PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PC72178A	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/IB2016/052279	International filing date *(day/month/year)* 21 April 2016 (21-04-2016)	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 5 May 2015 (05-05-2015)
Applicant PFIZER INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____ , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.
2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)
3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)
4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:
5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority
6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2016/052279

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D239/56 A61K31/505 A61P9/00
ADD.

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)
C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/068875 A1 (PFIZER INC.) 16 May 2013 (2013-05-16) cited in the application page 1, line 1 - page 2, line 5; claims; example 427 -----	1-8

☐ 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 May 2016	13/06/2016

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Helps, Ian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2016/052279

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013068875 A1	16-05-2013	AR 088805 A1	10-07-2014
		AU 2012335220 A1	01-05-2014
		CA 2853024 A1	16-05-2013
		CL 2014000996 A1	04-07-2014
		CN 103917529 A	09-07-2014
		CO 6960543 A2	30-05-2014
		CR 20140179 A	12-06-2014
		CU 20140049 A7	28-08-2014
		DO P2014000098 A	31-07-2014
		EA 201490688 A1	30-10-2014
		EP 2776405 A1	17-09-2014
		GT 201400090 A	04-09-2015
		JP 5731718 B2	10-06-2015
		JP 2014533261 A	11-12-2014
		KR 20140089603 A	15-07-2014
		MA 35638 B1	01-11-2014
		MD 20140044 A2	31-08-2014
		NZ 624453 A	24-12-2015
		PH 12014501032 A1	20-10-2014
		SG 11201401531R A	30-07-2014
		TW 201332979 A	16-08-2013
		TW 201518281 A	16-05-2015
		UA 108713 C2	25-05-2015
		US 2013123230 A1	16-05-2013
		US 2013296351 A1	07-11-2013
		US 2014288049 A1	25-09-2014
		UY 34442 A	28-06-2013
		WO 2013068875 A1	16-05-2013

PC72178A

2-TIOPIRIMIDINONAS

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a inhibidores de mieloperoxidasa, a composiciones farmacéuticas que contienen estos inhibidores y al uso de estos inhibidores para el tratamiento, por ejemplo, de afecciones cardiovasculares, que incluyen el síndrome coronario agudo.

La mieloperoxidasa (MPO) es una enzima que contiene un grupo hemo, que pertenece a la superfamilia de peroxidasa. Los ejemplos de peroxidasas animales son lactoperoxidasa, peroxidasa tiroidea (TPO), peroxidasa eosinofílica y mieloperoxidasa. La mieloperoxidasa está presente en los gránulos primarios de los neutrófilos y, en menor medida, en los monocitos. Cataliza la síntesis del ácido hipocloroso de peróxido de hidrógeno y cloruro. El ácido hipocloroso formado es un oxidante potente que reacciona con varios sustratos celulares, que incluyen hemoproteínas, porfirinas, tioles, centros de hierro y azufre, nucleótidos, ADN, lípidos insaturados, aminas y aminoácidos.

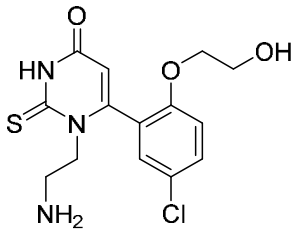
Además, se descubrió que las reacciones catalizadas por MPO y sus productos exhiben actividad biológica proaterogénica durante el desarrollo de la ateroesclerosis y de enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, el contenido de mieloperoxidasa en plasma se correlaciona con la aparición de trastornos cardiovasculares en pacientes que padecen angina de pecho inestable. Se ha informado que la mieloperoxidasa contribuye al desarrollo de la ateroesclerosis mediante la oxidación de lípidos y proteínas en LDL y HDL.

Además, se ha observado que los oxidantes generados por MPO reducen la biodisponibilidad de óxido nítrico, un vasodilatador importante. En consecuencia, los altos niveles de MPO en plasma se correlacionan inversamente con el éxito de la terapia para establecer la revascularización de las arterias obstruidas. Los altos niveles de MPO también están asociados a una disminución de la supervivencia de la insuficiencia cardíaca congestiva. Además, se demostró que la MPO cumple una función en la desestabilización de las placas, que deriva en la ruptura de las placas y en el infarto de miocardio.

Por lo tanto, se considera que la MPO cumple una función en varios procesos que derivan en enfermedades cardiovasculares, que incluyen 1) la disminución del tráfico de colesterol y la progresión de la placa de ateroma hacia un estadio inestable, 2) la desestabilización de la placa de ateroma y la ruptura de la placa, 3) el consumo de

óxido nítrico que deriva en la disminución de la función endotelial y del flujo sanguíneo, y 4) el daño del tejido patológico posterior a la isquemia, lo que contribuye a la fibrilación auricular y reestructuración cardíaca adversa; y la hipertrofia del ventrículo izquierdo produce insuficiencia cardíaca congestiva, aneurisma aórtico y aneurisma cerebral. Se plantea que, como tales, los inhibidores de la actividad de MPO ofrecen beneficios terapéuticos importantes para la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

La patente WO 2013/068875 relacionada comúnmente asignada publicada el 16 de mayo de 2013 divulga una serie de 2-tiopirimidinonas útiles como inhibidores de MPO que incluyen el compuesto inhibidor del Ejemplo 427.



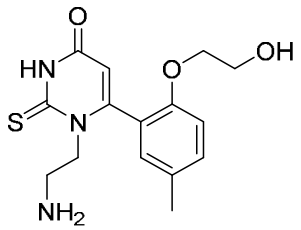
Ejemplo 427

Otras patentes también relacionadas son la patente estadounidense N.° 8.835.449 comúnmente asignada, otorgada el 16 de septiembre de 2014 y publicada por primera vez como US 2013123230 el 16 de mayo de 2013, que divulga 2-(6-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-oxo-2-tioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)acetamida (Ejemplo 1) y la patente estadounidense comúnmente asignada N.° 8.884.314, otorgada el 2 de mayo de 2013 y publicada por primera vez como US201313296351 el 7 de noviembre de 2013, que divulga N-(2-aminoetil)-2-[6-(2,4-dimetoxifenil)-4-oxo-2-tioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il]acetamida (Ejemplo 241).

No obstante, si bien MPO ha participado en gran medida en la etiología y la progresión de la enfermedad cardiovascular, aún existe la necesidad de hallar inhibidores de MPO mejorados. En consecuencia, aún es necesario hallar agentes farmacéuticos que tengan actividad inhibidora de mieloperoxidasa y sean útiles para el tratamiento, la prevención o la disminución de las manifestaciones de las enfermedades descritas en la presente.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I



Fórmula I

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Un aspecto especialmente preferido de la presente invención es la sal de clorhidrato del compuesto de la Fórmula I.

Otro aspecto preferido de la presente invención es el compuesto 1-(2-aminoetil)-6-(2-(2-hidroxietoxi)-5-metilfenil)-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona (Compuesto A).

La presente invención también se refiere a un método para tratar afecciones y eventos cardiovasculares, que comprende administrar a un mamífero que necesita el tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula I, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto, en donde la afección o el evento cardiovascular es insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía periférica, hipertensión pulmonar, vasculitis, infarto de miocardio primario o secundario, isquemia, lesión por isquemia-revascularización, fibrilación auricular, angina inestable, enfermedad de la arteria coronaria, apoplejía o cirugía de injerto de *bypass* coronario (CABG).

La presente invención también se refiere a un método para tratar una afección, que comprende administrar a un mamífero que necesita el tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto, en donde la afección es diabetes, insuficiencia renal, diálisis, retraso de la función del injerto, rechazo del órgano trasplantado o nefropatía provocada por agentes de contraste.

En la presente también se proveen composiciones que comprenden una cantidad eficaz desde el punto de vista farmacéutico del compuesto de la Fórmula I descrito en la presente y un portador, vehículo o diluyente aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas combinadas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende:

un primer compuesto, en donde ese primer compuesto es un compuesto de la Fórmula I, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto;

un segundo compuesto, en donde dicho segundo compuesto es un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de neprilisina, un agente antiinflamatorio no esteroide, un inhibidor del Factor Xa o warfarina; y/u opcionalmente

un portador, vehículo o diluyente farmacéuticos.

Todas las patentes y solicitudes de patentes a las que se hace referencia en la presente se incorporan por referencia en la presente.

Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes luego de analizar esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas que describen la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X en polvo característico que muestra una forma cristalina del Ejemplo 1; Preparación 5 (eje vertical: intensidad (CPS); eje horizontal: dos zetas (grados)).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Las afecciones cardiovasculares preferidas incluyen insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular, arteriopatía periférica, hipertensión pulmonar, arteriopatía coronaria o vasculitis.

Otras afecciones cardiovasculares preferidas incluyen angina inestable o un paciente que experimentó un infarto de miocardio, además de apoplejía isquémica o hemorrágica.

Como se usa en la presente, la expresión compuesto de la Fórmula I se refiere al compuesto de la Fórmula I y también incluye las sales, los polimorfos, los isómeros, los tautómeros, los zwitteriones, los complejos, los isótopos y similares, que se describen a continuación.

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico del compuesto de la Fórmula I incluyen sales de adición ácida y básica de estos. Se prefieren las sales ácidas del compuesto de la Fórmula I. Las sales de adición ácida adecuadas se forman de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato,

fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

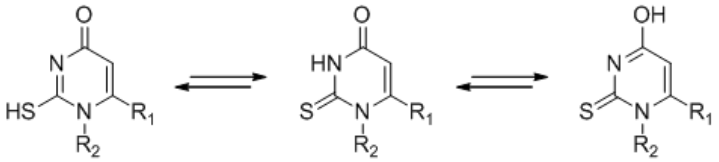
Las sales básicas adecuadas se forman de bases que forman sales no tóxicas. Si bien no se prefieren las sales básicas, los ejemplos de sales básicas incluyen las sales de aluminio, arginina, calcio, colina, dietilamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trimetilamina y zinc. También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio. Para obtener una reseña de sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

El compuesto de la Fórmula I puede existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término 'solvato' se usa en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de solvente aceptables desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo, etanol y/o agua. Las moléculas de solvente son las que se usan habitualmente en el ámbito farmacéutico, que se sabe son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol y similares. Se pueden usar otros solventes como solvatos intermediarios para la preparación de solvatos más deseables, tales como metanol, metil t-butil éter, acetato de etilo, acetato de metilo, (S)-propilenglicol, (R)-propilenglicol, 1,4-butin-diol y similares. El término "hidrato" se usa cuando el solvente es agua. Los solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen hidratos (por ejemplo, polihidratos, monohidratos) y otros solvatos en donde el solvente de cristalización se puede sustituir isotópicamente, por ejemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO. Preferentemente, los solvatos y/o hidratos existen en forma cristalina.

Dentro del alcance del compuesto de la Fórmula I se incluyen complejos, tales como clatratos, complejos de inclusión de fármaco-huésped, en donde, a diferencia de los solvatos antes mencionados, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos, que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden ser ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para obtener una reseña de esos complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, de Haleblian (agosto de 1975).

Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto o tiocarbonilo o una porción aromática, se produce el isomerismo tautomérico (‘tautomerismo’). Por lo tanto, un solo compuesto puede exhibir más de un tipo de isomerismo. Por ejemplo, a continuación, se ilustran tautómeros de los compuestos de la Fórmula I.

Tautómeros de tiouracilo



tautómero más predominante

Dentro del alcance del compuesto de la Fórmula I se incluyen todas las formas tautoméricas del compuesto de la Fórmula I, que incluyen compuestos que exhiben más de un tipo de isomerismo, y mezclas de uno o más de estos. También se incluyen sales de adición ácida o básica, en donde el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o Dl-arginina.

La presente invención incluye todos los compuestos de la Fórmula I etiquetados de manera isotópica aceptables desde el punto de vista farmacéutico en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa atómica que se encuentra habitualmente en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H y ^{3}H, de carbono, tales como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, de cloro, tales como ^{36}Cl, de flúor, tales como ^{18}F, de yodo, tales como ^{123}I e ^{125}I, de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N, de oxígeno, tales como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, de fósforo, tales como ^{32}P, y de azufre, tales como ^{35}S.

Determinados compuestos de la Fórmula I etiquetados de manera isotópica, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de tejido en sustratos y/o fármacos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para esta finalidad debido a su sencilla incorporación y medio de detección.

La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación y, por ello, se pueden preferir en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para evaluar la ocupación del receptor de sustrato.

Un compuesto de la Fórmula I etiquetado de manera isotópica se puede preparar

mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntas mediante el uso de reactivos adecuados etiquetados de manera isotópica en lugar de los reactivos no etiquetados que se usaron previamente. Las referencias en la presente a "tratar", "tratado", “tratamiento” y similares incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Como se usan en la presente, las expresiones "solvente inerte a la reacción" y "solvente inerte" se refieren a un solvente o una mezcla de estos que no interactúa con los materiales de inicio, reactivos, intermediarios o productos de manera que perjudique el rendimiento del producto deseado.

La expresión "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" significa que el portador, vehículo, diluyente y/o sal deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor.

Como se usa en la presente, la expresión “cantidad farmacéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad del compuesto de la Fórmula I (o un agente de combinación o un compuesto de la Fórmula I combinado con un agente de combinación) suficiente para tratar, evitar la aparición, retrasar o disminuir los síntomas y las manifestaciones fisiológicas de las indicaciones descritas en la presente.

La expresión “temperatura ambiente” significa una temperatura de 18 a 25 ºC; “HPLC” se refiere a cromatografía de líquidos de alta presión; “MPLC” se refiere a cromatografía de líquidos de presión media; “TLC” se refiere a cromatografía de capa delgada; “MS” se refiere a espectro de masa, espectroscopía de masa o espectrometría de masa; “RMN” se refiere a espectroscopía de resonancia magnética nuclear; “DCM” se refiere a diclorometano; “DMSO” se refiere a sulfóxido de dimetilo; “DME” se refiere a dimetoxietano; ”EtOAc” se refiere a acetato de etilo; “MeOH” se refiere a metanol; “Ph” se refiere al grupo fenilo; ”Pr” se refiere a propilo; “tritilo” se refiere al grupo trifenilmetilo; “ACN” se refiere a acetonitrilo; “DEAD” se refiere a dietilazodicarboxilato; y “DIAD” se refiere a diisopropilazodicarboxilato.

Los materiales de inicio y los reactivos para el compuesto de la Fórmula I antes descritos también están fácilmente disponibles, o las personas del oficio de nivel medio los pueden sintetizar con facilidad mediante los métodos convencionales de síntesis orgánica. Por ejemplo, varios de los compuestos que se usan en la presente se refieren o derivan de compuestos en los que hay un gran interés científico y necesidad comercial y, en consecuencia, varios de esos compuestos están disponibles en el comercio o se informan en la literatura o se pueden preparar fácilmente de otras sustancias disponibles

mediante métodos que se informan en la literatura.

Los isómeros *cis*/*trans* se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccional.

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico del compuesto de la Fórmula I se pueden preparar mediante uno o más de tres métodos de ejemplo:

(i) haciendo reaccionar el compuesto de la Fórmula I con el ácido o la base deseados;

(ii) retirando un grupo protector lábil al ácido o a la base de un precursor adecuado del compuesto de la Fórmula I, por ejemplo, tratando un *O*-*ter*-butilcarbamato con ácido, o abriendo el anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, mediante el uso del ácido o de la base adecuados; o

(iii) convirtiendo una sal del compuesto de la Fórmula I en otra mediante la reacción con un ácido o una base adecuados o mediante una columna de intercambio iónico adecuada.

En general, las tres reacciones se realizan en solución. La sal resultante puede precipitar y recolectarse mediante filtración o puede recuperarse mediante la evaporación del solvente. El grado de ionización de la sal resultante puede variar de totalmente ionizada a casi no ionizada.

Se proporcionan determinados procesos para la fabricación del compuesto de la presente invención como características adicionales de la invención y se describen en la sección experimental.

El compuesto de la Fórmula I también se puede usar junto con otros agentes farmacéuticos (por ejemplo, agentes antiateroescleróticos y antitrombóticos) para el tratamiento de las enfermedades/afecciones descritas en la presente.

AGENTES DE COMBINACIÓN

El compuesto de la Fórmula I se puede administrar solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Las expresiones "administrado en combinación" o "tratamiento conjunto" se refieren a que un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran en forma concurrente al mamífero que recibe tratamiento. Cuando se administran en combinación, cada componente se puede administrar al mismo momento o en forma secuencial en cualquier orden, en diferentes puntos temporales. Por ello, cada componente se puede administrar por separado, pero lo suficientemente cerca en el

tiempo como para proporcionar el efecto terapéutico deseado. Por ello, los métodos de prevención y tratamiento descritos en la presente incluyen el uso de agentes de combinación.

Los agentes de combinación se administran a un mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que, cuando se administra solo o en combinación con un agente terapéutico adicional a un mamífero, es eficaz para tratar la enfermedad/afección deseadas, por ejemplo, una afección cardiovascular, tal como síndrome coronario agudo.

Los agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes anticoagulantes o inhibidores de la coagulación, agentes antiplaquetarios o inhibidores de plaquetas, inhibidores de trombina, trombolíticos o fibrinolíticos, antiarrítmicos, antihipertensores, bloqueadores del canal de calcio (tipo L y tipo T), glucósidos cardíacos, diuréticos, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, agentes de donación de NO, tales como organonitratos, agentes promotores de NO, tales como inhibidores de fosfodiesterasa, hipocolesterolemiantes/hipolipemiantes y tratamientos del perfil lipídico, antidiabéticos, antidepresivos, antiinflamatorios (esteroideos y no esteroideos), antiosteoporóticos, tratamientos de reemplazo hormonal, anticonceptivos orales, agentes contra la obesidad, ansiolíticos, antiproliferativos, antitumorales, agentes contra úlceras y contra la enfermedad de reflujo gastroesofágico, hormona del crecimiento y/o secretagogos de la hormona del crecimiento, miméticos de la tiroides (que incluye el agonista del receptor de la hormona tiroides), antitiroideos, antiinfecciosos, antivirales, antibacterianos y antifúngicos.

Se incluyen los agentes que se usan en el ámbito de la unidad de cuidados intensivos (ICU), por ejemplo, dobutamina, dopamina, epinefrina, nitroglicerina, nitroprusiato, etc.

Se incluyen agentes de combinación útiles para el tratamiento de la vasculitis, por ejemplo, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato, mofetil, rituximab, etc.

En otra forma de realización, la presente invención provee una combinación en donde el segundo agente es al menos un agente seleccionado de un inhibidor del factor Xa, un anticoagulante, un antiplaquetario, un inhibidor de trombina, un trombolítico y un fibrinolítico.

Los inhibidores del factor Xa de ejemplo incluyen apixaban y rivaroxaban.

Los ejemplos de anticoagulantes adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen heparinas (por ejemplo, heparinas sin

fraccionar y de bajo peso molecular, tales como enoxaparina y dalteparina).

En otra forma de realización preferida, el segundo agente es al menos un agente seleccionado de warfarina, heparina sin fraccionar, heparina de bajo peso molecular, pentasacáridos sintéticos, hirudina, argatrobanas, aspirina, ibuprofeno, naproxen, sulindac, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenac, sulfinpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide, abciximab, melagatran, disulfatohirudina, activador del plasminógeno tisular, activador del plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, uroquinasa y estreptoquinasa.

Un segundo agente preferido es al menos un agente antiplaquetario. Los agentes antiplaquetarios de especial preferencia son aspirina y clopidogrel.

Como se usa en la presente, "agentes antiplaquetarios" (o agentes inhibidores de plaquetas) se refiere a agentes que inhiben la función plaquetaria, por ejemplo, inhibiendo la agregación, adhesión o secreción granular de las plaquetas. Los agentes incluyen, entre otros, los distintos agentes antiinflamatorios no esteroideos conocidos (NSAID), tales como aspirina, ibuprofeno, naproxen, sulindac, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenac, sulfinpirazona, piroxicam, y sales o profármacos de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.- De los NSAID, se prefieren la aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA) y los inhibidores de COX-2, tales como CELEBREX o piroxicam. Otros agentes inhibidores de plaquetas adecuados incluyen antagonistas IIb/IIIa (por ejemplo, tirofiban, eptifibatida y abciximab), antagonistas del receptor de tromboxano-A2 (por ejemplo, ifetroban), inhibidores de tromboxano-A2 sintetasa, inhibidores de PDE-III (por ejemplo, Pletal, dipiridamol), y sales o profármacos de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Como se usa en la presente, la expresión "agentes antiplaquetarios" (o agentes inhibidores de plaquetas) también incluye antagonistas del receptor de ADP (difosfato de adenosina), preferentemente, los antagonistas de receptores purinérgicos P2Y1 y P2Y12; P2Y12 es de mayor preferencia. Los antagonistas del receptor P2Y12 preferidos incluyen ticagrelor, prasugrel, ticlopidina y clopidogrel, incluso las sales o los profármacos de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Clopidogrel es un agente de mayor preferencia. También se prefieren los compuestos ticlopidina y clopidogrel, debido a que no producen daños en el tubo gastrointestinal.

Como se usa en la presente, la expresión "inhibidores de trombina" (o agentes contra la trombina) se refiere a inhibidores de la trombina serina proteasa. Mediante la inhibición de la trombina, se interrumpen varios procesos mediados por trombina, tales como la activación de plaquetas mediada por trombina (es decir, por ejemplo, la

agregación de plaquetas y/o la secreción granular del inhibidor del activador de plasminógeno 1 y/o serotonina) y/o la formación de fibrina.-- Las personas del oficio de nivel medio conocen varios inhibidores de trombina, y se contempla el uso de estos inhibidores en combinación con los compuestos de la presente. Estos inhibidores incluyen, entre otros, derivados de boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina, argatroban y melagatran, incluso las sales y los profármacos de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Los derivados de boroarginina y boropéptidos incluyen derivados de péptidos y N-acetilo del ácido borónico, tales como derivados del ácido alfa-aminoborónico del terminal C de lisina, ornitina, arginina, homoarginina y análogos de isotiouronio correspondientes. Como se usa en la presente, el término "hirudina" incluye derivados o análogos adecuados de hirudina, denominados en la presente hirulogos, tales como disulfatohirudina. Como se usa en la presente, la expresión "agentes trombolíticos o fibrinolíticos" (o trombolíticos o fibrinolíticos) se refiere a agentes que lisan los coágulos sanguíneos (trombos). Tales agentes incluyen el activador de plasminógeno tisular (natural o recombinante) y formas modificadas de este, anistreplasa, uroquinasa, estreptoquinasa, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores de PAI-1 (es decir, inactivadores de inhibidores del activador de plasminógeno tisular), inhibidores de alfa 2-antiplasmina y complejo activador de plasminógeno/estreptoquinasa anisoilado, que incluyen las sales y los profármacos de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Como se usa en la presente, el término "anistreplasa" se refiere al complejo activador plasminógeno/estreptoquinasa anisoilado, como se describe, por ejemplo, en EP 028.489, cuya descripción se incorpora en la presente como referencia. Como se usa en la presente, el término "uroquinasa" se refiere a la uroquinasa bicatenaria y monocatenaria, la última también se refiere en la presente como prouroquinasa.

Los ejemplos de agentes antiarrítmicos adecuados incluyen: Agentes de Clase I (tales como propafenona); agentes de Clase II (tales como metoprolol, atenolol, carvedilol y propranolol); agentes de Clase III (tales como sotalol, dofetilida, amiodarona, azimilida e ibutilida); agentes de Clase IV (tales como diltiazem y verapamil); abridores de canales de K+, tales como inhibidores de IAch e inhibidores de IKur (por ejemplo, compuestos como los descritos en WO01/40231).

El compuesto de la Fórmula I se puede usar en combinación con antihipertensores, y la actividad contra la hipertensión puede ser determinada con facilidad por las personas del oficio de nivel medio de acuerdo con ensayos estándares (por ejemplo, mediciones de presión sanguínea). Los ejemplos de agentes

antihipertensores adecuados incluyen bloqueadores alfa adrenérgicos; bloqueadores beta adrenérgicos; bloqueadores del canal de calcio (por ejemplo, diltiazem, verapamil, nifedipina y amlodipina); vasodilatadores (por ejemplo, hidralazina), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benztiazida, ácido etacrínico, tricrynafen, clortalidona, torsemida, furosemida, musolimina, bumetanida, triamteneno, amilorida, espironolactona); inhibidores de renina; inhibidores de ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril); antagonistas del receptor AT-1 (por ejemplo, losartan, irbesartan, valsartan); antagonistas del receptor ET (por ejemplo, sitaxsentan, atrsentan y los compuestos descritos en las patentes estadounidenses N.ºs 5.612.359 y 6.043.265); antagonista de ET/AII dual (por ejemplo, los compuestos descritos en WO 00/01389); inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores de NEP-ACE duales) (por ejemplo, gemopatrilat y nitratos). Un ejemplo de agente antianginoso es ivabradina.

Los ejemplos de bloqueadores del canal de calcio adecuados (tipo L o tipo T) incluyen diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipina y mybefradil.

Los ejemplos de glucósidos cardíacos adecuados incluyen digitalis y ouabain.

En una forma de realización, un compuesto de la Fórmula I se puede coadministrar con uno o más diuréticos. Los ejemplos de diuréticos adecuados incluyen (a) diuréticos de bucle, tales como furosemida (tal como LASIX™), torsemida (tal como DEMADEX™), bemetanida (tal como BUMEX™) y ácido etacrínico (tal como EDECRIN™); (b) diuréticos tipo tiazida, tales como clorotiazida (tales como DIURIL™, ESIDRIX™ o hidroDIURIL™), hidroclorotiazida (tales como MICROZIDE™ u ORETIC™), benztiazida, hidroflumetiazida (tal como SALURON™), bendroflumetiazida, meticlortiazida, politiazida, triclormetiazida e indapamida (tal como LOZOL™); (c) diuréticos tipo ftalimidina, tales como clortalidona (tal como HYGROTON™) y metolazona (tal como ZAROXOLYN™); (d) diuréticos tipo quinazolina, tales como quinetazona; y (e) diuréticos moderadores de potasio, tales como triamtereno (tal como DYRENIUM™) y amilórida (tales como MIDAMOR™ o MODURETIC™).

En otra forma de realización, un compuesto de la Fórmula I se puede coadministrar con un diurético de bucle. Aun en otra forma de realización, el diurético de bucle se selecciona de furosemida y torsemida. Aun en otra forma de realización, un compuesto de la Fórmula I se puede coadministrar con furosemida. Aun en otra forma de realización, un compuesto de la Fórmula I se puede coadministrar con torsemida que,

opcionalmente, puede ser una forma de liberación controlada o modificada de torsemida.

En otra forma de realización, un compuesto de la Fórmula I se puede coadministrar con un diurético tipo tiazida. Aun en otra forma de realización, el diurético tipo tiazida se selecciona del grupo que consiste en clorotiazida e hidroclorotiazida. Aun en otra forma de realización, un compuesto de la Fórmula I se puede coadministrar con clorotiazida. Aun en otra forma de realización, un compuesto de la Fórmula I se puede coadministrar con hidroclorotiazida.

En otra forma de realización, un compuesto de la Fórmula I se puede coadministrar con un diurético tipo ftalimidina. Aun en otra forma de realización, el diurético tipo ftalimidina es clortalidona.

Los ejemplos de combinaciones adecuadas de antagonistas del receptor de mineralocorticoide incluyen esprionolactona y eplerenona.

Los ejemplos de combinaciones adecuadas de inhibidores de fosfodiesterasa incluyen: inhibidores de PDE III (tales como cilostazol); e inhibidores de PDE V (tales como sildenafil).

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con agentes moduladores del colesterol (que incluyen hipocolesterolemiantes), tales como un inhibidor de lipasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de HMG-CoA sintasa, un inhibidor de la expresión génica de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la expresión génica de HMG-CoA sintasa, un inhibidor de la secreción de MTP/Apo B, un inhibidor de CETP, un inhibidor de la absorción del ácido biliar, un inhibidor de la absorción del colesterol, un inhibidor de la síntesis del colesterol, un inhibidor de escualeno sintetasa, un inhibidor de escualeno epoxidasa, un inhibidor de escualeno ciclasa, un inhibidor de escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa combinado, un fibrato, niacina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT, un secuestrante del ácido biliar o un agente, tal como mipomersen.

Los ejemplos de hipocolesterolemiantes/hipolipemiantes adecuados y los tratamientos del perfil lipídico incluyen: Inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatin, lovastatin, atorvastatin, simvastatin, fluvastatin, NK-104 (también conocido como itavastatin, nisvastatin o nisbastatin) y ZD-4522 (también conocido como rosuvastatin, atavastatin o visastatin); inhibidores de escualeno sintetasa; fibratos; secuestrantes del ácido biliar (tales como questran); inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; inhibidores de lipooxigenasa; inhibidores de la absorción del colesterol; e inhibidores de la proteína de transferencia de colesteriléster.

Los agentes antiinflamatorios también incluyen inhibidores de sPLA2 e lpPLA2 (tales como darapladib), inhibidores de 5-LO (tales como atrelueton), inhibidores de p38 (tales como losmapimod) y antagonistas de IL-1 e IL-1r (tales como canakinumab),

Otros agentes ateroescleróticos incluyen aquellos que modulan la acción de PCSK9.

Las complicaciones cardiovasculares de la diabetes tipo 2 están asociadas a niveles perjudiciales de MPO; en consecuencia, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con agentes contra la diabetes, en particular agentes contra la diabetes tipo 2. Los ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados incluyen (por ejemplo, insulinas, metfomina, inhibidores de DPP-IV, agonistas de GLP-1, análogos y miméticos, inhibidores de SGLT1 y SGLT2). Los agentes antidiabéticos adecuados incluyen un inhibidor de acetil-CoA carboxilasa (ACC), tales como los descritos en WO2009144554, WO2003072197, WO2009144555 y WO2008065508, un inhibidor de diacilglicerol O-aciltransferasa 1 (DGAT-1), como los que se describen en WO09016462 o WO2010086820, AZD7687 o LCQ908, inhibidores de diacilglicerol O-aciltransferasa 2 (DGAT-2), inhibidores de monoacilglicerol O-aciltransferasa, un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE)-10, un activador de AMPK, una sulfonilurea (por ejemplo, acetohexamida, clorpropamida, diabinese, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida y tolbutamida), una meglitinida, un inhibidor de α-amilasa (por ejemplo, tendamistat, trestatin y AL-3688), un inhibidor de α-glucósido hidrolasa (por ejemplo, acarbosa), un inhibidor de α-glucosidasa (por ejemplo, adiposina, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicina-Q y salbostatina), un agonista de PPARγ (por ejemplo, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona y rosiglitazona), un agonista de PPAR α/γ (por ejemplo, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 y SB-219994), una biguanida (por ejemplo, metformina), un modulador del péptido tipo glucagón 1 (GLP-1), tal como un agonista (por ejemplo, exendin-3 y exendin-4), liraglutida, albiglutida, exenatida (Byetta®), albiglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida, NN-9924, TTP-054, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) (por ejemplo, trodusquemina, extracto de hirtiosal y los compuestos descritos en Zhang, S. et al., Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381 (2007)), inhibidor de SIRT-1 (por ejemplo, resveratrol, GSK2245840 o GSK184072), un inhibidor de dipeptidil peptideasa IV (DPP-IV) (por ejemplo, los descritos en WO2005116014, sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, dutogliptin, linagliptin y saxagliptin), un secretagogo de la insulina, un inhibidor de la oxidación de los ácidos grasos, un

antagonista de A2, un inhibidor de la amino-terminal quinasa c-jun (JNK), activadores de glucoquinasa (GKa), tales como los descritos en WO2010103437, WO2010103438, WO2010013161, WO2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 o GKM-001, insulina, un mimético de la insulina, un inhibidor de glucógeno fosforilasa (por ejemplo, GSK1362885), un agonista del receptor de VPAC2, inhibidores de SGLT2, tales como los descritos en E.C. Chao et al. Nature Reviews Drug Discovery 9, 551-559 (julio de 2010), que incluyen dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, tofogliflozin (CSG452), ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 y LX4211, y los descritos en WO2010023594, un modulador del receptor de glucagón, tal como los descritos en Demong, D.E. et al. Annual Reports in Medicinal Chemistry 2008, 43, 119-137, moduladores de GPR119, en particular, agonistas, tales como los descritos en WO2010140092, WO2010128425, WO2010128414, WO2010106457, Jones, R.M. et al. en Medicinal Chemistry 2009, 44, 149-170 (por ejemplo, MBX-2982, GSK1292263, APD597 y PSN821), derivados o análogos de FGF21, tales como los descritos en Kharitonenkov, A. et al. et al., Current Opinion in Investigational Drugs 2009, 10(4)359-364, moduladores del receptor de TGR5 (también denominado GPBAR1), en particular, agonistas, tales como los descritos en Zhong, M., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10(4), 386-396 e INT777, agonistas de GPR40, tales como los descritos en Medina, J.C., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2008, 43, 75-85, que incluyen, entre otros, TAK-875, moduladores de GPR120, en particular, agonistas, activadores del receptor de ácido nicotínico de alta afinidad (HM74A) e inhibidores de SGLT1, tales como GSK1614235. Otra lista representativa de agentes antidiabéticos que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención se puede hallar, por ejemplo, desde la página 28, línea 35 hasta la página 30, línea 19 de WO2011005611. Los agentes antidiabéticos preferidos son metformina e inhibidores de DPP-IV (por ejemplo, sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, dutogliptin, linagliptin y saxagliptin). Otros agentes antidiabéticos podrían incluir inhibidores o moduladores de las enzimas carnitina palmitoil transferasa, inhibidores de fructosa 1,6-difosfatasa, inhibidores de aldosa reductasa, inhibidores del receptor de mineralocorticoide, inhibidores de TORC2, inhibidores de CCR2 y/o CCR5, inhibidores de las isoformas de PKC (por ejemplo, PKC□, PKC□, PKC□), inhibidores de sintetasa de ácidos grasos, inhibidores de serina palmitoil transferasa, moduladores de GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteína de fijación al retinol 4, receptor de glucocorticoide, receptores de somatostatin (por ejemplo, SSTR1, SSTR2, SSTR3 y SSTR5), inhibidores o moduladores de PDHK2 o PDHK4, inhibidores de MAP4K4,

moduladores de la familia de IL1, que incluyen IL1beta, y moduladores de RXRalfa. Además, los agentes antidiabéticos adecuados incluyen los mecanismos enumerados en Carpino, P.A., Goodwin, B. Expert Opin. Ther. Pat, 2010, 20(12), 1627-51.

Las personas del oficio de nivel medio reconocerán que los compuestos de la presente invención también se pueden usar junto con otros tratamientos cardiovasculares o cerebrovasculares que incluyen intervención coronaria percutánea (PCI), CABG, trasplante de corazón, trasplante de riñón, colocación de *stents* (*stenting*), *stents* eluyentes de fármacos, tratamiento con células madres y dispositivos médicos, tales como implante de marcapasos, desfibriladores o tratamiento de resincronización cardíaca.

Se ha demostrado la actividad de mieloperoxidasa en las afecciones neuroinflamatorias; en consecuencia, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con agentes neuroinflamatorios y neurodegenerativos en mamíferos.

Los ejemplos de agentes neuroinflamatorios y neurodegenerativos adicionales incluyen antidepresivos, antipsicóticos, analgésicos, agentes contra la enfermedad de Alzheimer y ansiolíticos. Los ejemplos de clases particulares de antidepresivos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención incluyen inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), antagonistas del receptor NK-1, inhibidores de monoamina oxidasa (MAOI), inhibidores reversibles de monoamina oxidasa (RIMA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF) y antidepresivos atípicos. Los inhibidores de la recaptación de norepinefrina adecuados incluyen aminas terciarias tricíclicas y aminas secundarias tricíclicas. Los ejemplos de aminas terciarias tricíclicas y aminas secundarias tricíclicas adecuadas incluyen amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine, trimipramine, dothiepin, butriptyline, nortriptyline, protriptyline, amoxapine, desipramine y maprotiline. Los ejemplos de SSRI adecuados incluyen fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine y sertraline. Los ejemplos de inhibidores de monoamina oxidasa incluyen isocarboxazid, phenelzine y tranylcyclopramine. Los ejemplos de inhibidores reversibles adecuados de monoamina oxidasa incluyen moclobemide. Los ejemplos de SNRI adecuados para usar en la presente invención incluyen venlafaxine. Los ejemplos de antidepresivos atípicos adecuados incluyen bupropion, litio, trazodona y viloxazina. Los ejemplos de agentes contra la enfermedad de Alzheimer incluyen antagonistas del receptor de NMDA, tales como memantine; e inhibidores de colinesterasa, tales como donepezil y galantamine.

Los ejemplos de clases adecuadas de ansiolíticos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención incluyen benzodiazepinas, agonistas del receptor de serotonina 1A (5-HT1A) y antagonistas de CRF. Las benzodiazepinas adecuadas incluyen alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam. Los agonistas del receptor de 5-HT1A adecuados incluyen buspirona e ipsapirona. Los antagonistas de CRF adecuados incluyen verucerfont. Los antipsicóticos atípicos adecuados incluyen paliperidona, ziprasidona, risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina. Los agonistas de acetilcolina nicotínica adecuados incluyen CP-601927 y vareniclina. Los analgésicos incluyen pregabalina, gabapentina, clonidina, neostigmina, baclofen, midazolam, ketamina y ziconotida.

Las personas del oficio de nivel medio reconocerán que los compuestos de la presente invención también se pueden usar junto con tratamientos inmunomoduladores, tales como ciclosporina A (Sandimmune o Neoral), tacrolimus, leflunomida, desoxispergualina, micofenolato (por ejemplo, Cellcept), Atgam, esteroides antiinflamatorios (por ejemplo, prednisona o dexametasona), azatioprina, 6-mercaptopurina, rapamicina, inhibidores de JAK (por ejemplo, Xeljanz), anticuerpos TNF-alfa (por ejemplo, infliximab (remicade), adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimzia), golimumab (Simponi), etanercept (Enbrel)) y metotrexato.

En particular, cuando se administran como una sola unidad de dosis, es posible que se produzca una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por ello, cuando un compuesto de la Fórmula I y un segundo agente terapéutico se combinan en una sola unidad de dosis, se formulan de manera que si bien los ingredientes activos se combinan en una sola unidad de dosis, el contacto físico entre los ingredientes activos se minimiza (es decir, se reduce). Por ejemplo, un ingrediente activo puede tener un recubrimiento entérico. Mediante el recubrimiento entérico de los ingredientes activos, no solo es posible minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados, sino también controlar la liberación de uno de estos componentes en el tubo gastrointestinal, de manera que uno de estos componentes no se libere en el estómago, sino en los intestinos. Uno de los ingredientes activos también se puede recubrir con un material que afecte la liberación sostenida a lo largo del tubo gastrointestinal y además minimice el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede tener un recubrimiento entérico adicional, de manera que la liberación de este componente se produzca solo en el intestino. Otro método implicaría la formulación de un producto combinado en el que un componente se recubre con un polímero de liberación sostenida

y/o entérica, y el otro componente también se recubre con un polímero, tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) con un bajo grado de viscosidad u otros materiales adecuados conocidos en el estado de la técnica, a fin de separar aún más los componentes activos. El recubrimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional contra la interacción con el otro componente.

Estas y otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos combinados de la presente invención, ya sea que se administren en una sola forma de dosificación o en formas separadas pero al mismo tiempo y de la misma manera, serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio después de analizar la presente descripción.

Para el tratamiento de la terapia combinada, tanto el compuesto de la presente invención como los otros tratamientos farmacológicos se administran a mamíferos (por ejemplo, seres humanos, hombres o mujeres) por métodos convencionales.

El compuesto de la Fórmula I y las sales de este están adaptados para uso terapéutico como agentes que inhiben la mieloperoxidasa en mamíferos, en particular en seres humanos, y por ello, son útiles para el tratamiento de las distintas afecciones (por ejemplo, las descritas en la presente) en las que está involucrada esta acción.

Se cree que la mieloperoxidasa participa en la oxidación patológica de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, contribuye al metabolismo disfuncional del colesterol, al daño tisular y a la insuficiencia de los órganos, y puede inducir o contribuir al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y patologías adversas relacionadas.

Las enfermedades/afecciones que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, entre otras, afecciones cardiovasculares, diabetes (por ejemplo, tipo II) y complicaciones diabéticas, afecciones vasculares, afecciones neuroinflamatorias, afecciones neurodegenerativas, dolor, cáncer, sepsis, NASH (esteatohepatitis no alcohólica), hipertensión y lesión pulmonar, enfermedades renales, síndromes de vasculitis, en especial los relacionados con ANCA (anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos) y similares.

Debido a la correlación positiva entre la activación de la mieloperoxidasa y el desarrollo de enfermedades/afecciones cardiovasculares y asociadas a estas, el compuesto de la Fórmula I, gracias a su acción farmacológica, es útil para la prevención, interrupción y/o regresión de la ateroesclerosis y sus patologías asociadas.

Se cree que la MPO exhibe actividad biológica proaterogénica durante la evolución de la enfermedad cardiovascular. Además, se ha observado que los oxidantes generados por MPO reducen la biodisponibilidad de óxido nítrico, un vasodilatador

importante. Asimismo, se demostró que la MPO cumple una función en la desestabilización de las placas al causar la activación de las metaloproteinasas; esto produce un debilitamiento de la capa fibrosa de las placas y la posterior desestabilización y ruptura de las placas. Debido a estos diversos efectos, la MPO está involucrada en una amplia variedad de enfermedades cardiovasculares.

Las afecciones cardiovasculares incluyen, entre otras, cardiopatía coronaria, síndrome coronario agudo, cardiopatías isquémicas, infarto de miocardio primario o recidivante, infarto de miocardio secundario, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST o infarto de miocardio con elevación del segmento ST, muerte súbita isquémica, accidente isquémico transitorio, arteriopatía oclusiva periférica, angina, ateroesclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca (tal como insuficiencia cardíaca congestiva), disfunción diastólica (tal como disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca diastólica con disminución del llenado diastólico), disfunción sistólica (tal como insuficiencia cardíaca sistólica con disminución de la fracción expulsada), fibrilación auricular, arritmia (ventricular), isquemia, miocardiopatía hipertrófica, muerte súbita cardíaca, fibrosis de miocardio y vascular, disminución de la distensibilidad arterial, lesiones necróticas de miocardio, lesiones vasculares, hipertrofia del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción expulsada, lesiones cardíacas, hipertrofia de la pared vascular, engrosamiento endotelial, necrosis fibrinoide de arterias coronarias, reestructuración adversa, apoplejía y similares. También se incluyen flebotrombosis, flebotrombosis profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis coronaria, trombosis cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis, que son el resultado de (a) válvulas protésicas u otros implantes, (b) catéteres permanentes, (c) *stents*, (d) *bypass* cardiopulmonar, (e) hemodiálisis o (f) otros procedimientos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis. Cabe destacar que la trombosis incluye oclusión (por ejemplo, después de un *bypass*) y reoclusión (por ejemplo, durante o después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea).

Las complicaciones cardiovasculares de la diabetes tipo 2 están asociadas a niveles perjudiciales de MPO; en consecuencia, el compuesto de la Fórmula I se puede usar para tratar la diabetes y las complicaciones de la diabetes, tales como enfermedad macrovascular, hiperglucemia, síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa, hiperuricemia, glucosuria, cataratas, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, obesidad, dislipidemia, hipertensión, hiperinsulinemia y síndrome de resistencia a la insulina.

Además, se ha demostrado la relación entre la actividad de la mieloperoxidasa y la enfermedad en las afecciones neuroinflamatorias y neurodegenerativas. Por lo tanto, el compuesto de la Fórmula I se indica en particular para usar en el tratamiento de afecciones neuroinflamatorias y neurodegenerativas (es decir, trastornos o enfermedades) en mamíferos, que incluyen seres humanos, tales como esclerosis múltiple, migraña; epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; atrofia multisistémica; lesión cerebral; apoplejía; enfermedades cerebrovasculares (que incluyen arterioesclerosis cerebral, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria e hipoxia-isquemia cerebral); trastornos cognitivos (que incluyen amnesia, demencia senil, demencia asociada al VIH, demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer, demencia asociada a la enfermedad de Huntington, demencia de cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia relacionada con las drogas, delirio y deficiencia cognitiva leve); deficiencia mental (que incluye síndrome de Down y síndrome del cromosoma X frágil); trastornos del sueño (que incluyen hipersomnia, trastorno del ritmo circadiano del sueño, insomnio, parasomnia y privación de sueño) y trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad (que incluyen trastorno por estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastornos de ansiedad social, trastornos de angustia, trastorno por estrés postraumático y trastorno obsesivo compulsivo); trastorno facticio (que incluye manía alucinatoria aguda); trastornos del control de los impulsos (que incluyen ludopatía y trastorno explosivo intermitente); trastornos del ánimo (que incluyen trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, manía, episodio afectivo mixto, depresión mayor, depresión crónica, depresión estacional, depresión psicótica y depresión posparto); trastorno psicomotor; trastornos psicóticos (que incluyen esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno delirante); drogodependencia (que incluye toxicomanía, alcoholismo, adicción a las anfetaminas, cocainomanía, tabaquismo y síndrome de abstinencia); trastornos alimenticios (que incluyen anorexia, bulimia, trastornos por atracones, hiperfagia y pagofagia); y trastornos psiquiátricos pediátricos (que incluyen trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos de conducta y autismo) en un mamífero, preferentemente un ser humano, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I.

Otras enfermedades o trastornos inflamatorios incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sinusitis, rinitis, psoriasis, dermatitis, uveítis, gingivitis, ateroesclerosis, enfermedad intestinal inflamatoria, daño glomerular renal, fibrosis

hepática, sepsis, proctitis, artritis reumatoide e inflamación asociada a lesión por revascularización, lesión de la médula espinal y lesión/cicatrización/adhesión/rechazo de los tejidos.

La expresión “nefropatía causada por agentes de contraste” incluye nefropatía inducida por contraste provocada por procedimientos que usan agentes para diagnóstico por imágenes, que incluyen cirugía cardíaca, cirugía no cardíaca y cirugía de trasplante. La nefropatía causada por agentes de contraste también incluye nefropatía causada por el uso de agentes de contraste que mejoran las imágenes en pacientes, incluso en aquellos con riesgo de padecer MI primario o MI secundario.

La utilidad del compuesto de la Fórmula I como agente medicinal en el tratamiento de las enfermedades/afecciones antes descritas en mamíferos (por ejemplo, seres humanos, hombre o mujer) se demuestra mediante la actividad de los compuestos de la presente invención en los ensayos convencionales *in vitro* e *in vivo* descritos a continuación. Los ensayos *in vivo* (con modificaciones adecuadas dentro del estado de la técnica) se pueden usar para determinar la actividad de otros agentes, así como los compuestos de la presente invención. Tales ensayos también proporcionan un medio mediante el cual las actividades del compuesto de la Fórmula I (o los otros agentes descritos en la presente) se pueden comparar entre sí con las actividades de otros compuestos conocidos. Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar los niveles de dosificación en mamíferos, que incluyen seres humanos, para el tratamiento de estas enfermedades.

Las personas del oficio de nivel medio pueden variar los siguientes protocolos.

<u>Ensayo de sangre humana para la inhibición irreversible de MPO</u>

Para medir la inhibición de la actividad de MPO en un sistema biológico en la presente invención, se realizaron bioensayos con sangre humana recolectada de voluntarios humanos que no tomaban medicamentos, en tubos tratados con heparina (APP Pharmaceuticals, LLC, cat # NDC#63323-047-10, #4710). La sangre se dividió en alícuotas, se trató con diferentes concentraciones del inhibidor de MPO o vehículo de control, y se cotrató con o sin lipopolisacáridos bacterianos (LPS, InVivogen) para estimular los leucocitos sanguíneos a fin de generar simultáneamente H_20_2 (un sustrato de MPO necesario) y liberar MPO. Luego de 4 horas de incubación a temperatura ambiente, se recolectó la fracción de plasma después de una centrifugación a 2000 x g a 4 °C.

La fracción de plasma se dividió en dos para analizar la MPO total y la MPO

activa. El contenido de MPO total se determinó usando un ELISA estándar tipo sándwich (anticuerpos de captura y detección: Cell Sciences, Cat# HP9048 y Cell Sciences, Cat# HM2164, clon 266-6K1) y se calculó con respecto a una curva estándar de MPO purificada (mieloperoxidasa, Calbiochem, cat# 475911) preparada mediante dilución en el plasma del donante autólogo. La actividad de MPO se determinó mediante la captura de la MPO total del plasma usando la etapa de captura descrita anteriormente para el método ELISA. Después de lavar el material plasmático no fijado, que incluía el inhibidor de MPO sin reaccionar, se agregaron sustratos de reacción de MPO [H_20_2 (2uM) y Amplex Red (Invitrogen, Cat# A12222)], y la Vmax de la conversión catalizada por MPO del sustrato Amplex Red en resorufina se determinó midiendo el aumento de fluorescencia (excitación 530 nM, emisión 580 nm) con un lector de placa fluorescente en un análisis de cinética. La actividad de MPO del material capturado se comparó con la obtenida con una curva estándar de MPO purificada (mieloperoxidasa, Calbiochem, cat# 475911) preparada en el plasma del donante autólogo. El porcentaje de mieloperoxidasa "activa" para cada muestra se calculó de la relación entre la mieloperoxidasa activa en el ensayo Amplex Red y la mieloperoxidasa total obtenida de ELISA para cada muestra. Luego, se representó una curva de respuesta a la dosis de la concentración del compuesto con respecto a la actividad de MPO, a fin de determinar el valor IC_{50}.

Ensayo de hERG

Todas las pruebas se llevaron a cabo en células CHO transfectadas con el gen hERG adquirido de Millipore (línea celular recombinante hERG-CHO CYL3038 PrecisION). La línea celular se cultivó en DMEM/F-12, GlutaMAX™ con 10 % de suero bovino fetal, 1 % de penicilina-estreptomicina, 1% de Geneticina y 1 % de solución amortiguadora HEPES 1M, y se mantuvo a aproximadamente 37°C en una atmósfera humidificada que contenía 5 % de dióxido de carbono. Las células se pasaron cada 3-5 días en función de la confluencia. El día del experimento, se cultivaron 50 %-80 % de las células confluentes de un matraz de cultivo de 175 cm^2 utilizando Detachin™. Después de 10 minutos de exposición a Detachin™ a 37°C, las células se centrifugaron durante 1 minuto a 1000 RPM. Los sobrenadantes se retiraron, y el pelet celular se reconstituyó en 5-8 ml de medio libre de suero con 2,5 % de HEPES 1M, se colocaron en agitador Qstirrer™, y se recuperaron. Luego de un período de recuperación de ~ 30 minutos, se iniciaron los experimentos.

Se produjo y se registró la corriente hERG utilizando el sistema Qpatch HT™

automático (como se describe en Kutchinsky J, Friis S, Asmild M, et al. Characterization of potassium channel modulators with QPatch automated patch-clamp technology: system characteristics and performance. Assay Drug Dev Technol 2003;1(5):685-93). Las células suspendidas en el agitador Qstirrer™ se transfirieron a 48 cámaras de registro individuales en una Qplate 48™que contenía solución salina de registro extracelular compuesta de (en mM): 138 de NaCl, 5,3 de KCl, 1,3 de $CaCl_2$, 0,5 de $MgCl_2$, 5,6 de glucosa, 5 de HEPES, 0,4 de $MgSO_4$, 0,44 de KH_2PO_4, 4,2 de $NaHCO_3$, 0,34 de Na_2HPO_4, y se ajustó a pH 7,4 $\pm$ 0,1 con NaOH. La solución salina de registro intracelular estaba compuesta de (en mM): 130 de KCl, 1 de $MgCl_2$, 10 de HEPES, 5 Mg de ATP y 5 de EGTA, y se ajustó a pH 7,2 $\pm$ 0,1 con KOH. Las corrientes de membrana se registraron a temperatura ambiente.

La corriente hERG se produjo de un potencial de fijación de -80 mV con una etapa de voltaje a +30 mV durante 1 segundo, y posteriormente una rampa que lo regresó a -80 mV a 0,55 mV/ms. Los pulsos de prueba se proporcionaron a una frecuencia de 0,25 Hz. En cada célula, se estudiaron hasta 4 concentraciones diferentes, y cada exposición duró 5 minutos o hasta que se observaron efectos en estado estacionario. En otro conjunto de experimentos, se determinó una relación de concentración completa-respuesta y una IC50 para un control positivo, cisaprida, (Jules C. Hancox, Mark J. McPate, Aziza El Harchi, Yi hong Zhang, The hERG potassium channel and hERG screening for drug-induced torsades de pointes, Pharmacology & Therapeutics, volumen 119, tomo 2, agosto de 2008, páginas 118-132).

Con el *software* Sophion Qpatch Assay, se midió la amplitud del pico hacia afuera de la corriente hERG mediante rampas repolarizantes. La amplitud de corriente se determinó obteniendo el promedio de al menos 5 picos de corriente en cada condición de tratamiento. El porcentaje de inhibición se determinó mediante la relación de la corriente medida en estado estacionario en presencia del artículo de prueba ($I_{\text{artículo de prueba}}$) en comparación con la corriente de control ($I_{control}$), y se expresó como: % de inhibición = 100 - ($I_{\text{artículo de prueba}}/I_{control}$)*100. Cuando fue posible, una curva de concentración-respuesta se representó en un gráfico, y se ajustaron los datos usando el *software* Qpatch para determinar una IC50.

La Tabla 1 más adelante proporciona la actividad inhibidora de mieloperoxidasa en sangre humana para el compuesto de esta invención (como la sal de HCL) y para algunos Ejemplos descritos en WO 2013/068875 comúnmente asignada, publicada el 16 de mayo de 2013 de acuerdo con el ensayo descrito anteriormente. Además, proporciona la actividad de hERG y la relación terapéutica IC50 de hERG / IC50 de MPO

resultante que se calculó para estos compuestos.

Sorprendentemente, se descubrió que el compuesto del Ejemplo 1 de esta solicitud de patente tiene una ventaja en la relación IC50 de hERG / IC50 de MPO asociada a la seguridad cardiovascular en comparación con los compuestos C, D y E (descritos en WO 2013/068875), como se describe con mayor detalle más adelante.

En la Tabla 1 a continuación, la IC50 de MPO (determinada de acuerdo con el ensayo de sangre humana para la inhibición irreversible de MPO que se proporcionó anteriormente) refleja la concentración del compuesto que se requiere para inhibir irreversiblemente el 50 % de la MPO activa presente en una muestra de sangre humana evaluada de manera exógena. El compuesto A (Ejemplo 1 en esta solicitud de patente), inhibe MPO eficientemente en el plasma humano a una concentración menor que cualquiera de los compuestos D o E, y por lo tanto es más potente, lo que permite una concentración plasmática menor necesaria para un beneficio terapéutico determinado. Además, se observa que los análogos de metilfenilo (compuestos B y D) de los sustituyentes de clorofenilo (compuestos F y C) tienen aumento en la IC50 de MPO. Por ende, es sorprendente que el análogo de metilfenilo (compuesto A) tenga una disminución en la IC50 de MPO en comparación con el análogo de clorofenilo (compuesto E).

Además, la inhibición del canal de potasio de hERG es una actividad inespecífica, significativa y no deseada para cualquier agente terapéutico de acción sistémica. Las personas del oficio de nivel medio conocen un efecto adverso de la inhibición de este canal iónico por estar asociado a la prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma (ECG) del paciente y, posiblemente, por la activación de "*torsades de pointes*" y taquicardia ventricular (Bernard Fermini, Anthony A. Fossa, Pre-Clinical Assessment of Drug-Induced QT Interval Prolongation. Current Issues and Impact on Drug Discovery, Annual Reports in Medicinal Chemistry, Academic Press, 2004, volumen 39, páginas 323-334). Una relación mayor entre las concentraciones necesarias para inhibir la actividad de hERG y mieloperoxidasa (en este caso, IC50 de hERG / IC50 de MPO) proporciona una ventaja, porque permite la inhibición segura de MPO en mayor medida, antes de la aparición de efectos cardiovasculares adversos relacionados con hERG. Esta relación es proporcional al índice terapéutico (concentración plasmática en donde se observa un efecto adverso dividido por la concentración plasmática donde se realizó el beneficio terapéutico). El índice terapéutico, relacionado con la actividad inhibidora de hERG, es una ventaja especialmente significativa para un inhibidor de mieloperoxidasa, ya que se prevé que

una gran población diana sean pacientes que han experimentado recientemente un ataque cardíaco y, por lo tanto, serían mucho más susceptibles a una arritmia cardíaca y sus consecuencias adversas. Por esta razón, es especialmente ventajoso administrar un fármaco con un perfil de alta seguridad cardiovascular a pacientes que tienen enfermedades cardiovasculares o cardíacas coronarias.

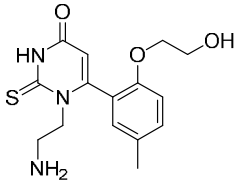
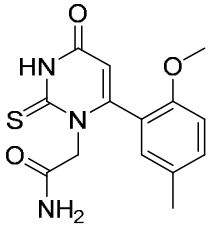
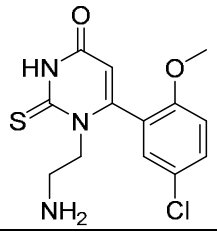
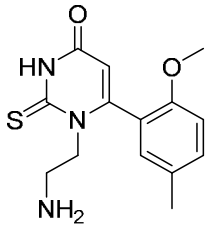
El hecho de tener una relación mayor entre la IC50 de hERG y la IC50 de MPO es una ventaja considerable para un candidato inhibidor de mieloperoxidasa con el fin de maximizar el posible beneficio terapéutico y la relación de seguridad. En la Tabla 1, el compuesto A (Ejemplo 1 en esta solicitud de patente) tiene una relación IC50 de hERG /IC50 de MPO de 5515 (IC50 de hERG = 3033 uM; extrapolado de 9 % a 300 uM: [300 uM x ((100 - 9) / 9)]) en comparación con aquella del compuesto D (relación IC50 de hERG /IC50 de MPO = 162; IC50 de hERG = 160 uM: se adapta a una curva que incluye 40 % a 100 uM y 63 % a 300 uM) y el compuesto E (relación IC50 de hERG /IC50 de MPO = 260; IC50 de hERG= 335 uM, extrapolado de 23 % a 100 uM: [100 uM x ((100 – 23) / 23)]). (método de extrapolación, véase “Optimizing Higher Throughput Methods to Assess Drug-Drug Interactions for CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, rCYP2D6, and CYP3A4 In Vitro Using a Single Point IC50” *J Biomol Screen* (2002) 7:373). Mediante un análisis similar, el compuesto F tiene una relación IC50 de hERG /IC50 de MPO de 900 (IC50 de hERG = 1700 uM; extrapolado de 15 % a 300 uM: [300 uM x ((100 - 15) / 15)]); el compuesto C tiene una relación IC50 de hERG /IC50 de MPO de 41 (IC50 de hERG = 33 uM; se adapta a una curva que incluye 49 % a 30 uM y 75 % a 100 uM); y el compuesto G tiene una relación IC50 de hERG /IC50 de MPO de 1500 (IC50 de hERG = 900 uM; extrapolado de 25 % a 300 uM: [300 uM x ((100 - 25) / 25)]). [Los resultados para el compuesto B no se determinaron.]

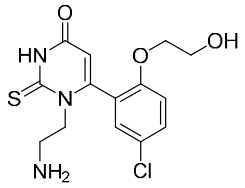
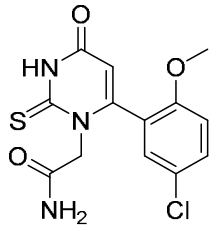
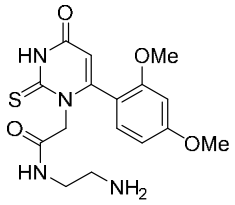
Por ende, se prevé que el compuesto A (Ejemplo 1 en esta solicitud de patente) tenga una relación de seguridad IC50 de hERG /IC50 de MPO 34 veces mayor (es decir, 5515/162) en comparación con el compuesto D y una relación de seguridad IC50 de hERG /IC50 de MPO 21 veces mayor (es decir, 5515/260) en comparación con el compuesto E. Esta selectividad excepcionalmente alta para la inhibición de MPO en la actividad de hERG con el compuesto A proporciona una ventaja de seguridad cardiovascular prevista significativa e inesperada, especialmente para un compuesto que se va a administrar a pacientes que tienen una afección cardiovascular.

De una manera análoga, se prevé que el compuesto A (Ejemplo 1 en esta solicitud de patente), tenga una relación de seguridad IC50 de hERG /IC50 de MPO 135 veces mayor (es decir, 5515/41) en comparación con el compuesto C, una relación de

seguridad IC50 de hERG /IC50 de MPO 6,1 veces mayor (es decir 5515/900) en comparación con el compuesto F, y una relación de seguridad IC50 de hERG /IC50 de MPO 3,7 veces mayor (es decir, 5515/1500) en comparación con el compuesto G.

Tabla 1. Relación terapéutica actividad de MPO/hERG

Compuesto	Ejemplo N.°	Estructura	IC50 de MPO en sangre humana	IC50 de hERG (determinado por el ajuste de la curva o la *extrapolación* del % de actividad mostrado)	Relación terapéutica IC50 de hERG/ IC50 de MPO
A Ejemplo 1	Véase el Ejemplo 1 en esta solicitud de patente		0,55 uM	*3033 uM* (9 % a 300 uM)	5515
B	WO13068875 Ejemplo 164		2,5 uM	No disponible	No disponible
C	WO13068875 Ejemplo 63		0,80 uM	33 uM (49 % a 30 uM) (75 % a 100 uM)	41
D	WO13068875 Ejemplo 159		0,99 uM	160 uM (40 % a 100 uM) (63 % a 300 uM)	162

E	WO1306887 5 Ejemplo 427		1,3 uM	*335 uM* (23 % a 100 uM)	260
F	Ejemplo 1 en WO1306887 5 2-6-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-oxo-2-tioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)acetamida;		1,9 uM	1700 uM (15 % a 300 uM)	900
G	WO1306887 5 Ejemplo 241 N-(2-aminoetil)-2-[6-(2,4-dimetoxifenil)-4-oxo-2-tioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il]acetamida;		0,60 uM	900 uM (25 % a 300 uM)	1500

<u>Ensayo de actividad de MPO con Amplex Red.</u>

La actividad de MPO peroxidasa se midió controlando la formación de resorufina generada por la oxidación de Amplex Red (10-acetil-3,7-dihidroxifenoxazina; Invitrogen, Carlsbad, CA) mediante MPO (Gomes, Fernandes et al. 2005). Las mezclas del ensayo (100 µl de volumen total) contenían 50 mM de NaPi, pH 7,4, 150 mM de NaCl, 1 mM de DTPA (ácido dietilentriaminpentaacético), 2 % de DMSO, 2 µM de H_2O_2 y 30 µM de Amplex Red; y la reacción se inició mediante la adición de 100 pM de MPO (purificada de leucocitos polinucleares humanos y adquirida de Calbiochem/EMD Biosciences, Gibbstown, NJ). Todos los ensayos se realizaron en placas de poliestireno de 96 cavidades de área media con superficie no fijada negra (Corning), y la producción de resorufina (excitación 530 nm, emisión 580 nm) se controló cada 20 s en un espectrofotómetro Spectramax M2 Microplate (Molecular Devices, Palo Alto, CA)

equipado con el software Softmax Pro (Molecular Devices, Palo Alto, CA). Las reacciones para determinar la velocidad de reacción del fondo consistieron en todos los componentes del ensayo y 4 µl de 500 unidades/ml de catalasa bovina (Sigma) en 50 mM de KPi a pH 7,0. Se restó la velocidad del fondo de cada curva de progreso de la reacción. Todos los datos se analizaron mediante análisis de regresión no lineal en Microsoft Excel y Kaleidagraph (Synergy Software).

Para determinar la potencia del inhibidor *(*k_{inact}/K_I*)* contra MPO, los primeros 600 s de las curvas de progreso de la reacción se ajustaron a la ecuación 1, en donde V_o es la velocidad inicial en RFU/s y t es el tiempo en segundos, a fin de obtener la constante de velocidad de primer orden para la inactivación enzimática *(*k_{obs}) en cada concentración de inhibidor.

$$\text{Producto} = \frac{V_0}{k_{obs}} \left[1-\exp(-k_{obs}t)\right] \qquad (1)$$

La ecuación 1 es una variación de la ecuación estándar para una lenta inhibición de la fijación, en donde la velocidad en estado estacionario *(*V_s) se fija en cero. Cada valor k_{obs} se corrigió para la autoinactivación de la enzima restando el valor k_{obs} de la reacción no inhibida. Luego, los valores k_{obs} corregidos se representaron gráficamente con respecto a la concentración de inhibidor ([I]) y se ajustaron a la ecuación 2

$$k_{obs} = \frac{k_{inact}[I]}{K_I + [I]} \qquad (2)$$

en donde k_{inact} es la velocidad máxima de inactivación y K_I es la concentración de inhibidor que produce la mitad de velocidad de la inactivación máxima (Copeland 2005).

<u>Ensayo de actividad de peroxidasa tiroidea (TPO) con Amplex Red.</u>

La actividad de TPO se midió usando el mismo ensayo que para MPO con 2 µM de H_2O_2 y 30 µM de Amplex Red; las reacciones se iniciaron con 1,3 µg de proteína de membranas de células HEK293 que expresaban TPO humana. El cADN que codificaba 933 aminoácidos de TPO humana de longitud completa se clonó en el vector de expresión inducible pcADN5/frt/to (InVitrogen), y se seleccionaron 293 clones estables mediante el uso de 100 ug/ml de higromicina y 15 ug/ml de blasticidina en DMEM peso/10 % de FBS. Cuando las células alcanzaron 50-60 % de confluencia, se indujo la expresión de TPO en un medio que contenía todos los componentes anteriores más 10 ug/ml de doxiciclina y 5 ug/ml de hemina (Sigma). Las membranas se aislaron de HEK293hTPO mediante la recolección de las células en PBS. Las células se

convirtieron en pelets a 1000 x g durante 5 minutos a 4 °C, se volvieron a suspender en un amortiguador de homogeneización (1 mM de bicarbonato de sodio, pH 7,4) que contenía inhibidor de proteasa libre de EDTA (Roche), se incubaron en hielo durante 10 minutos y se homogeneizaron con Dounce. Las células nucleares y no lisadas se retiraron mediante peleteo a 1000 x g durante 10 minutos a 4 °C. Luego, el sobrenadante se centrifugó a 25.000 x g durante 20 minutos a 4 °C. El pelet se volvió a suspender en un amortiguador de homogeneización y se centrifugó de nuevo a 25.000 x g durante 20 minutos a 4 °C. El pelet final se volvió a suspender en un amortiguador de almacenamiento (50 mM de Tris, pH 7, 150 mM de NaCl) que contenía inhibidores de proteasa, como se describió anteriormente. La concentración membranal se determinó con el ensayo de proteínas BCA (Pierce). La actividad de TPO se midió usando el ensayo Amplex Red, como se describió anteriormente. En consecuencia, se obtuvieron alícuotas sobre la base de la actividad y se almacenaron a -80 °C.

Los valores IC_{50} se determinaron mediante la representación de las velocidades iniciales (de los primeros 200 s de cada curva de progreso de la reacción) como porcentaje de inhibición con respecto a la reacción no inhibida (DMSO) como una función de la concentración de inhibidor. Los datos se ajustaron a la ecuación 3

$$y = \frac{100}{1 + (x/IC_{50})^{z}} \qquad (3)$$

en donde IC_{50} es la concentración de inhibidor con 50 % de inhibición y *z* es la pendiente (la pendiente de la curva en su punto de inflexión).

REFERENCES

Copeland, R. A. (2005). Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery A Guide for Medicinal Chemists and Pharmacologists. Hoboken, Wiley.

Gomes, A., E. Fernandes, et al. (2005). "Fluorescence probes used for detection of reactive oxygen species." J Biochem Biophys Methods **65**(2-3): 45-80.

La administración de los compuestos de la Fórmula I (o una combinaición de estos) se puede realizar mediante cualquier método que suministre el compuesto (o combinaciones de este) de manera sistémica y/o local. Estos métodos incluyen vía oral, parenteral, intraduodenal, bucal, intranasal, tópica etc. En general, el compuesto de la Fórmula I (o combinaciones de este) se administra por vía oral, pero puede usarse la administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea o intramedular), por ejemplo, cuando la administración por vía oral no es adecuada para el objetivo o si el paciente no puede ingerir el fármaco.

Para la administración a pacientes humanos, una dosis oral diaria del compuesto de la Fórmula I puede estar en el rango de 1 mg a 5000 mg, según el modo y la frecuencia de administración, el estadio de la enfermedad, la edad y la condición del paciente, etc. Se puede usar una dosis diaria oral en el rango de 3 mg a 2000 mg. Otra dosis diaria oral se encuentra en el rango de 5 mg a 1000 mg. Por conveniencia, el compuesto de la Fórmula I se puede administrar en una forma de dosis unitaria. Si se desea, se pueden usar múltiples dosis diarias de la forma de dosis unitaria para aumentar la dosis diaria total. La forma de dosis unitaria puede ser, por ejemplo, un comprimido o una cápsula que contiene alrededor de 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 500 o 1000 mg del compuesto de la Fórmula I**.** La dosis diaria total se puede administrar en una sola dosis o en dosis divididas y, según el criterio del médico, se puede administrar fuera del rango típico que se indica en la presente.

Para la administración a pacientes humanos, una dosis diaria de infusión del compuesto de la Fórmula I puede estar en el rango de 1 mg a 2000 mg, según el modo y la frecuencia de administración, el estadio de la enfermedad, la edad y la condición del paciente, etc. Otra dosis diaria de infusión puede estar en el rango de 5 mg a 1000 mg. La dosis diaria total se puede administrar en una sola dosis o en dosis divididas y, según el criterio del médico, se puede administrar fuera del rango típico que se indica en la presente.

El compuesto de la Fórmula I también se puede administrar a animales que no sean seres humanos, por ejemplo, para las afecciones detalladas anteriormente. La dosis exacta administrada de cada ingrediente activo variará según diversos factores que incluyen, entre otros, el tipo de animal y el estadio de la enfermedad que se trata, la edad del animal y las vías de administración.

Se usa una dosis de los agentes de combinación farmacéuticos que se van a usar junto con el compuesto de la Fórmula I, cuya dosis es eficaz para la afección que se está tratando. Las dosis se pueden determinar mediante ensayos estándares, tales como aquellos a los que se hace referencia y se proporcionan en la presente. Los agentes combinados se pueden administrar de manera simultánea o secuencial en cualquier orden.

Estas dosis se basan en un sujeto humano promedio con un peso de alrededor de 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente las dosis para los sujetos cuyo peso no se encuentra en este rango, tales como niños y ancianos.

Los regímenes de dosis se pueden ajustar para proporcionar la respuesta óptima

deseada. Por ejemplo, se puede administrar un solo bolo, se pueden administrar varias dosis divididas con el tiempo, o la dosis se puede reducir o aumentar proporcionalmente, según lo requiera la situación terapéutica. En especial, resulta conveniente formular composiciones parenterales en forma de dosis unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. Como se usa en la presente, la forma de dosis unitaria se refiere a unidades físicamente diferenciadas útiles como dosis unitarias para los sujetos mamíferos que deben tratarse; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado junto con el portador farmacéutico requerido. La especificación de las formas de dosis unitaria de la invención está determinada y depende directamente de (a) las características únicas del agente quimioterapéutico y el efecto terapéutico o profiláctico particular que se desee lograr, y (b) las limitaciones inherentes en el estado de la técnica para formar un compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en individuos.

De este modo, la persona del oficio de nivel medio tendrá en cuenta, en función de la descripción provista en la presente, que la dosis y el régimen de dosis se ajustan de acuerdo con los métodos conocidos en el ámbito terapéutico. Es decir, se puede determinar con facilidad la dosis máxima tolerable, la cantidad eficaz que proporciona un beneficio terapéutico detectable a un paciente y los requisitos temporales para administrar cada agente a fin de proporcionar un beneficio terapéutico detectable al paciente. En consecuencia, si bien ciertas dosis y regímenes de administración se ejemplifican en la presente, estos ejemplos no limitan de modo alguno la dosis y el régimen de administración que se pueden proporcionar a un paciente al poner en práctica la presente invención.

Debe tenerse en cuenta que los valores de la dosificación pueden variar según el tipo y la gravedad de la afección que se desee aliviar, y pueden incluir dosis únicas o múltiples. Debe tenerse en cuenta que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el trascurso del tiempo según las necesidades individuales y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones; y que los rangos de dosificación indicados en la presente son solo ejemplificativos y no pretenden limitar el alcance ni la práctica de la composición reivindicada. Por ejemplo, las dosis se pueden ajustar según los parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, que pueden incluir efectos clínicos, tales como efectos tóxicos y/o valores de laboratorio. De este modo, la presente invención abarca el aumento de la dosis intrapaciente según lo determine una persona del oficio de nivel medio. La determinación de dosis adecuadas y de regímenes de

administración del agente quimioterapéutico es conocida en el ámbito pertinente, y se entiende que la persona del oficio de nivel medio podrá efectuarla una vez proporcionadas las explicaciones de la presente.

La presente invención también comprende el uso de un compuesto de la Fórmula I para usar como medicamento (tal como un comprimido de dosis unitaria o una cápsula de dosis unitaria). En otra forma de realización, la presente invención comprende el uso de un compuesto de la Fórmula I para la fabricación de un medicamento (tal como un comprimido de dosis unitaria o una cápsula de dosis unitaria) para tratar una o más de las afecciones identificadas previamente en las secciones anteriores que analizan los métodos de tratamiento.

Una composición farmacéutica de la invención se puede preparar, envasar o vender en cantidades, como una dosis unitaria única o como una pluralidad de dosis unitarias únicas. Como se usa en la presente, una "dosis unitaria" es una cantidad diferenciada de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del ingrediente activo. En general, la cantidad de ingrediente activo es igual a la dosis de ingrediente activo que se administrará a un sujeto o una fracción conveniente de esa dosis, por ejemplo, la mitad o un tercio de esa dosis.

El compuesto de la Fórmula I (o combinaciones de este) se pueden administrar como una formulación que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I (o combinaciones de este), junto con uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, que incluyen portadores, vehículos y diluyentes. El término “excipiente” en la presente significa cualquier sustancia, que no es un agente terapéutico en sí mismo, que se usa como diluyente, adyuvante o vehículo para el suministro de un agente terapéutico a un sujeto o que se agrega a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de almacenamiento o manejo, o para permitir o facilitar la formación de una forma de dosificación sólida, tal como un comprimido, una cápsula, una solución o una suspensión adecuadas para la aplicación oral, parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica. Los excipientes pueden incluir, a modo ilustrativo, diluyentes, desintegrantes, agentes aglutinantes, adhesivos, agentes humectantes, polímeros, lubricantes, agentes deslizantes, estabilizadores, sustancias agregadas para disimular o contrarrestar un sabor u olor desagradable, saborizantes, tinturas, fragancias y sustancias agregadas para mejorar la apariencia de la composición. Los excipientes aceptables incluyen, entre otros, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y de calcio de ácido fosfórico y sulfúrico, carbonato de magnesio, talco, gelatina, goma de acacia, alginato de sodio,

pectina, dextrina, manitol, sorbitol, lactosa, sacarosa, almidones, gelatina, materiales celulósicos, tales como ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos y alquilésteres de celulosa, cera con bajo punto de fusión, manteca o polvo de cacao, polímeros, tales como polivinilpirrolidona, alcohol de polivinilo y polietilenglicol, y otros materiales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Los ejemplos de excipientes y su uso pueden encontrarse en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20.ª edición (Lippincott Williams & Wilkins, 2000). La elección del excipiente dependerá, en gran medida, de factores como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

El compuesto de la Fórmula I (o combinaciones de este) se puede formular para la administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal o en una forma adecuada para la administración por inhalación. Los compuestos de la invención también se pueden formular para el suministro sostenido.

Los métodos para preparar distintas composiciones farmacéuticas con una determinada cantidad de ingrediente activo son conocidos por las personas del oficio de nivel medio o serán evidentes luego de analizar la presente descripción. Para obtener ejemplos de métodos para preparar composiciones farmacéuticas, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 20.ª edición (Lippincott Williams & Wilkins, 2000).

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden contener 0,1 %-95 % de los compuestos de la presente invención, preferentemente, 1 %-70 %. En cualquier caso, la composición que se administrará contiene una cantidad de compuestos de acuerdo con la invención en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad/afección del sujeto en tratamiento.

Debido a que un aspecto de la presente invención se refiere al tratamiento de las enfermedades/afecciones descritas en la presente con una combinación de ingredientes activos que se pueden administrar por separado, la invención también se refiere a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: el compuesto de la Fórmula I y un segundo compuesto que se describió anteriormente. El kit comprende un medio para contener las composiciones separadas, tal como un recipiente, una botella dividida o un envoltorio de papel aluminio dividido. En general, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es de particular conveniencia cuando los componentes separados se administran preferentemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), cuando se administran

en diferentes intervalos de dosificación o cuando el médico tratante desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.

Un ejemplo de kit es el denominado blíster. Los blísteres son conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas de dosis unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares). En general, los blísteres consisten en una película de material relativamente rígido cubierto con una lámina, preferentemente, de un material plástico transparente. Durante el proceso de envasado se forman cavidades en la lámina de plástico. Las cavidades tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o las cápsulas que se envasarán. Luego, los comprimidos o las cápsulas se colocan en las cavidades, y la película de material relativamente rígido se sella contra la lámina de plástico sobre la cara de la lámina opuesta a la dirección en la que se formaron las cavidades. En consecuencia, los comprimidos o las cápsulas quedan sellados en las cavidades entre la lámina de plástico y la película. Preferentemente, la resistencia de la película es tal que los comprimidos o las cápsulas se pueden retirar manualmente del blíster presionando la cavidad; de esta manera, se forma una abertura en la película, en el lugar de la cavidad. El comprimido o la cápsula luego se pueden retirar a través de esa abertura.

Puede ser conveniente proporcionar una ayuda memoria en el kit, por ejemplo, en forma de números al lado de los comprimidos o las cápsulas, en donde los números corresponden a los días del régimen en los que se especifica que deben ingerirse los comprimidos o las cápsulas. Otro ejemplo de una ayuda memoria es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, "Primera semana, lunes, martes, etc... Segunda semana, lunes, martes..." etc. Otras variaciones de la ayuda memoria serán evidentes. Una "dosis diaria" puede ser un único comprimido o cápsula o varias píldoras o cápsulas administradas en un determinado día. Asimismo, una dosis diaria del compuesto de la Fórmula I puede consistir en un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varios comprimidos o cápsulas, y viceversa. La ayuda memoria debe reflejar esto.

En otra forma de realización específica de la invención, se proporciona un dosificador diseñado para suministrar las dosis diarias de a una por vez, en el orden en que deben usarse. Preferentemente, el dosificador está equipado con una ayuda memoria para facilitar adicionalmente el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de esa ayuda memoria es un contador mecánico que indica la cantidad de dosis diarias que se administraron. Otro ejemplo de ayuda memoria es un microchip de memoria a pilas acoplado a una pantalla de cristal líquido, o una señal recordatoria audible que, por

ejemplo, lee en voz alta la fecha en que se tomó la última dosis y/o le recuerde al sujeto cuándo debe tomar la siguiente dosis.

Además, debido a que un aspecto de la presente invención se refiere al tratamiento de las enfermedades/afecciones descritas en la presente con una combinación de ingredientes activos que se pueden administrar de manera conjunta, la invención también se refiere a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en una sola forma de dosificación, tal como un solo comprimido o cápsula, un comprimido o una cápsula de dos capas o de múltiples capas, o mediante el uso de componentes o compartimentos segregados dentro de un comprimido o una cápsula.

El ingrediente activo se puede suministrar como una solución en un vehículo acuoso o no acuoso, con o sin solventes, cosolventes, excipientes o agentes formadores de complejos adicionales seleccionados de diluyentes, excipientes, vehículos o portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Una formulación intravenosa de ejemplo se prepara de la siguiente manera:

Formulación: Solución intravenosa

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo disuelto en 5 % de inyección de dextrosa, USP	150 mg
5 % de inyección de dextrosa, USP	1,0 ml

La solución de los ingredientes anteriores se administra por vía intravenosa a un paciente a una velocidad de alrededor de 1 ml por minuto.

El ingrediente activo se puede formular como una dispersión sólida o como un sistema de suministro de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) con excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

El ingrediente activo se puede formular como un comprimido o una cápsula de liberación inmediata o de liberación modificada. Alternativamente, el ingrediente activo se puede suministrar como el ingrediente activo solo dentro de una cubierta de la cápsula, sin excipientes adicionales.

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES GENERALES

Todos los productos químicos, reactivos y solventes se adquirieron de fuentes comerciales cuando estuvieron disponibles y se usaron sin purificación adicional. La espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protones (1H RMN) se registró con espectrómetros Varian a 400 y 500 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón campo abajo (downfield) con respecto al tetrametilsilano. Las

formas de los picos se indican de la siguiente manera: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br s, singulete amplio. La espectrometría de masa (MS) se realizó mediante fuentes de ionización química a presión atmosférica (APCI) o ionización por dispersión de electrones (ES). La masa observada (masa obs.) que se indica en las Tablas corresponde a la masa exacta de la molécula de origen más uno, a menos que se indique lo contrario. La cromatografía en gel de sílice fue realizada principalmente mediante sistemas Biotage o ISCO a presión media con columnas preenvasadas por distintos proveedores comerciales, que incluyen Biotage e ISCO. Los microanálisis fueron realizados por Quantitative Technologies Inc. y estuvieron dentro del 0,4 % de los valores calculados. Los términos “concentrado” y “evaporado” se refieren a la eliminación de solvente a presión reducida en un evaporador giratorio con un baño a una temperatura menor a 60 °C. Las abreviaturas “min” y “h” significan “minutos” y “horas”, respectivamente.

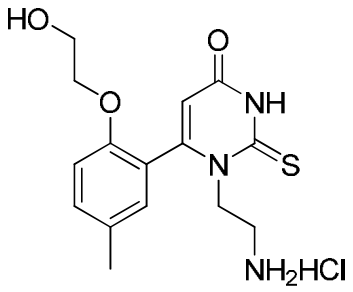
Difracción de rayos X en polvo

El análisis mediante difracción de rayos X en polvo se realizó usando un difractómetro Bruker AXS D4 Endeavor equipado con una fuente de radiación Cu. La rendija de divergencia se fijó a 0,6 mm mientras que el sistema secundario usó rendijas variables. La radiación difractaria se detectó mediante un detector de ojos PSD-Lynx. El voltaje y el amperaje del tubo de rayos X se fijaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Los datos se recolectaron en el goniómetro zeta-2zeta con una longitud de onda de Cu $K\alpha_1$ =1,54056 Å de 3,0 a 40,0 grados 2-zeta con un tamaño de paso de 0,020 grados y un tiempo de paso de 0,3 segundos. Las muestras se prepararon colocándolas en un portamuestras de bajo fondo de silicona y se rotaron durante la recolección. Los datos se recolectaron usando el *software* Bruker DIFFRAC Plus, y el análisis se realizó mediante el software EVA diffract plus.

El archivo de datos PXRD no se procesó antes de la búsqueda de picos. Usando el algoritmo de búsqueda de picos en el *software* EVA, se seleccionaron picos con un valor umbral de 1, y se usó un valor de amplitud de 0,3 para realizar asignaciones de picos preliminares. El resultado de las asignaciones automatizadas se verificó visualmente para asegurar la validez y los ajustes realizados manualmente, de ser necesario. Los picos con intensidad relativa de ≥ 3 % se resumen en la Tabla 2. No se seleccionaron los picos que no se resolvieron o que coincidían con el ruido. Un error típico asociado a la posición de los picos de PXRD indicado en USP y JP es hasta +/- 0,2° 2-zeta.

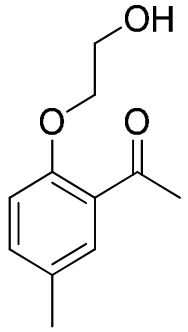
Ejemplo 1

Clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-6-(2-(2-hidroxietoxi)-5-metilfenil)-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona



Preparación 1

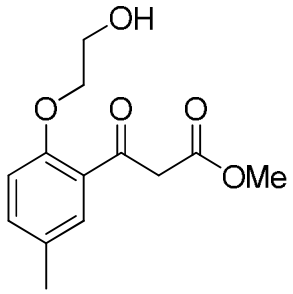
1-(2-(2-hidroxietoxi)-5-metilfenil)etanona



Un reactor encamisado se cargó con 1-(2-hidroxi-5-metilfenil)etanona (30,0 g, 0,200 mol, 1,0 eq.) y sulfóxido de dimetilo (DMSO, 210 ml), y la mezcla resultante se agitó a 20 ºC. Se agregó carbonato de cesio (200 g, 0,608 mol, 3 eq.) y luego 2-cloroetanol (27,0 ml, 0,40 mol, 2 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 80 ºC hasta que se completó la reacción. La mezcla resultante luego se enfrió hasta 15 ºC antes de agregar agua (500 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (500 ml y luego 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml) y luego se trataron con Darco G-60 (10 g) durante 1 hora a temperatura ambiente, antes de que se filtraran a través de Celite y se concentraran para obtener el producto deseado, 1-[2-(2-hidroxietoxi)-5-metil-fenil]etanona (34,35 g, 89 %) como un aceite naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53-7.48 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 6.91-6.85 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 2H), 4.02-3.94 (m, 2H), 2.83 (b, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 200.11, 159.91, 134.18, 130.64, 130.44, 128.26, 113.67, 70.69, 61.23, 31.27, 20.30.

Preparación 2

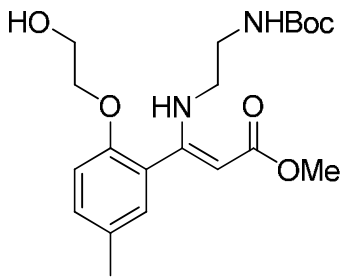
3-(2-(2-hidroxietoxi)-5-metilfenil)-3-oxopropanoato de metilo



Un reactor encamisado se cargó con ter-butóxido de potasio (48,9 g, 0,427 mol) y tetrahidrofurano (170 ml) y la mezcla resultante se agitó a 20 °C mientras se agregó carbonato de dimetilo (47,1 g, 0,523 mol, 3,0 eq.), lo que dio como resultado una leve exotermia con la formación de una suspensión blanca. A esta mezcla se agregó una solución de 1-[2-(2-hidroxietoxi)-5-metil-fenil]etanona (33,84 g, 0,174 mol) en tetrahidrofurano (170 ml), y la mezcla resultante se calentó hasta 30 °C. Luego de 3 h, la mezcla de reacción se trató con una solución de ácido acético (57,5 ml, 1,00 mol) en agua (338 ml). Luego de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (340 ml), y la fase orgánica se trató con Darco (2,0 g) durante 1h a temperatura ambiente, después la mezcla se filtró a través de Celite, se concentró, se disolvió en alcohol de isopropilo (160 ml), y luego se concentró para obtener un aceite rojo. Después, este producto crudo se absorbió en alcohol de isopropilo (65 ml), se enfrió a 0 °C y luego se agregó agua (120 ml) lentamente durante 15 min. Luego de agitar durante 1h a 0-5 °C, se volvió a agregar agua (240 ml) durante 30 min, y la mezcla se agitó durante 30 min, luego el sólido resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (200 ml) y se secó para obtener 3-(2-(2-hidroxietoxi)-5-metilfenil)-3-oxopropanoato de metilo (37,2 g, 85 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69-7.65 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 6.89-6.83 (m, 1H), 4.16-4.11 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.53-3.40 (b, 1H), 2.30 (s, 3H). ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 192.39, 169.63, 156.40, 135.46, 131.31, 130.46, 125.75, 112.39, 70.73, 60.85, 52.55, 50.26, 20.15 ppm. *m/z* (EI+) para $C_{13}H_{16}O_5$ 253.1 $(M+H)^+$.

Preparación 3

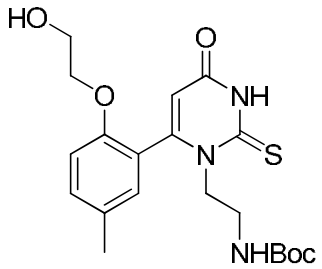
(Z)-metil 3-(2-(ter-butoxicarbonilamino)etilamino)-3-(2-(2-hidroxietoxi)-5-metilfenil)acrilato



A un reactor encamisado, se agregaron alcohol de isopropilo (250 ml), 3-(2-(2-hidroxietoxi)-5-metilfenil)-3-oxopropanoato de metilo (36,0 g, 0,143 mol), 2-aminoetilcarbamato de ter-butilo(35,0 g, 0,218 mol) y ácido acético (12,3 ml, 0,215 mol), y la mezcla se calentó a 84 °C. Luego de 8 h, la reacción se enfrió hasta 15 °C y se agregó agua (830 ml) lentamente hasta que la solución se tornó turbia, luego se pausó la adición para permitir que se formaran los sólidos durante 15 minutos antes de completar lentamente la adición de agua. La suspensión resultante se agitó a 15 °C durante 3 h, luego se filtró, y la torta de filtro se lavó con agua (290 ml). Los sólidos se secaron en un horno de vacío a 50 °C durante 16 h para obtener (Z)-metil 3-(2-(ter-butoxicarbonilamino)etilamino)-3-(2-(2-hidroxietoxi)-5-metilfenil)acrilato (51,96 g, 92 %). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.69-8.52 (m, 1H), 7.18 (dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01-6.91 (m, 2H), 6.83 and 6.45 (b, integración total = 1H), 4.79 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.99 (b, 2H), 3.67 (q, J=5.3Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.17-2.80 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.36 (s, 9H). ^{13}C-NMR (101 MHz, d_6-DMSO) δ 169.48, 162.05, 155.61, 152.99, 130.92, 129.80, 129.34, 124.32, 112.21, 82.80, 77.66, 69.84, 59.46, 49.58, 43.20, 40.53, 28.17, 19.91. *m/z* (EI+) para $C_{20}H_{30}N_2O_6$ 395.3 $(M+H)^+$.

<u>Preparación 4</u>

<u>2-(6-(2-(2-hidroxietoxi)-5-metilfenil)-4-oxo-2-tioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)etilcarbamato de ter-butilo</u>

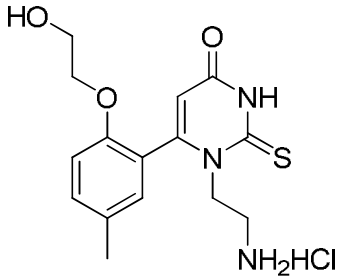


Un reactor encamisado se cargó con acetato de butilo (70 ml), (Z)-metil 3-(2-(ter-butoxicarbonilamino)etilamino)-3-(2-(2-hidroxietoxi)-5-metilfenil)acrilato (10,00 g, 25,35 mol) e isotiocianatotrimetilsilana (10,0 ml, 70,98 mol). La solución resultante se calentó

hasta 80 °C y se agitó durante 8 horas antes de que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente. Luego de 12 horas, se agregó heptano (100 ml) gradualmente a la mezcla de reacción durante un período de 10 minutos. La suspensión resultante se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 3 horas antes de enfriarse hasta 20 ºC. Luego de 3 horas, los sólidos se aislaron mediante filtración, se lavaron con una solución 1:1 de heptano/acetato de etilo (50 ml), y se dejaron secar durante la noche. Los sólidos resultantes (9,7 g) se mezclaron con acetato de butilo (60 ml) y la mezcla se agitó a 40 ºC durante 3 horas, luego se enfrió hasta 25 °C durante 30 minutos y se agitó durante 3 horas. Los sólidos resultantes se recolectaron mediante filtración, se lavaron con acetato de butilo (20 ml) y se secaron en un horno de vacío a 35 °C durante 24 horas para obtener 2-(6-(2-(2-hidroxietoxi)-5-metilfenil)-4-oxo-2-tioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)etilcarbamato de ter-butilo (7,75 g, 72,5 %). ^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.52 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.51 (t, J=5.9Hz, 1H), 5.62 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.56 (t, J=5.1Hz, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). ^{13}C-NMR (101 MHz, d6-DMSO) δ 177.53, 159.93, 155.77, 154.89, 152.96, 132.54, 131.00, 130.08, 122.89, 112.76, 109.22, 78.10, 70.44, 59.92, 50.94, 37.75, 28.69, 20.59. *m/z* (EI+) para $C_{20}H_{27}N_3O_5S$ 422.3 $(M+H)^+$.

<u>Preparación 5</u>

<u>Clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-6-(2-(2-hidroxietoxi)-5-metilfenil)-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona</u>



Un matraz de fondo redondo seco de 1 l se cargó con etanol (515 ml) y se enfrió hasta 0 °C antes de agregar cloruro de acetilo (160 ml, 2,25 mol) a través de un embudo de adición con agitación durante 20 minutos. La solución resultante se calentó a 50 °C durante 30 minutos y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Otro matraz de fondo redondo de 4 l equipado con un agitador mecánico se cargó con 2-(6-(2-(2-hidroxietoxi)-5-metilfenil)-4-oxo-2-tioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)etilcarbamato de ter-butilo (95,0 g, 0,23 mol) y etanol (515 ml) para obtener una suspensión blanca. La

solución de HCl previamente preparada en el matraz de fondo redondo de 1 l se agregó gradualmente con agitación a la suspensión en el matraz de fondo redondo de 4 l. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, luego se calentó hasta 50 °C. Luego de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se enfrió gradualmente hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 3 h, se agregó acetato de etilo (550 ml) a la mezcla de reacción. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de que se recolectaran los sólidos mediante filtración, se lavaron con una mezcla 1:1 de acetato de etilo/heptano (2,5 l). Los sólidos aislados se secaron en un horno de vacío a 50 °C durante 20 h para obtener clorhidrato de (1-(2-aminoetil)-6-(2-(2-hidroxietoxi)-5-metilfenil)-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona (78,78 g, 98 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.82 (br. s., 1H), 7.95 (br. s., 3H), 7.32 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.88 (t, J=5.0 Hz, 1H), 4.52 (br. s., 1H), 4.06 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.98-4.04 (m, 1H), 3.64 (d, J=4.7 Hz, 2H), 2.93-3.01 (m, 1H), 2.86-2.93 (m, 1H), 2.28 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 177.2, 159.3, 153.9, 152.7, 132.4, 130.1, 129.8, 121.6, 112.9, 109.3, 70.1, 59.3, 47.0, 35.9, 20.0; *m/z* (EI+) para $C_{15}H_{19}N_3O_3S$ 322.1 $(M+H)^+$.

El patrón de difracción de rayos X PXRD para el producto cristalino resultante se proporciona en la Figura 1.

La Tabla 2 a continuación proporciona una lista de picos PXRD* para el mismo producto cristalino resultante.

Tabla 2: lista de picos PXRD* para el material cristalino

Ángulo 2Θ (°)	Intensidad relativa (%)
8,1	11
9,4	10
10,4	51
11,8	8
15,8	5
16,1	4
16,5	3
17,0	7
18,2	48
18,9	6
21,0	18
21,2	28
21,4	100
22,3	51
22,5	54
22,8	22
22,9	34
23,6	9

Ángulo 2Θ (°)	Intensidad relativa (%)
23,8	18
24,1	39
24,7	21
25,8	53
26,3	10
27,2	5
27,5	7
27,8	4
28,1	20
28,3	4
28,6	11
29,1	3
29,7	38
30,1	3
30,8	9
31,2	19
31,9	11
32,0	11
32,4	7
32,6	7
34,1	4
34,5	5
34,9	10
35,8	11
36,3	12
36,8	7
37,8	8
38,5	15
39,1	17

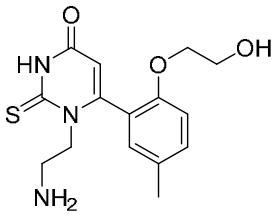
* Nota: Las posiciones de los picos característicos se seleccionaron en función de la observación visual de la forma e intensidad de los picos.

Todas las publicaciones, incluso, por ejemplo, patentes concedidas, publicaciones de patentes y artículos periodísticos, que se citan en la presente solicitud se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

Si bien la invención se describió anteriormente con referencia a las formas de realización descritas, las personas del oficio de nivel medio comprenderán que los experimentos específicos detallados son solo ilustrativos de la invención. Deberá tenerse en cuenta que son posibles diversas modificaciones sin que esto signifique apartarse del espíritu de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I



Fórmula I

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

2. La sal de clorhidrato del compuesto de la Fórmula I.

3. El compuesto 1-(2-aminoetil)-6-(2-(2-hidroxietoxi)-5-metilfenil)-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona

4. Un método para tratar afecciones cardiovasculares que comprende administrar a un mamífero que necesita el tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto.

5. Un método de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la afección cardiovascular es insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía periférica, hipertensión pulmonar o vasculitis.

6. Un método de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el mamífero tiene angina inestable, una arteriopatía coronaria, apoplejía, fibrilación auricular o experimentó un infarto de miocardio.

7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y un portador, un vehículo o un diluyente aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

8. Una composición farmacéutica combinada, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende:

un primer compuesto, en donde ese primer compuesto es un compuesto de acuerdo con las reivindicación 1, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de ese compuesto;

un segundo compuesto, en donde este segundo compuesto es un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de neprilisina, un agente antiinflamatorio no esteroide, un inhibidor del Factor Xa o warfarina; y

un portador, vehículo o diluyente farmacéutico.

RESUMEN

Inhibidor de mieloperoxidasa, composiciones farmacéuticas que contienen el inhibidor, y el uso del inhibidor para tratar, por ejemplo, afecciones cardiovasculares.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB2016/052279	21.04.2016	05.05.2015

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D239/56 A61K31/505 A61P9/00

Applicant
PFIZER INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Helps, Ian Telephone No. +49 89 2399-0

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed.

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-8
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-8
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-8
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

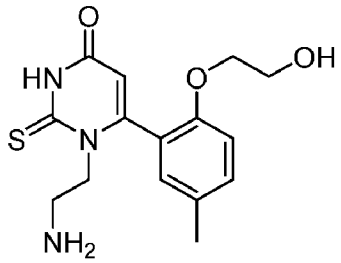
Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Reference is made to the following document:

D1 WO 2013/068875 A1 (PFIZER INC.) 16 May 2013 (2013-05-16) cited in the application

2 Claim 1 of the present application discloses:

"A compound of the Formula I



Formula I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof."

Claims 4 to 6 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. consequently, no opinion on the industrial applicability of these claims can be given by this Authority.

D1 is regarded as being the prior art closest to the subject-matter of claim 1, and discloses myeloperoxidase (MPO) inhibitors based on 2-thiopyrimidin-4-ones substituted at the 6-position by aryl or heteroaryl. Example 427 of this document discloses 1-(2-aminoethyl)-6-[5-chloro-2-(2-hydroxyethoxy)-phenyl]]2-thioxo2,3-dihydro-pyrimidin-4(1H)-one.

The subject-matter of claim 1 therefore differs from this known compound in that the phenyl is substituted at the 5-position by methyl instead of chlorine, and is therefore new (Article 33(2) PCT).

Claims 2 and 3 drawn to preferred embodiments of claim 1, as well a claims 4 to 6 drawn to methods of treatment using compounds of claim 1, claims 7 and 8 drawn to pharmaceutical compositions comprising compounds of claim 1 are novel by consequence.

Claims 1 to 8 therefore meet the Novelty requirements of Article 33(2) PCT.

The problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of an improved MPO inhibitor.

The solution to this problem proposed in claim 1 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:

Although the compound of claim 1 is structurally close to example 427 of D1, the description contains experimental data which show that the compound of claim 1 has improved MPO inhibiting activity compared to example 427 and other compounds of D1. Moreover, the compound of claim 1 has improved cardiovascular safety (see pages 22-24 and Table 1). Inventive step (Article 33(3) PCT) can therefore be recognised.

3 Claims 2-3 are dependent on one or more independent claims whose subject-matter is considered as being new and inventive, as discussed above, and as such said dependent claims also meet the requirements of the PCT with respect to novelty and inventive step. Claims 4 to 6 drawn to methods of treatment using compounds of claim 1, as well as claims 7 and 8 drawn to pharmaceutical compositions containing compounds of claim 1 are also inventive by consequence.

4 For the assessment of claims 4 to 6 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist within the PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
10 November 2016 (10.11.2016)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2016/178113 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 239/56 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2016/052279

(22) International Filing Date:
21 April 2016 (21.04.2016)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
62/157,067 5 May 2015 (05.05.2015) US

(71) Applicant: **PFIZER INC.** [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, New York 10017 (US).

(72) Inventor: **RUGGERI, Roger**; 53 Twin Lakes Drive, Waterford, Connecticut 06385 (US).

(74) Agent: **WALDRON, Roy F.**; Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, MS 235/9/S20, New York, NY 10017 (US).

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

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))*

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(54) Title: 2-THIOPYRIMIDINONES

(57) Abstract: Myeloperoxidase inhibitor, pharmaceutical compositions containing the inhibitor and the use of the inhibitor to treat, for example, cardiovascular conditions.

WO 2016/178113 A1