetato de etilo.

35

La cromatografía preparativa se corrió en un HPLC de autopurificación Waters con un detector de arreglo de diodos. Columna: XTerra MS C8, 19 x 300 mm,

10 μm . Se utilizaron gradientes estrechos con $\text{MeCN}/(\text{AcONH}_4 \text{ 0.1M}:\text{MeCN 95:5})$ a una velocidad de flujo de 20 ml/min. De manera alternativa, se utilizó otra columna; la columna Atlantis C18 19 x 100 mm, 5 μm . Gradiente con acetonitrilo/acetato de amonio 0.1M en acetonitrilo 5% en Agua MilliQ, corrida
5 de 0% a 35-50% de acetonitrilo, en 15 min. Velocidad de flujo: 15 ml/min.

De manera alternativa, la purificación se realizó en un Shimadzu LC-8A HPLC semipreparativo con un detector Shimadzu SPD-10A UV-vis equipado con una columna Waters Symmetry® (C18, 5 μm , 100 mm x 19 mm). Se utilizaron
10 gradientes estrechos con $\text{MeCN}/\text{ácido trifluoroacético 0.1\%}$ en Agua MilliQ a una velocidad de flujo de 10 ml/min.

La recristalización se realizó típicamente en solventes o mezclas de solventes tales como éter, acetato de etilo/heptano y metanol/agua.

15

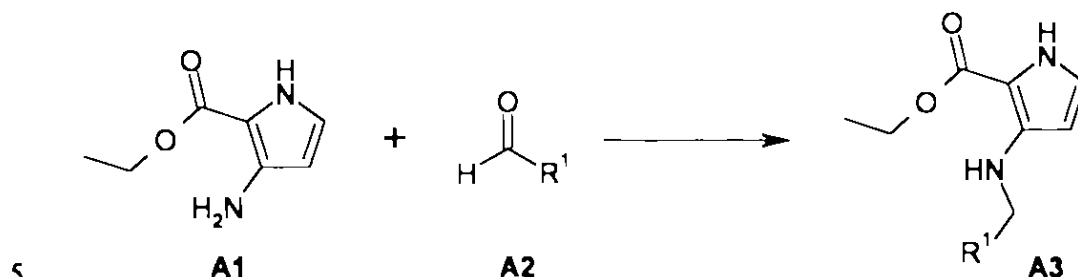
Se han usado las siguientes abreviaturas:

	ac.	acuoso;
	BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
	equiv.	equivalente;
20	DMF	N,N-dimetilformamida;
	DMSO	dimetilsulfóxido;
	DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio;
	Et_3N	triethylamina;
	AcOH	ácido acético;
25	NaBH_4	borohidruro de sodio
	NaCNBH_3	cianoborohidruro de sodio;
	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	tris(dibenilidenoacetona)dipaladio;
	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	diacetato de paladio;
	t.a.	temperatura ambiente;
30	TBDMSCl	cloruro de tert-butildimetilsilil;
	TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi
	THF	tetrahidrofurano.

Los materiales de partida que se usaron estaban disponibles comercialmente o
35 se prepararon de acuerdo con los procedimientos de la literatura y tenían datos experimentales en concordancia con aquellos reportados. El siguiente es un ejemplo de un material de partida que se preparó:

Ester del ácido 3-Amino-1H-pirrol-2-carboxílico: Furneaux, R.H., Tiler, P.C., J. *Org. Chem.* 1999, 64, 8411-8412.

Método General A

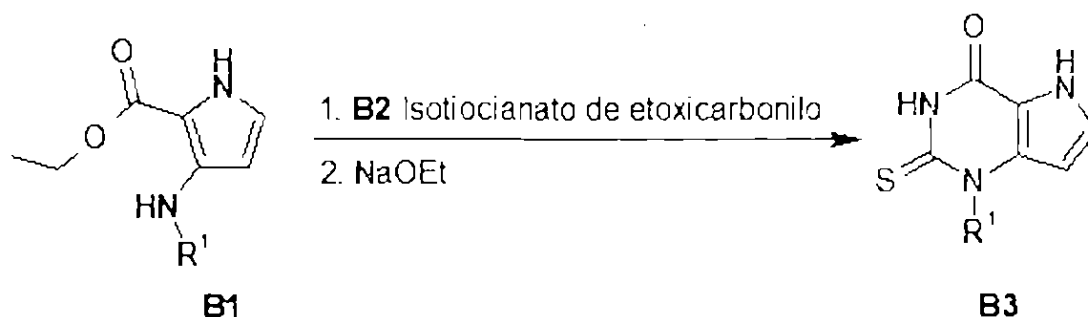


Se agitó una mezcla de reacción del éster amino pirrol **A1** (1.0 equiv.), el aldehído **A2** (1.0 a 2.0 equiv.) y NaCNBH₃ (1.0 equiv.) en metanol se agitó a t.a. durante 24 h. En algunos ejemplos, se adicionó ácido acético (1.0 a 2.0 equiv.) para catalizar la reacción. Si la reacción no se había completado después de 24 h (monitoreada mediante TLC o CL-EM), se adicionaba mas aldehído **A2** y la mezcla se agitaba a t.a. hasta completar la reacción. Posteriormente, se evaporaba la mezcla sobre gel de sílice y se purificaba mediante cromatografía en columna flash.

10

15

Método General B



Se adicionó isotiocianato de etoxicarbonilo **B2** (1.0 a 1.2 equiv.) al éster amino pirrol **B1** (1.0 equiv.) en CH₂Cl₂ y se agitó la mezcla a t.a. de 5 a 60 minutos, o durante toda la noche. Se adicionó agua y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se combinó, se secó (MgSO₄) y se concentró. El intermediario crudo de anillo abierto se purificó mediante cromatografía en columna flash. El producto intermediario se disolvió en NaOEt 1M en EtOH (1.1-1.5 equiv.) y se calentó en un reactor de microondas durante 10 minutos a 120°C. El pH se ajustó a pH neutro con HCl 2M; el sólido se recolectó mediante

20

25

filtración y se lavó con agua. El producto crudo se purificó usando HPLC preparativa, o mediante cromatografía en columna flash o mediante recristalización.

- 5 La invención se ilustra, pero de ninguna manera se limita, mediante los siguientes ejemplos. Excepto en donde se indique de otra manera, los compuestos de los ejemplos 1a a 4a y 5c y 7b se prepararon usando el procedimiento del Método General A, y los compuestos de los ejemplos 1b a 4b y 5d y 7c se prepararon usando el procedimiento del Método General B.

10

Ejemplo 1

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

(a) *éster etílico del ácido 3-(Butilamino)-1H-pirrol-2-carboxílico*

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

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 10.71 (1H, br s), 6.74 (1H, t, J=3.1 Hz), 5.62 (1H, t, J=2.6 Hz) 5.19 (1H, s), 4.17 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.04 (2H, q, J=6.6 Hz), 1.50 (2H, m), 1.34 (2H, m), 1.25 (3H, t, J=7.0 Hz), 0.90 (3H, t, J=7.3 Hz);

20 EM (ESI) m/z 211 (M +1).

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

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido con rendimiento del 44%
25 partiendo del éster etílico del ácido 3-(butilamino)-1H-pirrol-2-carboxílico (0.10 g, 0.48 mmol) e isotiocianato de etoxycarbonilo (0.06 mL, 0.58 mmol).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12.38 (1H, s), 12.10 (1H, s), 7.37 (1H, d, J=2.9), 6.31 (1H, d, J=2.6 Hz), 4.36 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.38 (2H, m), 0.92 (3H, t, J=7.5 Hz);

EM (ESI) m/z 224 (M+1).

30

Ejemplo 2

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

(a) *éster etílico del ácido 3-(Isobutilamino)-1H-pirrol-2-carboxílico*

Se obtuvo el compuesto del título como un aceite con un rendimiento del 71%
35 partiendo del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.40 g, 2.59 mmol) e isobutiraldehído (0.26 + 0.07 mL, 3.61 mmol).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 10.68 (1H, s), 6.74 (1H, t, $J=3.0$ Hz), 5.62 (1H, t, $J=2.4$ Hz), 5.30 (1H, br s), 4.18 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 2.88 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 1.79 (1H, m), 1.26 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 0.90 (3H, s), 0.89 (3H, s);

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ ppm 160.9, 124.2, 95.0, 58.2, 52.4, 27.9, 20.0, 14.7;

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

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

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido con un rendimiento del 24% partiendo del éster etílico del ácido 3-(isobutilamino)-1H-pirrol-2-carboxílico

10 (0.38 g, 1.79 mmol) e isotiocianato de etoxycarbonilo (0.24 mL, 2.15 mmol).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12.36 (1H, br s), 12.13 (1H, br s), 7.35 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.34 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 4.21 (2H, d, $J=7.33$ Hz), 2.44 (1H, m), 0.91 (3H, s), 0.90 (3H, s);

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ ppm 172.8, 152.4, 137.3, 127.7, 113.6, 97.1, 56.2, 26.4,

15 19.7;

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

Ejemplo 3

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

20 *(a) éster etílico del ácido 3-[(Piridin-2-ilmetil)amino]-1H-pirrol-2-carboxílico*

Se obtuvo el compuesto del título como un aceite con un rendimiento del 54% partiendo del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.40 g, 2.59 mmol) y 2-piridinacarboxaldehído (0.27 + 0.07 mL, 3.55 mmol).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 10.77 (1H, br s), 8.52 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 7.80-7.67

25 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J=7.3, 5.0$ Hz), 6.71 (1H, t, $J=3.0$ Hz), 6.10 (1H, br s), 5.57 (1H, t, $J=2.4$ Hz), 4.37 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.21 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 1.29 (3H, t, $J=7.1$ Hz);

EM (ESI) m/z 246 ($M+1$).

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

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido con un rendimiento del 14% partiendo del éster etílico del ácido 3-[(piridin-2-ilmetil)amino]-1H-pirrol-2-carboxílico (0.34 g, 1.39 mmol) e isotiocianato de etoxycarbonilo (0.19 mL, 1.66 mmol).

35 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12.34 (2H, br s), 8.49 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 7.73 (1H, m), 7.29 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.27 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.09 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 5.75 (2H, s);

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ ppm 173.4, 155.2, 152.6, 149.1, 137.1, 136.8, 127.9, 122.4, 121.2, 113.6, 96.9, 54.2;
EM (ESI) m/z 259 ($M + 1$).

5 Ejemplo 4

1-(2-Fluoro-bencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2- d]pirimidin-4-ona
(a) *éster etílico del ácido 3-(2-Fluoro-bencilamino)-1H-pirrol-2-carboxílico*

Se obtuvo el compuesto del título como un aceite con rendimiento cuantitativo partiendo del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.50 g, 3.2 mmol), y 2-fluorobenzaldehído (0.34 mL, 3.2 mmol) usando el procedimiento general A pero con las siguientes modificaciones. Después de 5 h se adicionó más NaCNBH_3 (100 mg, 1.6 mmol) seguido de más 2-fluorobenzaldehído (120 mg, 1 mmol), y la reacción se agitó durante toda la noche.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 10.76 (1H, br s), 7.47 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.28 (2H, m), 6.70 (1H, m), 5.74 (1H, br s), 5.61 (1H, m), 4.34 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 1.25 (3H, t, $J=7.1$ Hz);
EM (ES) m/z 263 ($M + 1$).

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

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido con rendimiento del 45% partiendo del éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-bencilamino)-1H-pirrol-2-carboxílico (0.85 g, 3.2 mmol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0.44 mL, 3.9 mmol).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12.41 (2H, br s.), 7.33 (2H, m), 7.24 (1H, m), 7.10 (1H, m, $J=7.5$, 7.5 Hz), 7.01 (1H, m, $J=7.1$ Hz, 7.1 Hz), 6.12 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 5.72 (2H, s);

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ ppm 173.9, 161.4, 159.0, 152.9, 137.1, 129.6, 129.5, 128.5, 128.1, 128.1, 125.0, 124.9, 123.2, 123.0, 115.8, 115.6, 114.1, 96.9, 47.1, 47.1;
EM (ESI) m/z 276 ($M + 1$).

Ejemplo 5

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

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

Se adicionó 2-Cloroetil metil éter (4.63 mL, 50.7 mmol) gota a gota a una mezcla de 2,3-dihidroxibenzaldehído (7.0 g, 50.7 mmol), yoduro de potasio (8.41 g, 50.69 mmol) y carbonato de potasio (7.71 g, 55.8 mmol) en DMF (80

- mL). La mezcla resultante se agitó a t.a. en atmósfera de nitrógeno durante dos días y a 70 °C durante dos días. La mezcla de reacción se repartió entre cloruro de amonio saturado (ac.) y CH₂Cl₂. La fase de agua se extrajo nuevamente con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron sobre sílice. La purificación mediante cromatografía en columna flash (gradiente de heptano/ acetato de etilo; 0 a 30% de acetato de etilo) produjo un aceite crudo el cual se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna flash (gradiente de heptano/ acetato de etilo; 0 a 40% de acetato de etilo) para producir el compuesto del título (3.13 g, 31%) como un aceite.
- RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 10.34 (1H, br s), 9.88 (1H, br s), 7.16 (2H, m), 7.05 (1H, m), 4.25 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.26 (3H, m);
- RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm 190.5, 150.7, 149.6, 129.9, 124.1, 122.6, 116.9, 72.1, 70.9, 57.9;
- EM (ESI) m/z 197 (M +1).

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

- Se adicionó 1-yodopropano (3.09 mL, 31.60 mmol) a una solución de 3-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)benzaldehído (3.1 g, 15.8 mmol) y carbonato de potasio (4.37 g, 31.60 mmol) en DMF (80 mL) y la mezcla se agitó a 100 °C durante toda la noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se repartió entre cloruro de amonio saturado (ac.) y CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo (3.8 g) como un aceite. Este material se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional.
- RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 10.37 (1H, s), 7.36 (1H, m, J=8.0 Hz), 7.26 (1H, m), 7.17 (1H, t, J=7.8 Hz), 4.28 (2H, m), 4.02 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.62 (2H, m), 3.26 (3H, s), 1.80 (2H, m), 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz);
- RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm 190.3, 152.1, 150.9, 129.6, 124.4, 119.4, 117.8, 72.5, 70.9, 70.0, 57.9, 22.1, 10.4;
- EM (ESI) m/z 239 (M+1).

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

- Se obtuvo el compuesto del título como un aceite en rendimiento cuantitativo partiendo del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.35 g, 2.27 mmol) y 2-(2-metoxietoxi)-3-propoxibenzaldehído (0.47 + 0.08 g, 3.06 mmol).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 10.69 (1H, br s), 7.13 (1H, s), 7.6.99 (2H, m), 6.70 (1H, m), 5.63 (1H, m), 4.92 (1H, t, $J=5.7$ Hz), 4.52 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.19 (2H, m), 4.05 (2H, m), 3.92 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.59 (2H, m), 3.32 (3H, s), 1.76 (2H, m), 1.26 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.00 (3 H, m);

5 EM (ESI) m/z 377 (M+1).

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

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido con rendimiento del 13% partiendo del éster etílico del ácido 3-[[2-(2-metoxietoxi)-3-propoxibencil]amino]-1H-pirrol-2-carboxílico (0.87 g, 2.31 mmol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0.26 mL, 2.31 mmol).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12.43 (1H, br s), 12.31 (1H, br s), 7.29 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 6.96–6.85 (2H, m), 6.41 (1H, dd, $J=7.3, 1.5$ Hz), 6.02 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 15 5.71 (2H, s), 4.23 (2H, m), 3.95 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.65 (2H, m), 3.33 (3H, s), 1.82–1.72 (2H, m), 1.02 (3H, t, $J=7.4$ Hz);

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

Ejemplo 6

20 1-(6-Etoxi-piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) éster etílico del ácido 6-Etoxi-piridina-2-carboxílico

Se adicionó yoduro de etilo (2.3 mL, 28.8 mmol) a una suspensión de ácido 6-hidroxi-piridina-2-carboxílico (1.0 g, 7.2 mmol) y carbonato de plata (I) (4.0 g, 25 14.4 mmol) en CHCl_3 (70 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El material insoluble se removió mediante filtración y el sólido se lavo con CHCl_3 . El filtrado se concentró para dar el producto del título en rendimiento cuantitativo (1.5 g) como un aceite. Este material se usó en el paso siguiente sin purificación adicional

30 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 7.65 (2H, m), 6.88 (1H, m), 4.45 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.41 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 1.40 (6H, m);

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

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

35 Se adicionó NaBH_4 (5.7 g, 151 mmol) en porciones durante 35 minutos al éster etílico del ácido 6-etoxi-piridina-2-carboxílico (1.5 g, 7.5 mmol) en EtOH (75 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos días.

Se adicionó agua y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y posteriormente se concentró para dar el producto del título (0.85 g) como un aceite con un rendimiento del 74%. Este material se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

- 5 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 7.55 (1H, m), 6.77 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.61 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 4.66 (2H, d, $J=5.3$ Hz), 4.38 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 3.46 (1H, t, $J=5.2$ Hz), 1.41 (3H, t, $J=7.1$ Hz).

(c) *6-Etoxi-piridina-2-carbaldehído*

- 10 Se adicionó DMSO (0.50 mL, 6.4 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) gota a gota a una solución de cloruro de oxalilo (2M en CH_2Cl_2 , 3.1 mL, 6.1 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) a -60 °C. La mezcla resultante se agitó a -60 °C durante 10 minutos. Se adicionaron (6-Etoxi-piridin-2-il)-metanol (0.85 g, 5.6 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y DMSO (4 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a -60 °C durante 3 h, se permitió
- 15 que la temperatura subiera a -20 °C y se adicionó Et_3N (6 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se adicionó agua y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró. Se adicionó dietiléter al residuo y se removió el material insoluble mediante filtración. El filtrado se concentró para dar el
- 20 compuesto del título (0.60 g) como un sólido con un rendimiento del 70%. Este producto crudo se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional.
- RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 9.93 (1H, s), 7.71 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 6.94 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 4.46 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 1.42 (3H, t, $J=7.1$ Hz).

- 25 (d) *éster etílico del ácido 3-[(6-Etoxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-1H-pirrol-2-carboxílico*

- Se adiciono ácido acético (0.3 mL) a 6-etoxi-piridina-2-carbaldehído (0.59 g, 3.9 mmol) y al éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.30 g, 1.9 mmol) en etanol (10 mL). Después de 1.5 h, se adicionó NaCNBH_3 (0.24 g, 3.9
- 30 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19h. El solvente se removió al vacío, se adicionó acetato de etilo al residuo, y se removió el material insoluble mediante filtración. El filtrado se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gradiente de heptano/ acetato de etilo; 0 a 35% de acetato de etilo), obteniendo 0.25 g
- 35 (45%) del producto del título como un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 8.16 (1H, br s), 7.50 (1H, m), 6.89 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.70 (1H, br s), 6.57 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 4.45 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.71 (1H, m), 4.38 (5H, m), 1.37 (6H, m);
EM (ESI) m/z 290 ($M+1$).

5

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

Se adicionó isotiocianato de etoxicarbonilo (0.12 g, 0.90 mmol) al éster etílico del ácido 3-[(6-etoxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-1H-pirrol-2-carboxílico (0.24 g, 0.82 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. El solvente se evaporó y se adicionó NaOEt 0.4M en etanol (3 mL, 1.2 mmol) al residuo, y la mezcla se llevó a reflujo durante 1h. Se adicionó más NaOEt (0.4M en etanol, 1.5 mL, 0.6 mmol) y la solución se llevó a reflujo durante 1.5 h más. El solvente se evaporó, el residuo se disolvió en
15 agua y el pH se ajustó a neutro con HCl 1M. El sólido resultante se recolectó, se lavó y se secó para dar el producto crudo. Este material se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (38 mg, 15%) como un sólido.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.32 (2H, br s), 7.62 (1H, m), 7.29 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 6.78 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.64 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.13 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 5.65
20 (2H, s), 4.17 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 1.19 (3H, t, $J=7.0$ Hz);

RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ 173.5, 162.7, 152.8, 152.5, 139.6, 137.2, 127.8, 113.9, 113.6, 109.0, 97.0, 61.0, 53.8, 14.3;

EM (ESI) m/z 303 ($M+1$).

25

Ejemplo 7

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

(a) *éster tertbutílico del ácido 3-Formil-piperidina-1-carboxílico*

Se adicionó DMSO (0.18 mL, 2.6 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) gota a gota a una
30 solución de cloruro de oxalilo (2M en CH_2Cl_2 , 0.65 mL, 1.3 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) a -78°C . La mezcla resultante se agitó a -68°C durante 15 minutos. Se adicionó gota a gota el éster tertbutílico del ácido 3-Hidroximetil-piperidina-1-carboxílico (Dean A. Wacker y cols. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2002, 12, 1785-1789) (0.22 g, 1.0 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) y después de 15 min
35 agitando a -78°C , se adicionó Et_3N (6 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16h. Se adicionó agua y la mezcla se extrajo con dietiléter, la capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el

producto como un aceite amarillo (0.20 g, 92% de rendimiento). Este producto crudo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

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

5 (b) *éster tertbutílico del ácido 3-[(2-Etoxicarbonil-1H-pirrol-3-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico*

Se obtuvo el compuesto del título como un aceite con un rendimiento del 30% partiendo del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.14 g, 0.92 mmol) y del éster tertbutílico del ácido 3-formil-piperidina-1-carboxílico
10 (0.20 g, 0.92 mmol).

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 8.29 (1H, br s), 6.70 (1H, s), 5.67 (1H, m), 4.27 (2H, m), 3.93 (1H, br s), 3.85 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 3.10-2.94 (2H, m), 2.83 (1H, m), 2.65 (1H, br s), 1.85 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.42 (9H, s), 1.31 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.22 (1H, m);

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

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

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido con un rendimiento del 20% usando el éster tertbutílico del ácido 3- [(2-etoxycarbonil-1H-pirrol-3-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico (97 mg, 0.27 mmol) e isotiocianato de etoxycarbonilo (36 mg, 0.27 mmol) usando el procedimiento general B, con las siguientes modificaciones. Después de la reacción de ciclación mediada por base, se adicionó HCl 6M (0.3 mL) a la reacción seguido de calentamiento en un reactor de microondas durante 4 minutos a 100 °C. El solvente se removió
25 al vacío y el sólido residual se purificó mediante HPLC preparativa usando una columna Atlantis C18 19 x 100 mm, 5 μm . Gradiente de acetonitrilo/acetato de amonio 0.1M en acetonitrilo 5% en Agua MilliQ, corrida de 0% a 50% de acetonitrilo, en 15 min. Velocidad de flujo: 15 mL/min.

30 RMN ^1H (Metanol- d_4) δ ppm 7.23 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 6.21 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 4.46 (1H, m), 4.23 (1H, m), 3.22 (2H, m), 2.86 (2H, m), 2.58 (1H, m), 1.83 (2H, m), 1.62 (1H, m), 1.42 (1H, m);

RMN ^{13}C (Metanol- d_4) δ 178.8, 154.7, 139.3, 129.5, 115.3, 97.8, 53.7, 48.0, 45.2, 34.5, 27.6, 23.2;

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

35

Ejemplo 8

1-Butil-4-ti x -1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2-ona

Se adicionó isotiocianato de etoxicarbonilo (0.13 ml, 1.1 mmol) al éster etílico del ácido 3-(butilamino)-1H-pirrol-2-carboxílico (0.23 g, 1.1 mmol) en tolueno (5 mL) y se calentó la mezcla a 90 °C durante 1 h. Se filtró el precipitado y se lavó con hexano. El producto intermedio se trató con hidróxido de potasio (0.55 g, 9.9 mmol) en agua (9 mL), y se calentó a reflujo durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se ajustó el pH a pH 5 con HCl 12 M. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración y se lavó con agua. El producto crudo se purificó usando HPLC preparativa para dar el compuesto del título (16 mg, 6%) como un sólido.

- 10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12.04 (1 H, br s), 11.95 (1 H, br s), 7.40 (1 H, s), 6.23 (1 H, d, J=2.7 Hz), 3.84 (2 H, t, J=7.2 Hz), 1.66 – 1.56 (2 H, m), 1.32 (2 H, m), 0.89 (3 H, t, J=7.3 Hz);
EM (ESI) m/z 224 (M+1).

15 Ejemplo 9

1-(2-Isopropoxietil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona (a) *éster etílico del ácido 3-[(2-Isopropoxietil)amino]-1H-pirrol-2-carboxílico*

- Se adicionó ácido triclorocianúrico (1.84 g, 7.93 mmol) a una solución de 2-isopropoxietanol (0.75 g, 7.21 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se adicionó cuidadosamente TEMPO (0.022 g, 0.14 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó a t.a. durante 20 minutos, se filtró a través de Celita y se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se mantuvo frío, 0 °C, durante la filtración. La solución de aldehído se adicionó a una mezcla en agitación del éster del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.83 g, 5.41 mmol) y AcOH (0.62 mL, 10.8 mmol) a 0 °C en metanol (5 mL). La mezcla se agitó durante 20 minutos y posteriormente se adicionó NaCNBH₃ (0.34 g, 5.41 mmol). Después de agitar a t.a. durante 2 h, se evaporó la solución sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna flash (gradiente de heptano/acetato de etilo; 0 a 100% de acetato de etilo) dando el compuesto del título (0.75 g, 58%) como un aceite.

- 30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 10.72 (1H, br s), 6.76-6.74 (1H, m), 5.66-5.65 (1H, m), 5.34 (1H, br s), 4.17 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.59-3.49 (3H, m), 3.15 (2H, q, J=5.6 Hz), 1.26 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.10 (3H, s), 1.08 (3H, s);
EM (ESI) m/z 241 (M+1).

35

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

Se preparó el compuesto del título (0.17 g, 23%) de acuerdo con el método general B usando éster etílico del ácido 3-[(2-isopropoxietil)amino]-1H-pirrol-2-carboxílico (0.7 g, 2.91 mmol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0.40 mL, 3.50 mmol).

- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12.74 (2H, br s), 7.35 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.29 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 4.49 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.72 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.60-3.58 (1H, m), 1.02 (3H, s), 1.01 (3H, s);
EM (ESI) m/z 254 ($M+1$).

10 Ejemplo 10

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

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

Se obtuvo el compuesto del título como un aceite con un rendimiento del 75%
15 partiendo del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.250 g, 1.62 mmol) y 2-metoxi-2-metilpropanal (US 3,652,579) (0.331 g, 3.24 mmol) usando el procedimiento general A pero con las siguientes modificaciones. Después de 6 h se adicionó más 2-metoxi-2-metilpropanal (0.165 g, 1.62 mmol), y posteriormente se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche.

- 20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 10.69 (1H, br s), 6.74 (1H, t, $J=3.0$ Hz), 5.64 (1H, t, $J=2.6$ Hz), 5.33 (1H, br s), 4.17 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 3.11 (3H, s), 3.03 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 1.26 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.13 (6H, s);
EM (ESI) m/z 241 ($M+1$).

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

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido con un rendimiento del 3%
partiendo del éster etílico del ácido 3-[(2-etoxi-2-metilpropil)amino]-1H-pirrol-2-carboxílico (0.283 g, 1.18 mmol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0.13 mL, 1.18 mmol) usando el procedimiento general B pero con la siguiente
30 modificación. La reacción se llevó a cabo en un reactor de microondas durante un total de 35 minutos.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12.29 (1H, br s), 12.17 (1H, br s), 7.30 (1H, d, $J=2.76$), 6.29 (1H, d, $J=2.76$), 4.58 (2H, br s), 3.12 (3H, s), 1.21 (6H, s);

- 35 EM (ESI) m/z 254 ($M+1$).

Ejemplo 11

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

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

El producto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento US 3,652,579. Se adicionó agua de bromo (2.95 mL, 57.6 mmol) gota a gota a isobutiraldehído (4.82 g, 66.8 mmol) en etanol (22 mL) y la mezcla resultante se agitó a t.a durante 40 minutos. Se adicionó más agua de bromo (0.3 mL, 5.86 mmol). Se neutralizó la mezcla de reacción mediante la adición de carbonato de calcio (3.5 g, 25.3 mmol). El carbonato de calcio remanente se filtró y el filtrado se vertió sobre una mezcla de agua-hielo. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Después de destilar al vacío, se obtuvo el producto del título (10.10 g, 67%).
RMN ¹H ((DMSO-d₆) δ ppm 4.43 (1H, s), 3.80-3.73 (2H, m), 1.64 (6H, s), 1.15 (6H, t, J=7.1 Hz).

15

(b) 2-Etoxi-2-metilpropanal

El producto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento US 3,652,579. Se adicionó 2-Etoxi-2-metilpropanal (5.63 g, 25 mmol) gota a gota a bitartrato de potasio (2.35 g, 12.5 mmol) en agua desionizada en reflujo (22.5 mL) durante 50 minutos. La mezcla resultante se llevó a reflujo durante 70 minutos. El solvente y el producto destilaron. Se adicionó sulfato de amonio (total 8.5 g) a la mezcla producto-solvente. La mezcla se agitó y posteriormente se separaron las dos fases y la fase superior se separó del cloruro de calcio por destilación obteniendo el producto del título (1.60 g, 55%).

25

EM (IQ) m/z 117 (M +1).

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

El compuesto del título se obtuvo como un aceite con un rendimiento del 63%, partiendo del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.200 g, 1.30 mmol) y 2-etoxi-2-metilpropionaldehído (0.292 g, 2.86 mmol) usando el procedimiento general A pero con la siguiente modificación: La mezcla de reacción se agitó a t.a durante 48 h.

30

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 6.74 (1H, br s), 5.70 (1H, br s), 4.32 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.54-3.47 (2H, m), 3.44 (2H, q, J=7.6 Hz), 3.12 (2H, d, J=4 Hz), 1.25 (6H, s), 1.20 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.19 (3H, t, J=7.6 Hz);

35

EM (ESI) m/z 255 (M +1).

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

Se disolvió el éster etílico del ácido 3-(2-Metoxi-2-metil)-propilamino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.200 g, 0.79 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) a t.a. en atmósfera de nitrógeno. Se adicionó isotiocianato de etoxicarbonilo (0.12 mL, 1.02 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante toda la noche. Se evaporó el solvente, se adicionó etóxido de sodio (1M en etanol, 0.94 mL, 0.94 mmol) y la reacción se calentó a 40 °C durante 48 h. Se adicionó agua (2 mL) y se ajustó el pH a pH neutro con HCl 2M. El precipitado se recolectó mediante filtración y se purificó mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título con un rendimiento del 6% (0.12 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12.22 (1H, br s), 7.30 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.35 (1H, d, J=3 Hz), 4.60 (2H, br s), 3.40-3.34 (3H, m), 1.22 (6H, s), 1.04 (3H, t, J=7.0 Hz); EM (ESI) m/z 267 (M +1).

Ejemplo 12

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

(a) *éster tert-butilico del ácido 4-[(2-(Etoxicarbonil)-1H-pirrol-3-ilamino)-metil]piperidina-1-carboxílico*

Se preparó el compuesto del título (0.158 g, 10%) de acuerdo con el método general A partiendo del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.68 g, 4.4 mmol) y éster tert-butilico del ácido 4-formilpiperidina-1-carboxílico (P. C. Ting y cols., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2001, 11, 491-494) (0.98 g, 4.6 mmol).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 10.70 (1H, br s), 6.74 (1H, br s), 5.65 (1H, br s), 4.19 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.95 (2H, d, J=12.0 Hz), 2.97 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.65 (2H, br s), 1.66 (2H, d, J=12.0 Hz), 1.39 (9H, s), 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.07-0.95 (2H, m);

EM (ESI) m/z 352 (M+1).

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

Se adicionó isotiocianato de etoxicarbonilo (0.058 g, 0.44 mmol) a una solución en agitación del éster tert-butilico del ácido 4-[(2-(etoxicarbonil)-1H-pirrol-3-ilamino)-metil]piperidina-1-carboxílico (0.156 g, 0.44 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) y se agitó la mezcla a t.a. durante 1 h. El solvente se removió al vacío y el

residuo se tomó en etanol (1 mL) que contenía sodio (0.015 g, 0.66 mmol). La mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 10 minutos. Se adicionó HCl 6M (0.5 mL) y la mezcla de reacción se calentó nuevamente en el microondas a 100 °C durante 3 minutos. Se ajustó el pH a pH neutro con HCl 2M y se concentró la solución al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título (0.038 g, 14%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 7.36 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.33 (1H, d, J=2.8 Hz), 4.27 (2H, br s), 2.95 (2H, d, J=12.0 Hz), 2.40 (2H, t, J=10.4 Hz), 2.25-2.15 (1H, m), 1.50 (2H, d, J=10.8 Hz), 1.37-1.20 (2H, m);
 RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm 173.2, 152.9, 137.6, 128.1, 114.0, 97.5, 55.2, 45.5, 34.7, 30.0;
 EM (ESI) m/z 265 (M+1).

15 Ejemplo 13

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

Se disolvió 1-Piperidin-3-ilmetil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrollo[3,2-d]pirimidin-4-ona (Ejemplo 7) (0.092 g, 0.35 mmol) en metanol (2 mL) y se adicionó ácido fórmico (37% acuoso., 0.059 mL, 0.7 mmol). Se formó un precipitado después de agitar durante 5 minutos a t.a. Se adicionó NaCNBH₃ (0.026 g, 0.42 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. El solvente se removió al vacío y el sólido residual se purificó mediante HPLC preparativa, obteniendo el compuesto del título (0.022 g, 22%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12.22 (1H, br s), 7.36 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.33 (1H, s), 4.27 (2H, br s), 2.61-2.5 (1H, m), 2.36-2.30 (1H, m), 2.09 (3H, s), 1.93-1.82 (3H, m), 1.65-1.52 (2H, m), 1.44-1.32 (1H, m), 1.18-1.07 (1H, m);
 RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm 173.2, 152.9, 137.6, 128.1, 114.0, 97.3, 59.2, 56.0, 53.3, 46.7, 34.9, 27.7, 24.7;
 EM (ESI) m/z 279 (M+1).

Ejemplo 14

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

35 (a) *[[tert-butil(dimetil)silil]oxi](4-metoxifenil)acetato de metilo*

Se adicionaron TBDMSCl (1.5 g, 9.94 mmol) e imidazol (1.0 g, 14.6 mmol) a una solución de hidroxi-(4-metoxifenil)acetato de metilo (Teodozyj Kolasa y

cols., *J. Org. Chem.*, 1987, 22, 4978-4984) (1.3 g, 6.62 mmol) en DMF (8 mL) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. Se adicionó agua y se extrajo la mezcla con dietil éter. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró dando el compuesto del título (2.0 g, 97%).

- 5 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 7.39 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.88 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 5.19 (1H, s), 3.81 (3H, s), 3.69 (3H, s), 0.92 (9H, s), 0.11 (3H, s), 0.03 (3H, s).

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

- Se disolvió {[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}(4-metoxifenil)acetato de metilo (0.5 g, 1.61 mmol) en tolueno (10 mL) y se enfrió a -78° en atmósfera de nitrógeno. Se adicionó lentamente DIBAL (1.0M en tolueno, 1.9 mL, 1.93 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo (20 g) y CHCl_3 (20 mL). Se agitó la mezcla a t.a. durante 30 minutos. Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con CHCl_3 . La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró obteniendo 99% (0.45 g) del compuesto del título. El producto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 7.40-7.38 (2H, m), 6.89-6.87 (2H, m), 5.19 (1H, s), 3.81 (3H, s), 0.92 (9H, s), 0.11 (3H, s), 0.03 (3H, s).

20

(c) *éster etílico del ácido 3-{[2-{[tert-Butil(dimetil)silil]oxi}-2-(4-metoxifenil)etil]amino}-1H-pirrol-2-carboxílico*

- Se preparó el compuesto del título (0.13 g, 19%) de acuerdo con el método general A usando éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.16 g, 1.07 mmol) y

{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}(4-metoxifenil)acetaldehído (0.3 g, 1.07 mmol).

EM (ESI) m/z 417 (M-1).

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

Se preparó el compuesto del título (0.07 g, 90%) de acuerdo con el método general B usando el éster etílico del ácido 3-{[2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(4-metoxifenil)etil]amino}-1H-pirrol-2-carboxílico (0.13 g, 0.31 mmol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0.042 mL, 0.37 mmol).

- 35 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.28-12.23 (2H, m), 7.42 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.34-7.33 (1H, m), 6.96 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.33 (1H, br s), 5.53-5.50 (1H, m), 4.57 (1H, br s), 4.15 (1H, br s), 3.76 (3H, s), 0.61 (9H, s), 0.31 (3H, s), 0.39 (3H, s);

EM (ESI) m/z 432 (M+1).

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

- 5 Se adicionó fluoruro de tetra-n-butilamonio (1M en THF, 1.27 mL, 1.27 mmol) a 1-[2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(4-metoxifenil)etil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona (0.065 g, 0.152 mmol) en THF (8 mL). Se agitó la mezcla a 50 °C durante toda la noche. Se adicionó acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se
- 10 concentró. Este material crudo se purificó mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título (0.018 g, 37%) como un sólido.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12.20 (2H, br s), 7.40 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.29 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.91 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.27 (1H, d, J=2.8 Hz), 5.42-5.41 (1H, m), 5.28-5.24 (1H, m), 4.62-4.58 (1H, m), 4.19-4.16 (1H, m), 3.74 (3H, s);

- 15 EM (ESI) m/z 316 (M-1).

Ejemplo 15

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

(a) *éster etílico del ácido 3-[(2-Metoxibencil)amino]-1H-pirrol-2-carboxílico*

- 20 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco con rendimiento cuantitativo partiendo del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.350 g, 2.27 mmol) y *orto*-anisaldehído (0.37 g, 2.71 mmol) usando el procedimiento general A pero con las siguientes modificaciones. Después de agitar durante toda la noche, se evaporó la mezcla de reacción. Se tomó el
- 25 sólido crudo en CHCl₃, se filtró y se evaporó el solvente al vacío, y este producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

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

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

- 30 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido con un rendimiento del 16% partiendo del éster etílico del ácido 3-[(2-metoxibencil)amino]-1H-pirrol-2-carboxílico (0.622 g, 2.27 mmol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0.26 mL, 2.27 mmol) usando el procedimiento general B pero con la siguiente modificación. El producto crudo intermedio se disolvió en NaOEt 1M (2.27 mL,
- 35 2.27 mmol) y se agitó a 80 °C durante 3 h.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12.36 (2H, br s), 7.27 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.27-7.21 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.82 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 6.79-6.75 (1H, m), 5.96 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 5.61 (2H, s), 3.89 (3H, s);
EM (ESI) m/z 288 (M+1).

5

Ejemplo 16

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

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

Se obtuvo el compuesto del título como un aceite con un rendimiento del 57%
10 (0.508 g) y se preparó de acuerdo con el método general A usando el éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.50 g, 3.24 mmol) y m-anisaldehído (0.47 mL, 3.89 mmol).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 10.73 (1H, br s), 7.24-7.20 (1H, m), 6.90-6.86 (1H, m), 6.80-6.77 (1H, m), 6.71-6.69 (1H, m), 5.75 (1H, br s), 5.59-5.58 (1H, m),
15 4.46 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 4.25 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 4.19 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 3.72 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J=7.1$ Hz);
EM (ESI) m/z 275 (M+1).

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

20 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido con un rendimiento del 3% (0.014 g) y se preparó de acuerdo con el método general B usando el éster etílico del ácido 3-[(3-metoxibencil)amino]-1H-pirrol-2-carboxílico (0.494 g, 1.80 mmol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0.20 mL, 1.18 mmol).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12.41-12.34 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.23
25 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 6.93-6.91 (1H, m), 6.86 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J=8.2$, 2.4 Hz), 6.14 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 5.67 (2H, s), 3.71 (3H, s);
EM (ESI) m/z 288 (M+1).

Ejemplo 17

30 **1-(2,4-Dimetoxibencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona**

(a) éster etílico del ácido 3-[(2,4-Dimetoxibencil)amino]-1H-pirrol-2-carboxílico.

Se obtuvo el compuesto del título como un aceite con un rendimiento del 85%
(0.838 g) y se preparó de acuerdo con el método general A usando el éster
35 etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.50 g, 3.24 mmol) y 2,4-dimetoxibenzaldehído (0.647 g, 3.89 mmol).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 10.69 (1H, br s), 7.14 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.71 (1H, t, $J=3.0$ Hz), 6.54 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.44 (1H, dd, $J=8.3$ Hz), 5.66 (1H, t, $J=2.5$ Hz), 5.59 (1H, br s), 4.20-4.13 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.73 (3H, s), 1.25 (3H, t, $J=7.1$ Hz);

5 RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ ppm 160.9, 159.6, 158.0, 129.2, 124.0, 120.0, 104.2, 98.3, 95.5, 58.3, 55.4, 55.1, 43.6, 14.7;

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

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

10 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido con un rendimiento del 14% (0.118 g) y se preparó de acuerdo con el método general B usando el éster etílico del ácido 3-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-1H-pirrol-2-carboxílico (0.828 g, 2.72 mmol) e isotiocianato de etoxycarbonilo (0.31 mL, 2.72 mmol).

15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12.41 (1H, br s), 12.27 (1H, s), 7.27 (1H, t, $J=2.9$ Hz), 6.77 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.61 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.41 (1H, dd, $J=8.5, 2.4$ Hz), 5.95 (1H, t, $J=2.3$ Hz), 5.54 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.72 (3H, s);

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

Ejemplo 18

20 1-[(3-Cloropiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) éster etílico del ácido 3-[(3-cloropiridin-2-il)metil]amino}-1H-pirrol-2-carboxílico

25 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido con un rendimiento del 91% (0.225 g) y se preparó de acuerdo con el método general A usando el éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.231 g, 1.50 mmol) y 3-cloropiridina-2-carbaldehído (Nadeem Iqbal y cols., *J. Med. Chem.* 1998, 41, 1827-1837) (0.212 g, 1.50 mmol).

30 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 10.81 (1H, br s), 8.53-8.51 (1H, m), 7.94-7.92 (1H, m), 7.40-7.36 (1H, m), 6.77-6.76 (1H, m), 5.74-5.73 (1H, m), 4.43 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 4.20-4.15 (2H, m), 1.30-1.27 (3H, m);

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

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

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido con un rendimiento del 5% (0.011 g) y se preparó de acuerdo con el método general B usando el éster

etilico del ácido 3-[[3-cloropiridin-2-il]metil]amino]-1H-pirrol-2-carboxílico (0.215 g, 0.77 mmol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0.09 mL, 0.77 mmol).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12.26 (1H, br s), 8.32-8.30 (1H, m), 7.96-7.93 (1H, m), 7.34-7.30 (1H, m), 7.28 (1H, d, J=3.0 Hz), 6.16 (1H, d, J=2.8 Hz), 5.80 (2H, s);

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

Ejemplo 19

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

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

Se adicionó carbonato de potasio (2.20 g, 15.9 mmol) a una solución en agitación de 3-hidroxi-2-metilpiridina (1.45 g, 13.3 mmol) y 2-cloroetil etil éter (1.75 mL, 15.9 mmol) en DMF (7 mL) y se agitó la mezcla a 70 °C durante toda la noche. No se completó la reacción y se adicionó más 2-cloroetil etil éter (1 equiv.) y carbonato de potasio (1 equiv.) y se agitó la mezcla a 85 °C durante 8 h. Se adicionaron agua y acetato de etilo y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gradiente de heptano/acetato de etilo; 0 a 50% de acetato de etilo), obteniendo 1.80 g (75%) del compuesto del título.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 8.03-7.99 (1H, m), 7.33-7.31 (1H, m), 7.18-7.14 (1H, m), 4.13-4.11 (2H, m), 3.73-3.71 (2H, m), 3.52 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.35 (3H, s), 1.12 (3H, t, J=6.9 Hz);

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

(b) 3-(2-Etoxi-etoxi)piridina-2-carbaldehído

Se calentó una mezcla de 3-(2-etoxi-etoxi)-2-metilpiridina (0.506 g, 2.79 mmol) y dióxido de selenio (0.31 g, 2.79 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) a 75 °C durante toda la noche. Después de enfriar a t.a., se filtró la mezcla y se lavaron los sólidos con acetato de etilo. El solvente se removió al vacío. La reacción no se completó y se disolvió el sólido en 1,4 dioxano (15 mL) y se adicionó dióxido de selenio (0.31 g, 2.79 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante toda la noche. Se adicionó acetato de etilo (10 mL) y se filtró la mezcla. Se lavó el sólido negro con acetato de etilo y el filtrado se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gradiente de

heptano/acetato de etilo; 0 a 100% de acetato de etilo), obteniendo 0.21 g (39%) del compuesto del título.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 10.23 (1H, s), 8.35 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.66-7.62 (1H, m), 4.29 (2H, m), 3.75 (2H, m), 3.55-3.49 (2H, m),
5 1.14-1.09 (3H, m).

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

Se preparó el compuesto del título (0.17 g, 73%) de acuerdo con el método
10 general A usando 3-(2-etoxietoxi)piridina-2-carbaldehído (0.21 g, 1.08 mmol) y éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.11 g, 0.717 mmol).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 10.76 (1H, s), 8.13-8.12 (1H, m), 7.46-7.44 (1H, m),
7.30-7.28 (1H, m), 6.76-6.75 (1H, m), 6.29 (1H, br s), 5.71-5.70 (1H, m), 4.32-
4.31 (2H, m), 4.22-4.17 (4H, m), 3.77-3.74 (2H, m), 3.57-3.51 (2H, m), 1.30 (3H,
15 t, $J=7.0$ Hz), 1.15-1.12 (3H, m);

EM (ESI) m/z 334 ($M+1$).

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

20 Se preparó el compuesto del título (0.051 g, 28%) de acuerdo con el método general B usando éster etílico del ácido 3-([3-(2-etoxietoxi)piridin-2-il]metil)amino)-1H-pirrol-2-carboxílico (0.17 g, 0.52 mmol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0.07 mL, 0.62 mmol).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12.32-12.19 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 7.47
25 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.32-7.14 (2H, m), 5.98 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 5.73 (2H, s), 4.26-
4.23 (2H, m), 3.78-3.76 (2H, m), 3.55 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 1.14 (3H, t, $J=6.9$ Hz);

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 173.5, 152.7, 152.4, 143.7, 140.3, 137.8, 127.7, 123.0,
119.0, 113.5, 96.8, 68.2, 65.8, 49.8, 15.1;

EM (ESI) m/z 347 ($M+1$).

30

Ejemplo 20

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

(a) éster etílico del ácido 3-[(6-Oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil]amino)-1H-pirrol-2-carboxílico
35

Se disolvió 6-Oxo-1,6-dihidropiridina-2-carbaldehído (WO 2002/006272) (0.31 g, 2.5 mmol) en EtOH (10 mL). Se adicionó el éster etílico del ácido 3-Amino-

1H-pirrol-2-carboxílico (0.19 g, 1.3 mmol), seguido de AcOH (0.14 mL, 2.5 mmol). Se agitó la mezcla durante 75 minutos a t.a. y posteriormente se adicionó NaCNBH₃ (0.16 g, 2.5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante toda la noche. El solvente se evaporó al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gradiente de CH₂Cl₂/metanol; 0 a 10% de metanol), obteniendo 0.288 g (85%) del producto del título como un aceite que cristalizaba mediante reposo.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 11.57 (1H, br s), 10.77 (1H, br s), 7.34-7.30 (1H, m), 6.71-6.70 (1H, m), 6.16-6.13 (2H, m), 5.98 (1H, br s), 5.75 (1H, s), 5.64-5.63 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.09-4.08 (2H, m), 1.27 (3H, t, J=7.1 Hz);

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

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

Se adicionó isotiocianato de benzoilo (0.27 g, 1.6 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (3 mL) al éster etílico del ácido 3-[[[6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil]amino]-1H-pirrol-2-carboxílico (0.25 g, 0.96 mmol) en CH₂Cl₂ (7 mL). Se agitó la mezcla resultante a t.a. durante toda la noche. El solvente se removió al vacío y el residuo se disolvió en metanol (15 mL) y se adicionó carbonato de potasio (0.50 g, 3.6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante 6.5 h. Después de enfriar a t.a., se adicionó HCl 1M gota a gota hasta llegar a pH neutro. Se recolectó el precipitado resultante, se lavó con metanol y se purificó mediante and HPLC preparativa obteniendo el compuesto del título (0.097 g, 37%) como un sólido.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12.46-12.38 (2H, m), 11.69 (1H, br s), 7.34-7.29 (2H, m), 6.23 (2H, s), 5.75 (1H, br s), 5.49 (2H, s);

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 173.6, 162.7, 152.5, 140.6, 136.7, 128.0, 113.6, 96.6;

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

30 Ejemplo 21

1-(1H-Indol-3-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona (a) 3-[(1H-indol-3-ilmetil)amino]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Se agitó la mezcla de reacción del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.075 g, 0.49 mmol), indol-3-carboxaldehído (0.085 g, 0.58 mmol), NaCNBH₃ (0.031 g, 0.49 mmol) y AcOH (0.056 mL, 0.97 mmol) en metanol (3 mL) a t.a. durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío y se usó la mezcla-producto crudo en el siguiente paso sin purificación adicional.

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

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

Se adicionó una mezcla cruda de 3-[(1H-indol-3-ilmetil)amino]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (máx. 0.49 mmol) a CH₂Cl₂ (5 mL). Se adicionaron unas gotas de metanol para aumentar la solubilidad. Se adicionó isotiocianato de benzoilo (0.072 g, 0.53 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío. Se adicionó amoniaco (7N en metanol, 3 mL) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, obteniendo el compuesto del título (0.030 g, 21%) como un sólido.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12.13 (2H, br s), 11.08 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.54 - 7.47 (1H, m), 7.38 - 7.30 (1H, m), 7.29 - 7.25 (1H, m), 7.10 - 7.03 (1H, m), 7.01 - 6.93 (1H, m), 6.33 (1H, d, J=2.8 Hz), 5.88 (2H, s);

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm 173.14, 152.86, 136.71, 136.42, 128.02, 126.45, 125.83, 121.61, 119.67, 119.16, 114.36, 111.95, 109.51, 97.74, 46.31;

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

Ejemplo 22

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

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

Se agitó una mezcla de reacción del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.77 g, 4.99 mmol), 1H-benzoimidazol-2-carboxaldehído (0.88 g, 5.99 mmol), NaCNBH₃ (0.31 g, 4.99 mmol) y AcOH (0.57 mL, 9.99 mmol) en metanol (15 mL) a t.a. durante toda la noche. Posteriormente se calentó la mezcla a 50 °C durante 5 h., se enfrió a t.a. y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (heptano/acetato de etilo (1:0 a 0:1)), obteniendo 1.15 g (81%) del compuesto del título.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12.27 (1H, s), 10.85 (1H, s), 7.63 - 7.37 (2H, m), 7.17 - 7.08 (2H, m), 6.71 (1H, t, J=3.0 Hz), 5.99 (1H, br s), 5.60 (1H, t, J=2.7 Hz), 4.48 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.22 (2H, q, J=7.1 Hz), 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz);

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

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

Se adicionó 3-[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)amino]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.33 g, 1.16 mmol) a CH₂Cl₂ (3 mL) y se adicionó metanol hasta obtener una solución clara. La solución se agitó a t.a. durante 1 h. Se adicionó isotiocianato de benzoilo (0.73 mL, 0.46 mmol) y después de agitar a t.a. durante 30 minutos se concentró la mezcla. El residuo se disolvió en amoniaco (7N en metanol, 7 mL) y la mezcla se calentó a 80 ° C durante 2 h en un contenedor de acero sellado. Después de enfriar a t.a., el producto precipitado se filtró y se lavó con metanol, dietil éter y acetato de etilo, obteniendo 0.23 g (66%) del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12.27 (3H, br s), 7.61 - 7.37 (2H, m), 7.43 - 7.27 (1H, m), 7.18 - 7.07 (2H, m), 6.19 (1H, d, J=2.8 Hz), 5.89 (2H, s);

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

Ejemplo 23

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

Se adicionaron 5-Cloro-1H-indol-2-carbaldehído (0.15 g, 0.76 mmol), NaCNBH₃ (0.040 g, 0.63 mmol) y Et₃N (0.088 mL, 0.63 mmol) a una solución en agitación de clorhidrato del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.12 g, 0.63 mmol) en metanol (3 mL). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante toda la noche. Se calentó la mezcla de reacción a 50 °C. Se adicionó más NaCNBH₃ (0.5 equiv.) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 3 h. Se adicionaron unas gotas de AcOH y luego de 1 h se enfrió la mezcla de reacción a t.a. y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (2 mL) y metanol (2 mL). Se adicionó isotiocianato de benzoilo (0.093 mL, 0.69 mmol) y después de agitar a t.a. durante 1 h, se concentró la mezcla al vacío. El residuo se disolvió en amoniaco (7N en metanol, 3 mL) y se calentó a 80 °C durante 2 h. El producto precipitado se filtró y se lavó adecuadamente con metanol y dietil éter, seguido de purificación mediante HPLC preparativa, obteniendo 0.063 g (30%) del compuesto del título como un sólido.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12.41 (2H, br s), 11.51 - 11.04 (1H, m), 7.51 - 7.46 (1H, m), 7.40 - 7.33 (1H, m), 7.33 - 7.30 (1H, m), 7.07 - 6.99 (1H, m), 6.34 - 6.27 (2H, m), 5.87 - 5.80 (2H, m);

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm 173.65, 153.05, 136.84, 135.98, 134.74, 129.28, 128.27, 123.97, 121.26, 119.19, 114.24, 113.25, 100.33, 97.17, 47.31;

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

Ejemplo 24

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

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido con un rendimiento del 19% (0.038 g) y se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 23 usando el clorhidrato del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.12 g, 0.63 mmol), 5-fluoro-1H-indol-2-carbaldehído (0.12 g, 0.76 mmol), NaCNBH₃ (0.040 g, 0.63 mmol, + 0.5 equiv.), Et₃N (0.088 mL, 0.63 mmol) e isotiocianato de benzoilo (0.093 mL, 0.69 mmol).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12.38 (2H, br s), 11.10 (1H, s), 7.41 - 7.26 (2H, m), 7.25 - 7.11 (1H, m), 6.96 - 6.79 (1H, m), 6.37 - 6.24 (2H, m), 5.83 (2H, s);

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm 173.61, 173.81, 158.46, 156.17, 152.94, 136.85, 136.10, 132.94, 128.39, 128.30, 114.19, 112.71, 112.61, 109.54, 109.28, 104.75, 104.51, 100.82, 100.78, 97.23, 47.35;

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

Ejemplo 25

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

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido con un rendimiento del 19% (0.035 g) y se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 23 usando clorhidrato del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.12 g, 0.63 mmol), 6-formilindol (0.11 g, 0.76 mmol), NaCNBH₃ (0.040 g, 0.63 mmol, + 0.5 equiv.), Et₃N (0.088 mL, 0.63 mmol) e isotiocianato de benzoilo (0.093 mL, 0.69 mmol).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12.37 (2H, br s), 11.01 (1H, s), 7.53 - 7.43 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.32 - 7.25 (2H, m), 7.09 - 7.03 (1H, m), 6.41 - 6.34 (1H, m), 6.17 (1H, d, J=2.8 Hz), 5.79 (2H, s);

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm 173.76, 152.91, 137.06, 136.21, 128.88, 128.27, 127.31, 125.99, 120.35, 118.91, 114.16, 110.24, 101.28, 97.63, 53.32;

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

Ejemplo 26

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

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido con un rendimiento del 39% (0.073 g) y se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 23

usando clorhidrato del éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.12 g, 0.63 mmol), 5-formilindol (0.11 g, 0.76 mmol), NaCNBH₃ (0.040 g, 0.63 mmol, + 0.5 equiv.), Et₃N (0.088 mL, 0.63 mmol) e isotiocianato de benzoilo (0.093 mL, 0.69 mmol).

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12.33 (2H, br s), 11.07 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.36 - 7.29 (2H, m), 7.29 - 7.25 (1H, m), 7.21 - 7.12 (1H, m), 6.39 - 6.34 (1H, m), 6.21 - 6.16 (1H, m), 5.77 (2H, s);
 RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm 173.32, 152.51, 136.63, 135.20, 127.83, 127.50, 126.15, 125.81, 120.54, 118.81, 113.82, 111.40, 101.00, 97.28, 52.99;
 10 EM (ESI) m/z 297 (M+1).

Ejemplo 27

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

- 15 Se disolvió clorhidrato del éster etílico del ácido 3-Amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.10 g, 0.52 mmol) en metanol (4 mL) y se adicionaron 5-fluoro-1H-indol-3-carboxaldehído (0.10 g, 0.63 mmol), NaCNBH₃ (0.033 g, 0.52 mmol) y Et₃N (0.073 g, 0.52 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante toda la noche. Se adicionó más NaCNBH₃ (0.01 g) y se calentó la mezcla a 50 °C
 20 durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se concentró al vacío. El intermediario crudo se disolvió en CH₂Cl₂ (3 mL) y metanol (1 mL). Se adicionó isotiocianato de benzoilo (0.078 mL, 0.58 mmol) y después de agitar a t.a. durante 1 h se concentró la mezcla al vacío. El residuo se disolvió en amoniaco (7N in metanol, 3 mL) y se calentó a 80 °C durante 2 h. El solvente se removió
 25 al vacío y después de la purificación mediante HPLC preparativa se obtuvo el compuesto del título (0.035 g, 21%) como un sólido.

- RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12.29 (2H, s), 11.38 - 11.08 (1H, m), 7.76 - 7.68 (1H, m), 7.65 - 7.59 (1H, m), 7.37 - 7.30 (1H, m), 7.30 - 7.27 (1H, m), 6.96 - 6.86 (1H, m), 6.37 (1H, d, J=2.8 Hz), 5.84 (2H, s);
 30 RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm 173.09, 158.27, 155.97, 152.81, 136.59, 133.11, 128.14, 128.09, 126.70, 126.59, 114.37, 113.01, 112.91, 109.95, 109.91, 109.86, 109.68, 104.70, 104.46, 97.74, 46.10;
 EM (ESI) m/z 315 (M+1).

35 Ejemplo 28

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

Se disolvió el clorhidrato del éster etílico del ácido 3-Amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.10 g, 0.52 mmol) en metanol (4 mL) y se adicionaron 4-formilimidazol (0.080 g, 0.63 mmol), NaCNBH₃ (0.033 g, 0.52 mmol) y Et₃N (0.073 g, 0.52 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante toda la noche. El solvente se removió al vacío y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (3 mL) y metanol (1 mL). Se adicionó isotiocianato de benzoilo (0.078 mL, 0.58 mmol) y después de agitar a t.a. durante 30 minutos, se concentró la mezcla al vacío. El residuo se disolvió en amoníaco (7N en metanol, 3 mL) y se calentó a 80 °C durante 1 h. el producto precipitado se filtró y se lavó con metanol, seguido de dietil éter. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa, obteniendo 0.017 g (13%) del compuesto del título como un sólido.

OC 710/07

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12.49 - 11.78 (3H, m), 7.53 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.05 (1H, s), 6.36 (1H, d, J=3.0 Hz), 5.54 (2H, s);

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

Ejemplo 29

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

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

Se agitó una mezcla de reacción de éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.2 g, 1.30 mmol), 2-imidazolcarboxaldehído (0.15 g, 1.53 mmol), NaCNBH₃ (0.082 g, 1.30 mmol) y AcOH (0.15 mL, 2.60 mmol) en metanol (5 mL) a t.a. durante 2 h. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gradiente de CH₂Cl₂/metanol; 0 a 20% de metanol), obteniendo 0.30 g (99%) del compuesto del título.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 10.84 (1H, br s), 7.03 (2H, s), 6.79 - 6.64 (1H, m), 5.76 (1H, br s), 5.68 - 5.57 (1H, m), 4.29 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.19 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.18 (1H, s), 1.26 (3H, t, J=7.1 Hz);

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

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

- Se adicionó isotiocianato de benzoilo (0.19 mL, 1.41 mmol) a una solución en agitación de 3-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.3 g, 1.28 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) y metanol (2 mL) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1h. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en amoniaco (7N en metanol, 7 mL) y se calentó a 80 °C durante 1h. El producto crudo se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa, obteniendo 0.110 g, (35%) del compuesto del título como un sólido blanco.
- RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12.46 - 12.14 (2H, m), 11.81 (1H, br s), 7.28 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.99 (1H, s), 6.79 (1H, s), 6.13 (1H, d, J=2.8 Hz), 5.67 (2H, s);
- EM (ESI) m/z 248 (M+1).

Ejemplo 30

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

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

- Se agitó una mezcla de reacción de éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.077 g, 0.5 mmol), NaCNBH₃ (0.057 g, 0.9 mmol) y AcOH (0.030 g, 0.5 mmol) en metanol (4 mL) a t.a. durante 5 minutos antes de adicionar 5-cloro-1H-benzimidazol-2-carbaldehído (0.144 g, 0.8 mmol), seguido de la adición de CH₂Cl₂ (1 mL) y DMF (0.4 mL). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a t.a. en atmósfera de nitrógeno. Se adicionaron 5-cloro-1H-benzimidazol-2-carbaldehído (0.030 g) NaCNBH₃ (0.015 g) adicionales y se agitó la mezcla de reacción durante 4h. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 2M y se diluyó con acetato de etilo, se extrajo con agua y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gradiente de heptano/acetato de etilo; 0 a 100% de acetato de etilo), obteniendo 0.074 g (46%) del producto del título.
- RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 8.28 (1H, br s), 7.52 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.22 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.66 (1H, s), 5.61 (1H, t, J=2.4 Hz), 4.67 (2H, s), 4.27 (2H, m), 1.33 (3H, t, J=6.8 Hz);
- EM (ESI) m/z 319 (M +1).

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

- Se agitó una solución de 3-[[5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)metil]amino]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.074 g, 0.23 mmol) en CH₂Cl₂ durante 5 minutos. Se adicionó DMF (0.2 mL) para aumentar la solubilidad. Se adicionó isotiocianato de benzoilo (0.045 g, 0.28 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h y
- 5 posteriormente se concentró al vacío. El intermediario crudo se tomó en amoníaco (7N en metanol, 2 mL) y se agitó a 70 °C durante 1.5 h en un recipiente sellado. Después de enfriar a t.a. se recolectó el producto precipitado mediante filtración al vacío, se lavó con dietil éter y se secó, obteniendo 0.033 g (43%) del producto el título como un sólido blanco.
- 10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12.33 (3H, br s), 7.48 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.17 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.21 (1H, s), 5.88 (2H, s);
- EM (ESI) m/z 332 (M+1).

Ejemplo 31

- 15 **1-[(4,5-Dimetil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidropirrol-3,2-d]pirimidin-4-ona**

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

- Se calentaron 3,4-Dimetilbenceno-1,2-diamina (0.409 g, 3.0 mmol) y ácido dicloroacético (0.768 g, 6.0 mmol) en HCl 4N (10 mL) a 100 °C durante dos
- 20 días. Después de enfriar a t.a. se filtró la mezcla y el líquido madre se extrajo con cloroformo (4 veces). Se ajustó el pH a 12 usando NaOH 2M y el precipitado blanco resultante se recolectó mediante filtración. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.
- EM (ESI) m/z 175 (M+1).

25

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

- Se agitaron éster etílico del ácido 3-Amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.077 g, 0.5 mmol), 4,5-dimetil-1H-bencimidazol-2-carbaldehído (0.130 g, 0.75 mmol) y
- 30 AcOH (0.045 g, 0.75 mmol) en metanol (4 mL) seguido de la adición de NaCNBH₃. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 2M y se removió el solvente al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante
- 35 cromatografía en columna flash (gradiente de heptano/acetato de etilo; 0 a 100% de acetato de etilo), obteniendo un sólido blanco, 0.043 g (27%) del compuesto del título, como una mezcla tautomérica (1:1).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12.15 (1H, s), 12.04 (1H, s), 10.81 (2H, s), 7.26 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.94 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.72 (2H, s), 5.93 (2H, s), 5.70 (1H, s), 5.61 (1H, s), 4.44 (4H, dd, $J=9.2, 6.0$ Hz), 4.22 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.29 (6H, s), 1.30 (6H, m);

5 EM (ESI) m/z 313 ($M+1$).

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

Se disolvió 3-[(4,5-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)metil]amino-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.043 g, 0.14 mmol) en CH_2Cl_2 (1.5 mL) y se adicionó isotiocianato de benzoilo (0.026 g, 0.16 mmol). Después de agitar a t.a. durante 1 h se removió el solvente al vacío. El residuo se disolvió en amoníaco (7N en metanol) y se calentó a 70 °C durante 2 h en un recipiente sellado. El solvente se removió al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, obteniendo un sólido blanco, 0.008 g (18%) del compuesto del título, como una mezcla tautomérica (1:1).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12.18 (2H, s), 11.98 (2H, s), 7.28 (2H, t, $J=2.4$ Hz), 7.19 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.92 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 6.14 (2H, dd, $J=8.0, 2.8$ Hz), 5.89 (2H, s), 5.86 (2H, s), 2.41 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.28 (3H, s);

EM (ESI) m/z 326 ($M+1$).

Ejemplo 32

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

25 (a) éster etílico del ácido 3-Amino-4-bromo-1H-pirrol-2-carboxílico

Se disolvió el éster etílico del ácido 3-Amino-1H-pirrol-2-carboxílico (0.92 g, 0.6 mmol) en AcOH (1 mL) y se adicionó agua de bromo (0.96 g, 0.6 mmol). Se agitó la mezcla durante 1 h a t.a., y se recolectó el precipitado blanco resultante mediante filtración y se lavó con dietil éter. Se obtuvo el compuesto del título (0.136 g, 97%) como un sólido blanco y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 11.67 (1H, s), 7.05 (1H, s), 6.02 (2H, br s), 4.25 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 1.28 (3H, t, $J=7.2$ Hz);

EM (ESI) m/z 233 ($M+1$).

35

(b) éster etílico del ácido 4-Bromo-3-(isobutilamino)-1H-pirrol-2-carboxílico

Se agitaron el éster etílico del ácido 3-Amino-4-bromo-1H-pirrol-2-carboxílico (0.136 g, 0.58 mmol) e isobutiraldehído (0.067 g, 0.93 mmol) en CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 3 mL) a t.a. durante 2 h. Se adicionaron NaCNBH₃ (0.065 g, 1.04 mmol) y AcOH (0.035 g, 0.58 mmol) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h y

5 posteriormente se agitó a 50 °C durante 16 h. Se adicionaron isobutiraldehído (1 equiv.) y NaCNBH₃ (0.5 equiv.) adicionales y se continuó agitando la mezcla a 50 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de NaOH 2 M y los solventes se removieron al vacío. Se tomó el residuo en acetato de etilo y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó

10 (Na₂SO₄) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (gradiente de heptano/acetato de etilo, 0 a 30% de acetato de etilo), obteniendo el compuesto del título (0.040 g, 24%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 6.75 (1H, s), 4.32 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.28 (2H, d, J=6.8 Hz), 1.85 (1H, m), 1.35 (3H, t, J=7.2 Hz), 0.97 (3H, d, J=6.8 Hz);

15 EM (ESI) m/z 289 (M+1).

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

Se adicionó isotiocianato de benzoilo (0.034 g, 0.2 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 4-bromo-3-(isobutilamino)-1H-pirrol-2-carboxílico (0.050

20 g, 0.17 mmol) en CH₂Cl₂ y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h antes de concentrar al vacío. El residuo se disolvió en amoníaco (7M en metanol, 1.5 mL) y se agitó a 70 °C durante 4 h. Se adicionó más amoníaco (7M in metanol, 1 mL) y se agitó la mezcla a 80 °C durante 5 h. Se enfrió la mezcla a t.a. y el producto precipitado se filtró y se lavó con dietil éter. Después de la

25 recristalización con metanol se obtuvo el compuesto del título (0.028 g, 55%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12.57 (2H, br s), 7.58 (1H, s), 4.92 (1H, br s), 4.42 (1H, br s), 2.39 (1H, m), 0.94 (6H, d, J=6.4 Hz);

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

30

Ejemplo 33

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

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

Se calentó una mezcla de éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol-2-carboxílico

35 (0.20 g, 1.3 mmol), 3-bromoclorobenceno (0.30 g, 1.6 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.048 g, 0.052 mmol), rac-BINAP (0.048 g, 0.078 mmol) y carbonato de cesio (0.59 g, 1.8 mmol) a 100 °C en un vial de microondas sellado en atmósfera de

- nitrógeno durante toda la noche. Se adicionaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.10 g, 0.11 mmol) y R,S-BINAP (0.11 g, 0.18 mmol) adicionales y se continuó la agitación de la reacción a 100 °C durante toda la noche. Se adicionaron 3-bromoclorobenceno (0.15 g), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.098 g) y R,S-BINAP (0.098 g) adicionales y se continuó la agitación de la reacción a 100 °C durante tres días más. La mezcla de reacción se vertió sobre etanol y se filtró la solución resultante. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gradiente de heptano/acetato de etilo; 0 a 30% de acetato de etilo), obteniendo 0.052 g (15%) del compuesto del título.
- 10 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 8.42 (1H, br s), 7.17 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.14 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 6.96-6.94 (1H, m), 6.87-6.84 (1H, m), 6.82 (1H, t, $J=3.0$ Hz), 6.32 (1H, t, $J=3.0$ Hz), 4.35 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 1.38 (3H, t, $J=7.1$ Hz);
EM (ESI) m/z 263 (M-1).

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

- Se adicionó isotiocianato de benzoilo (0.035 g, 0.22 mmol) en CH_2Cl_2 (0.5 mL) a 3-[(3-clorofenil)amino]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.052 g, 0.20 mmol) en CH_2Cl_2 (0.5 mL). La mezcla se agitó a t.a. durante toda la noche. Se adicionó más isotiocianato de benzoilo (0.035 g + 0.035 g + 0.035 g) durante 6 h y se continuó la agitación de la reacción a 50 °C durante 3 días. El solvente se removió al vacío y el residuo se disolvió en amoníaco (7N en metanol, 4 mL). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa, obteniendo 0.009 g (15%) del compuesto del título como un sólido.
- 20 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.41 (2H, br s), 7.60-7.57 (3H, m), 7.41-7.37 (1H, m), 7.25 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 5.36 (1H, d, $J=2.8$ Hz);
RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 173.8, 152.8, 141.5, 137.9, 133.5, 131.3, 129.0, 128.6, 127.7, 127.3, 113.3, 96.7;
EM (ESI) m/z 278 (M+1).

30

Ensayos

- En la solicitud de patente WO 02/090575 se revelan métodos para la determinación de la actividad inhibidora de la MPO. Se evaluó la actividad farmacológica de los compuestos de acuerdo con la invención con el siguiente ensayo en el cual los compuestos se evaluaron tanto solos como en presencia de tirosina adicionada:
- 35

Amortiguador del pH del ensayo: Amortiguador de pH de fosfato de sodio/potasio 20 mM pH 6.5 que contenia taurina 10 mM y NaCl 100 mM.

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

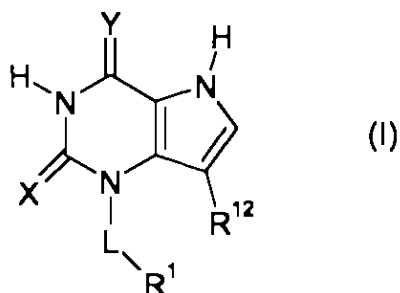
Se adicionaron 40 µl de MPO humana (concentración final 2.5 nM) a 10 µl de los compuestos diluidos en el amortiguador de pH del ensayo con o sin tirosina
10 20 µM (concentración final, de estar presente, 8 µM), y se incubó la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionaron 50 µl de H₂O₂ (concentración final 100 µM), o amortiguador de pH del ensayo solo como un control. Después de incubar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se detuvo la reacción adicionando 10 µl de catalasa 0.2 mg/ml
15 (concentración final 18 µg/ml). Se esperaron 5 minutos adicionales antes de adicionar 100 µl del reactivo de desarrollo TMB. Después de aproximadamente 5 minutos se midió la cantidad de 3,3',5,5'-tetrametilbencidina oxidada formada usando espectroscopia de absorbancia a aproximadamente 650 nM. Posteriormente se determinaron los valores de IC₅₀ usando procedimientos
20 estándar.

Cuando son evaluados en por lo menos una versión del ensayo anterior, los compuestos de los Ejemplos 1 a 32 dan valores de IC₅₀ menores a 60 µM, indicando que se espera que éstos exhiban actividad terapéutica útil. Los
25 resultados representativos se muestran en la siguiente Tabla.

Compuesto	Inhibición de MPO (en presencia de tirosina) IC ₅₀ µM
Ejemplo 2	0.26
Ejemplo 5	0.22
Ejemplo 11	1.1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5

En donde:

Por lo menos uno de X y Y representa S, y el otro representa O ó S;

- L representa un enlace directo o alquileno C₁₋₇, dicho alquileno incorporando
 10 opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O, S(O)_n y NR⁸, dicho
 alquileno incorporando opcionalmente uno o dos enlaces dobles carbono-
 carbono, y estando dicho alquileno opcionalmente sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, halógeno, CN y
 NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₈ y alcoxi C₁₋₈, dicho alcoxi incorporando opcionalmente un
 15 carbonilo adyacente al oxígeno;

n representa un entero de 0, 1 ó 2;

R¹ representa hidrógeno, o

- i) un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que
 20 incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados
 independientemente de O, N y S, e incorporando opcionalmente un grupo
 carbonilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 independientemente de halógeno, SO₂R⁹, SO₂NR⁸R¹⁰, OH, alquilo C₁₋₇, alcoxi
 C₁₋₇, CN, CONR²R³, NR²COR³ y COR³, estando dicho alcoxi opcionalmente
 25 sustituido además con alcoxi C₁₋₈, y dicho alcoxi incorporando opcionalmente
 un carbonilo adyacente al oxígeno y estando dicho alquilo opcionalmente
 sustituido además con hidroxilo o alcoxi C₁₋₈, e incorporando dicho alquilo o
 alcoxi opcionalmente un carbonilo adyacente al oxígeno o en cualquier posición
 en el alquilo; o

30

- ii) un sistema de anillo aromático seleccionado de fenilo, bifenilo, naftilo o
 una estructura de anillo heteroaromático monocíclico o bicíclico que contiene

de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, estando dicho sistema de anillo aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, SO_2R^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, OH, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , CN, CONR^2R^3 , NR^2COR^3 y COR^3 ;
 5 estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi C_{1-8} e incorporando dicho alcoxi opcionalmente un carbonilo adyacente al oxígeno, y estando dicho alquilo opcionalmente sustituido además con hidroxilo o alcoxi C_{1-8} e incorporando dicho alquilo o alcoxi opcionalmente un carbonilo adyacente al oxígeno o en cualquier posición en el alquilo;

10

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

en cada ocurrencia, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 y R^{10} representan
 15 independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-8} o alcoxi C_{1-8} incorporando dicho alcoxi opcionalmente un carbonilo adyacente al oxígeno, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido además con halógeno, alcoxi C_{1-8} , CHO, alcanilo C_{2-8} , OH, CONR^7R^8 y NR^7COR^8 ;

20 o los grupos NR^2R^3 , NR^4R^5 y NR^9R^{10} representan cada uno independientemente un anillo azacíclico saturado de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR^{11} , estando dicho anillo opcionalmente sustituido además con halógeno, alcoxi C_{1-8} , CHO, alcanilo C_{2-8} , OH, CONR^7R^8 y NR^7COR^8 ;

25

en cada ocurrencia R^7 , R^8 y R^{11} representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-8} , o el grupo NR^7R^8 representa un anillo azacíclico saturado de 5- a 7-miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR^{11} ;

30

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

con la condición de que no se reivindican los compuestos 1- β -D-ribofuranosil-2-oxopirrol[3,2-d]pirimidina-4(3H,5H)-tione, 1-(2,3,5-tri-O-benzoil-1- β -D-
 35 ribofuranosil)-2-oxopirrol[3,2-d]pirimidina-4(3H,5H)-tione y 5,7-dimercapto-1,4,6-triazaindeno.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ representa hidrógeno.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde X representa S y Y representa O.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde Y representa S y X representa O.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde L es un enlace directo o representa alquileo C₁₋₇; estando dicho alquileo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₈.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde L representa alquileo C₁₋₃; estando dicho alquileo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₈.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R¹ representa un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, e incorpora opcionalmente un grupo carbonilo; estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₈ y alcoxi C₁₋₈, estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi C₁₋₈.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R¹ representa un sistema de anillo aromático seleccionado de fenilo, bifenilo, naftilo o un anillo heteroaromático de 5- o 6-miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, estando dicho anillo aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₈ y alcoxi C₁₋₈, estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi C₁₋₈.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde L representa un alquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido y R¹ representa un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3- a 7- miembros que incorpora opcionalmente uno

o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, y que incorpora opcionalmente un grupo carbonilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₈ y alcoxi C₁₋₈, estando dicho
5 alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi C₁₋₈.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde L representa alquileno C₁₋₃ opcionalmente sustituido y R¹ representa un sistema de anillo aromático seleccionado de fenilo, bifenilo, naftilo o un anillo heteroaromático de
10 5- o 6- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, estando dicho anillo aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₈ y alcoxi C₁₋₈, estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido además con alcoxi C₁₋₈.

15 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X representa S, Y representa O, L representa alquileno C₁₋₃ opcionalmente sustituido y R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido.

20 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X representa S, Y representa O, L representa alquileno C₁₋₃ opcionalmente sustituido y R¹ representa piridilo opcionalmente sustituido.

25 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X representa S, Y representa O, L representa alquileno C₁₋₃, sustituido con alcoxi C₁₋₈ y R¹ representa hidrógeno.

14. Un compuesto, siendo dicho compuesto:
1-butil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirroló[3,2-d]pirimidin-4-ona;
30 1-isobutil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirroló[3,2-d]pirimidin-4-ona;
1-(piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirroló[3,2-d]pirimidin-4-ona;
1-(2-fluoro-bencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirroló[3,2-d]pirimidin-4-ona;
1-[2-(2-metoxietoxi)-3-propoxibencil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirroló[3,2-
d]pirimidin-4-ona;
35 1-(6-etoxi-piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirroló[3,2-d]pirimidin-4-
ona;
1-piperidin-3-ilmetil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirroló[3,2-d]pirimidin-4-ona;

- 1-butil-4-tioxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirolo[3,2-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2-isopropoxietil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(2-metoxi-2-metilpropil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(2-etoxi-2-metilpropil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 5 1-(piperidin-4-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(1-metilpiperidin-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 10 1-(2-metoxibencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(3-metoxibencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 15 1-[(3-(2-etoxietoxi)piridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 20 1-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(5-cloro-1H-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(5-fluoro-1H-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 25 4-ona;
 1-(1H-indol-6-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-indol-5-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(5-fluoro-1H-indol-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 30 1-(1H-imidazol-5-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(4,5-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 35 d]pirimidin-4-ona;
 7-bromo-1-isobutil-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona; y
 1-(3-clorofenil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirolo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismo.

15. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
5 para su uso como un medicamento.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en mezcla con un
10 adyuvante, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

17. El uso del compuesto de fórmula (I) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento o profilaxis de
15 enfermedades o condiciones en las cuales resulta benéfica la inhibición de la enzima MPO.

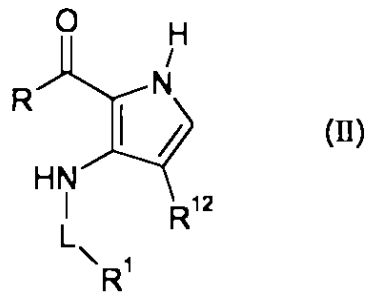
18. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
20 en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento o profilaxis de desórdenes neuroinflamatorios.

19. El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde dicho desorden neuroinflamatorio es esclerosis múltiple.
25

20. El uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde dicha enfermedad o condición es aterosclerosis.

21. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde dicha enfermedad o
30 condición es EPOC.

22. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal, enantiómero, diastereoisómero o racemato farmacéuticamente aceptable del mismo, en
35 donde el proceso comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)



- en donde R^1 y L como se define en la reivindicación 1 y R representa alcoxi C_{1-8} o NH_2 ;
- 5 con un isotiocianato de alcóxicarbonilo C_{1-8} o con un isotiocianato de fenilcarbonilo;
- y cuando sea necesario convertir el compuesto de fórmula (I) resultante u otra sal del mismo, en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o convertir el
- 10 compuesto de fórmula (I) resultante en un compuesto adicional de fórmula (I); y cuando se desee convertir el compuesto de fórmula (I) resultante en un isómero óptico del mismo.

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Frances L. Toutkaldjian
3. actuando como Notario Público del Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de Frances L. Toutkaldjian, Notario Público,
Delaware

5. en Dover, Delaware 6. el día 20 de Mayo, A.D. de 2007

7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware

8. No. 0314348

9. Sello/Estampilla 10. Firma: _____

Sello de la Secretaría del Estado

de Delaware

SECRETARIO DE ESTADO

852798

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

COPIA PARA APARCE EN EL DOCUMENTO DE LA COMISIÓN DE LAS FUERZAS ARMADAS

BUSTO OFICIAL

A.D. de 2007
 blaware
 852798
 Estado
 BUQUENA OFICIAL
 R.M. 124/00 MINISTERIO
 ENCUBAR DE TAMAYO

NO ASISTE
RESPONSALE
DEL TEXTO

2001 MAY 16 P 12:54
Barn
JEFFREY L. BARNES
BARNES D.L.

TRASPASO

Traspaso de la invención llamada "Novedosos Derivados de pirrolo [3,2-D]pirimidina-4-ona y su uso en terapia", documento escrito en inglés y en español.

Frances L. Toutkaldjian
Notario Público
Estado de Delaware
Mi Comisión Expira el 26 de octubre de 2008

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de mayo de 2007, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MIN. JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DETAMAYO

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Frances L. Toutkaldjian

3. acting in the capacity of Notary Public of the State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Frances L. Toutkaldjian, Notary Public, Delaware

Certified

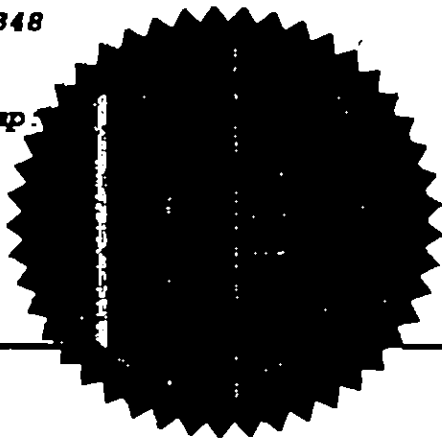
5. at Dover, Delaware

6. the twentieth day of April, A.D. 2007

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0314348

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Winsor

Secretary of State

ASSIGNMENT

The undersigned,

Anders BÖGEVIG, Yvonne LO-ALFREDSSON and
Donald PIVONKA, all of AstraZeneca R&D Södertälje,
SE-151 85 Södertälje, Sweden; and
Donald PIVONKA AstraZeneca Wilmington, 1800
Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware
19850-5437, US

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

NOVEL PYRROLO [3,2-D]PYRIMIDIN-4-ONE DERIVATIVES AND THEIR USE IN THERAPY

Novedades derivadas de pirrolo [3,2-D] Pirimidina-4-ona y su uso en terapia
We state as well that we assign, without reservations or
Declaramos asimismo que cedemos y

limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of

Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

Anders BÖGEVIG

Donald Pivonka

Donald PIVONKA

TRASPASO

abajo firmado

Anders BÖGEVIG, Yvonne LO-ALFREDSSON y
Donald PIVONKA, todos de AstraZeneca R&D Södertälje,
SE-151 85 Södertälje, Suecia; y
Donald PIVONKA AstraZeneca Wilmington, 1800
Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware
19850-5437, US

decla bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores
de.

NOVEL PYRROLO [3,2-D]PYRIMIDIN-4-ONE DERIVATIVES AND THEIR USE IN THERAPY

Novedades derivadas de pirrolo [3,2-D] Pirimidina-4-ona y su uso en terapia
Declaramos asimismo que cedemos y

transfiamos sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de

Suecia

domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Suecia

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

Yvonne LO-ALFREDSSON

Anna-Karin TIDÉN

FRANCES L. TOUTKALDJIAN
NOTARY PUBLIC
STATE OF DELAWARE

My Commission Expires October 26, 2008

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pais: Suecia

El presente documento oficial

2. ha sido firmado por Anne-Marie Bonde

3. en su calidad de Notario Público

4. y lleva el timbre/sello de Notario Público
en Estocolmo

Lo cual se certifica

5. en Estocolmo

6. el 24.04.2007

7. por Björn Sandin

Notario Público

8. No 1672

9. Timbre/Sello:

10. Firma:



[Handwritten signature]

ASSIGNMENT

The undersigned,

Anders BÖGEVIG, Yvonne LO-ALFREDSSON and Donald PIVONKA, all of AstraZeneca R&D Södertälje, SE-151 85 Södertälje, Sweden; and Donald PIVONKA AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, US

hereby state under oath to be the sole and true inventor of

NOVEL PYRROLO [3,2-D]PYRIMIDIN-4-ONE DERIVATIVES AND THEIR USE IN THERAPY

Novedosos Derivados de Pirrolo [3,2-D] Pirimidina - 4-ona y su uso en terapia
We state as well that we assign, without reservations or limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Anders BÖGEVIG

Donald PIVONKA

TRASPASO

abajo firmado

Anders BÖGEVIG, Yvonne LO-ALFREDSSON y Donald PIVONKA, todos de AstraZeneca R&D Södertälje, SE-151 85 Södertälje, Suecia y Donald PIVONKA AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, US

decla bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de.

Declaramos asimismo que cedamos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de Suecia

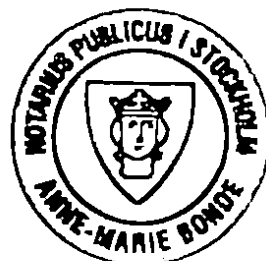
domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Suecia

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

Yvonne LO-ALFREDSSON

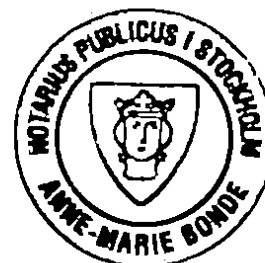
Anna-Karin TIDÉN



Yo, la suscrita, Anne-Marie Bonde, Notario Publico en Estocolmo, Suecia, certifica que
ANDERS BÖGEVIG, YVONNE LO-ALFREDSSON y ANNA-KARIN TIDÉN
han otorgado y firmado el documento que antecede.

Derechos 300:- Estocolmo, 24.04.2007

Coronas De oficio:





No. 07-053254- -00000-0000

Fecha: 2007-05-28 18:28:04 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Tra. 11 PATENTE IYI Evs: 378 FASE NACIONAL I
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 123

Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

121

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ◆ Descripción de la invención [X] 4
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

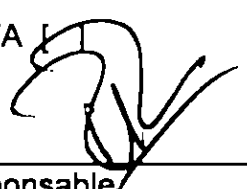
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


 Firma Responsable

Fecha _____
 Conmutador: 3 82 08 40

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Fax: 350 52 20
 E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

122

Folio 125

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	7 53254
	Solicitud internacional	PCT/SE2005/001835
	Fecha inicio fase nacional	06/07/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	3432
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

31 JUL 2007

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall