

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2005.12.05	(73) Titular(es): ASTRAZENECA AB S-151 85 SÖDERTÄLJE SE
(30) Prioridade(s): 2004.12.06 SE 0402972 2005.05.13 SE 0501093	
(43) Data de publicação do pedido: 2007.08.29	(72) Inventor(es): ANDERS BÖGEVIG YVONNE LO-ALFREDSSON DONALD PIVONKA ANNA-KARIN TIDÉN SE SE US SE
(45) Data e BPI da concessão: 2012.08.08 194/2012	(74) Mandatário: ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **NOVOS DERIVADOS DE PIRROLO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ONA E SUA UTILIZAÇÃO EM TERAPIA**

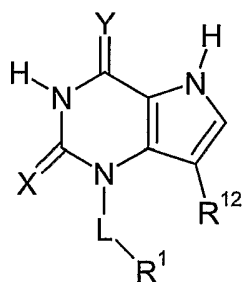
(57) Resumo:

SÃO DIVULGADOS NOVOS COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) EM QUE R1, R12, L, X E Y SÃO COMO DEFINIDOS NA DESCRIÇÃO, E OS SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS; EM CONJUNTO COM PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÕES CONTENDO-OS E SUA UTILIZAÇÃO EM TERAPIA. OS COMPOSTOS SÃO INIBIDORES DA ENZIMA MPO E SÃO, DESSE MODO, PARTICULARMENTE ÚTEIS NO TRATAMENTO OU PROFILAXIA DE DISTÚRBIOS NEUROINFLAMATÓRIOS, DISTÚRBIOS CARDIOVASCULARES E DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS.

RESUMO

"NOVOS DERIVADOS DE PIRROLO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ONA E SUA UTILIZAÇÃO EM TERAPIA"

São divulgados novos compostos de fórmula (I) em que R^1 , R^{12} , L, X e Y são como definidos na descrição, e os seus sais farmacologicamente aceitáveis; em conjunto com processos para a sua preparação, composições contendo-os e sua utilização em terapia. Os compostos são inibidores da enzima MPO e são, desse modo, particularmente úteis no tratamento ou profilaxia de distúrbios neuroinflamatórios, distúrbios cardiovasculares e distúrbios respiratórios.



(I)

DESCRIÇÃO

"NOVOS DERIVADOS DE PIRROLO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-ONA E SUA UTILIZAÇÃO EM TERAPIA"

Campo da invenção

A presente invenção refere-se a novos derivados de pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona, a processos para a sua preparação, a composições contendo-os e à sua utilização em terapia.

Antecedentes da invenção

A mieloperoxidase (MPO) é uma enzima contendo heme encontrada predominantemente em leucócitos polimorfonucleares (PMN). A MPO é um membro de uma família de diferentes proteínas de peroxidases de mamífero que inclui também a peroxidase eosinófila, peroxidase tiroideia, peroxidase salivar, lactoperoxidase, sintase de prostaglandina H e outras. A enzima madura é um dímero de duas metades idênticas. Cada meia molécula contém um heme ligado covalentemente que exhibe propriedades espectrais invulgares responsáveis pela cor verde característica da MPO. A dissociação da ponte dissulfureto que liga as duas metades da MPO produz a hemi-enzima que exhibe propriedades espectrais e catalíticas indistinguíveis daquelas da enzima intacta. A enzima utiliza peróxido de hidrogénio para oxidar o cloreto a ácido hipocloroso. Outros halogenetos e

pseudo-halogenetos (como o tiocianato) também são substratos fisiológicos para a MPO.

Os PMN são de particular importância para combater infecções. Estas células contêm MPO, com acção microbicida bem documentada. Os PMN actuam não especificamente por fagocitose para engolir microrganismos, incorporá-los em vacúolos, designados fagossomas, os quais se fundem com grânulos contendo mieloperoxidase para formar fagolisossomas. Nos fagolisossomas a actividade enzimática da mieloperoxidase leva à formação de ácido hipocloroso, um composto bactericida potente. O ácido hipocloroso é oxidante por si só e reage muito avidamente com tióis e tioéteres, mas também converte aminas em cloraminas, e clora aminoácidos aromáticos. Os macrófagos são células fagocitárias grandes as quais, como os PMN, são capazes de realizar a fagocitose de microrganismos. Os macrófagos podem produzir peróxido de hidrogénio e, após activação, também produzem mieloperoxidase. A MPO e o peróxido de hidrogénio também podem ser libertados para o exterior das células, onde a reacção com cloreto pode induzir danos no tecido adjacente.

A ligação da actividade de mieloperoxidase a doença tem sido implicada em doenças neurológicas com uma resposta neuroinflamatória incluindo esclerose múltipla, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e acidente vascular cerebral, bem como outras doenças ou estados inflamatórios como asma, doença pulmonar obstrutiva crónica, fibrose cística, aterosclerose, doença inflamatória do intestino, dano glomerular renal e artrite reumatóide. Foi também sugerido que o cancro do pulmão está associado a níveis elevados de MPO.

Esclerose múltipla (MS)

As células positivas para MPO estão extremamente presentes na circulação e em tecido inflamado. Mais especificamente, foi comprovada a existência de macrófagos e micróglia contendo MPO no SNC durante a doença; esclerose múltipla (Nagra RM, *et al.* Journal of Neuroimmunology 1997; 78(1-2):97-107), doença de Parkinson (Choi D-K. *et al.* J. Neurosci. 2005; 25(28):6594-600) e doença de Alzheimer (Green PS. *et al.* Journal of Neurochemistry. 2004; 90(3):724-33). Supõe-se que alguns aspectos de uma inflamação crónica em curso resultam numa destruição avassaladora, em que agentes das reacções da MPO têm um papel importante.

A enzima é libertada extracelularmente, bem como em fagolisossomas nos neutrófilos (Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. Blood 1998; 92(9):3007-17). Um pré-requisito para a actividade da MPO é a presença de peróxido de hidrogénio, produzido pela NADPH-oxidase e uma dismutação de superóxido subsequente. A enzima oxidada é capaz de utilizar uma pletora de substratos diferentes, dos quais o cloreto é o mais reconhecido. A partir desta reacção é formado o oxidante não radicalar forte - ácido hipocloroso (HOCl). O HOCl oxida muito eficientemente aminoácidos contendo enxofre como a cisteína e metionina (Peskin AV, Winterbourn CC. Free Radical Biology and Medicine 2001; 30(5):572-9). Este também forma cloraminas com grupos amino, em proteínas e outras biomoléculas (Peskin AV. *et al.* Free Radical Biology and Medicine 2004; 37(10):1622-30). Ele clora fenóis (como a tirosina) (Hazen SL. *et al.* Mass Free Radical Biology and Medicine 1997; 23(6):909-16) e ligações insaturadas em lípidos (Albert CJ. *et al.* J. Biol. Chem. 2001; 276(26):23733-41), oxida centros de ferro (Rosen H, Klebanoff SJ. Journal of

Biological Chemistry 1982; 257(22):13731-354) e reticula proteínas (Fu X, Mueller DM, Heinecke JW. Biochemistry 2002; 41(4):1293-301).

As cascatas proteolíticas participam na infiltração de células através de BBB, bem como na destruição de BBB, mielina e células nervosas (Cuzner ML, Opdenakker G. Journal of Neuroimmunology 1999; 94(1-2):1-14; Yong VW. *et al.* Nature Reviews Neuroscience 2001; 2(7):502-11.). A activação de metaloproteinases da matriz (MMP) pode ser conseguida através da acção de proteases a montante numa cascata, bem como através da oxidação de uma ponte dissulfureto Fu X. *et al.* J. Biol. Chem. 2001; 276(44):41279-87; Gu Z. *et al.* Science 2002; 297(5584):1186-90). Esta oxidação pode ser uma nitrosilação ou oxidação mediada por HOCl. Ambas as reacções podem ser uma consequência da actividade da MPO. Vários relatórios sugeriram um papel para as MMP, em geral, e para a MMP-9, em particular, como influenciando a infiltração de células bem como o dano tecidual (dissociação de BBB e desmielinização), na MS e EAE (para uma revisão ver Yong VW. *et al.*, *supra*). A importância destes tipos de mecanismos específicos na MS vem de estudos onde foi identificada uma actividade aumentada e presença de proteases em tecido cerebral e CSF de MS. Dados de suporte também foram produzidos fazendo estudos de EAE com ratinhos com deficiência em algumas das proteases implicadas na participação da patologia da MS, ou utilizando abordagens farmacológicas.

Supõe-se que a desmielinização é dependente de células T citotóxicas e produtos tóxicos produzidos por fagócitos activados (Lassmann H. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74(6):695-7). A perda axonal é assim influenciada por proteases e oxigénio reactivo e intermediários de azoto. Quando a MPO está

presente, esta terá, obviamente, a capacidade de activar proteases (directamente, bem como através de desinibição influenciando inibidores de protease) e produzir espécies reactivas.

Doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD)

A doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD) é um estado patológico caracterizado por limitação de fluxo de ar que não é completamente reversível. A limitação de fluxo de ar é geralmente progressiva e associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões a partículas ou gases nocivos. A COPD é um problema de saúde pública importante. É a quarta principal causa de morbilidade e mortalidade crónicas nos Estados Unidos e prevê-se que se venha a classificar em quinto lugar em 2020 como uma doença de peso mundial. No Reino Unido, a prevalência da COPD é 1,7% nos homens e 1,4% nos mulheres. A COPD abrange uma gama de gravidade desde suave até muito grave, aumentando o custo de tratamento rapidamente à medida que a gravidade aumenta.

Os níveis de MPO na expectoração e BAL são muito maiores em doentes com COPD do que em controlos não fumadores normais (Keatings V.M., Barnes P.J. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:449-453; Pesci, A. *et al.* *Eur Respir J* 1998; 12:380-386). Os níveis de MPO são aumentados ainda mais durante exacerbações da doença (Fiorini G. *et al.* *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2000; 54:274-278; Crooks S.W. *et al.* *European Respiratory Journal*. 15(2):274-80, 2000). É provável que o papel da MPO seja mais importante em exacerbações de COPD (Sharon S.D. *et al.* *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:349-355).

Além da capacidade destrutiva da MPO, existe uma ligação clínica forte com a doença vascular (Baldus S. *et al.* Circulation 2003; 108:1440-5). Os polimorfismos disfuncionais da MPO estão associados a uma diminuição do risco de mortalidade por doença coronária (Nikpoor B. *et al.* Am Heart J 2001; 142:336) e doentes com níveis séricos altos de MPO têm um maior risco de síndrome coronária aguda. Os efeitos da MPO na doença vascular podem alargar-se à COPD, uma vez que existe forte evidência que a vasculatura pulmonar é um dos sítios mais precoces de envolvimento no pulmão do fumador. Foram descritas alterações marcantes na íntima das artérias pulmonares que mostram uma relação de dose com o tabagismo (Hale K.A., Niewoehner D.E., Cosio M.G. Am Rev Resp Dis 1980; 122:273-8). A função fisiológica da MPO está associada à defesa inata do hospedeiro. No entanto, este papel não é crítico já que a maioria dos casos de doentes com deficiência de MPO tem sintomas relativamente benignos (Parry M.F. *et al.* Ann Int Med. 1981; 95:293-301, Yang, K.D., Hill, H.R. Pediatr Infect Dis J. 2001; 20: 889-900). Em resumo, existe evidência considerável que níveis elevados de MPO na COPD pode contribuir para a doença através de vários mecanismos. Por conseguinte, esperar-se-ia que um inibidor selectivo de MPO aliviasses os aspectos inflamatórios agudos e crónicos da COPD e pudesse reduzir o desenvolvimento de enfisema.

Aterosclerose

Um inibidor de MPO deveria reduzir a carga aterosclerótica e/ou a vulnerabilidade de lesões ateroscleróticas existentes e, desse modo, diminuir o risco de enfarte agudo do miocárdio, angina instável ou acidente vascular cerebral. Várias linhas de

dados apoiam um papel para a MPO na aterosclerose. A MPO é expressa nas regiões rígidas e núcleo necrótico de lesões ateroscleróticas humanas e a enzima activa foi isolada a partir de amostras de autópsia de lesões humanas (Daugherty, A. *et al.* (1994) *J Clin Invest* 94(1): 437-44). Foi demonstrado que existe um maior número de macrófagos que expressam MPO em lesões humanas erodidas e rompidas, em comparação com faixas adiposas, sugerindo um papel particular para a MPO nas síndromes coronárias agudas (Sugiyama, S. *et al.* (2001) *Am J Pathol* 158(3): 879-91). Doentes com doença coronária estabelecida têm níveis mais elevados de MPO no plasma e leucócitos do que controlos saudáveis (Zhang, R. *et al.* (2001) *Jama* 286(17): 2136-42). Além do mais, em dois grandes estudos prospectivos, os níveis de MPO no plasma previram o risco de eventos coronários ou de revascularização futura (Baldus, S. *et al.* (2003) *Circulation* 108(12): 1440-5; Brennan, M. *et al.* (2003) *N Engl J Med* 349(17): 1595-604). A deficiência total de MPO em humanos tem uma prevalência de 1 em 2000-4000 indivíduos. Estes indivíduos surgem principalmente saudáveis, mas foram descritos alguns casos de infecção grave por *Candida*. Curiosamente, os humanos com deficiência de MPO são menos afectados por doença cardiovascular do que os controlos com níveis normais de MPO (Kutter, D. *et al.* (2000) *Acta Haematol* 104(1)). Um polimorfismo no promotor de MPO afecta a expressão, originando indivíduos com níveis elevados e baixos de expressão de MPO. Em três estudos diferentes, o genotipo de expressão elevada foi associado a um maior risco de doença cardiovascular (Nikpoor, B. *et al.* (2001) *Am Heart J* 142(2): 336-9; Makela, R., P. J. Karhunen, *et al.* (2003) *Lab Invest* 83(7): 919-25; Asselbergs, F. W., *et al.* (2004) *Am J Med* 116(6): 429-30). Dados acumulados durante os últimos dez anos indicam que as acções pró-aterogénicas da MPO incluem oxidação de lipoproteínas, indução da disfunção

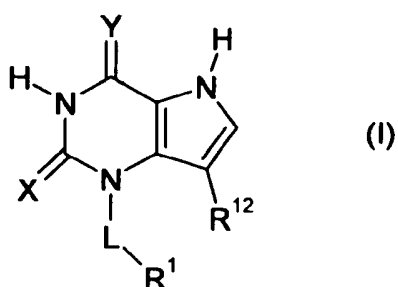
endotelial através do consumo de óxido nítrico e desestabilização de lesões ateroscleróticas por activação de proteases (Nicholls, S. J. e S. L. Hazen (2005) *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25(6): 1102-11). Recentemente, vários estudos focaram-se nas modificações de nitro- e clorotirosina de lipoproteínas LDL e HDL. Uma vez que as modificações de clorotirosina *in vivo* só podem ser produzidas pelo ácido hipocloroso produzido pela MPO, estas modificações são vistas como marcadores específicos de actividade da MPO (Hazen, S. L. e J. W. Heinecke (1997) *J Clin Invest* 99(9): 2075-81). As partículas de LDL expostas a MPO *in vitro* ficam agregadas, levando a uma captação facilitada através dos receptores de depuração de macrófagos e formação de células vacuolizadas (Hazell, L. J. e R. Stocker (1993) *Biochem J* 290 (Pt 1): 165-72). A modificação de clorotirosina de apoA1, a apolipoproteína principal do colesterol HDL, resulta em função aceitadora de colesterol impedida (Bergt, C., S. et al. (2004) *Proc Natl Acad Sci U S A*; Zheng, L. et al. (2004) *J Clin Invest* 114(4): 529-41). Estudos sistemáticos destes mecanismos mostraram que a MPO liga-se e viaja com a apoA1 no plasma. Além do mais, a MPO visa especificamente aqueles resíduos de tirosina da apoA1 que interagem fisicamente com o transportador de cassete ABCA1 de macrófagos durante o efluxo de colesterol a partir do macrófago (Bergt, C. et al. (2004) *J Biol Chem* 279(9): 7856-66; Shao, B. et al. (2005) *J Biol Chem* 280(7): 5983-93; Zheng et al. (2005) *J Biol Chem* 280(1): 38-47). Assim, a MPO parece ter um papel duplo agravante em lesões ateroscleróticas, *i. e.* aumenta a acumulação de lípido através da agregação de partículas de LDL e diminui o transporte inverso de colesterol através do ataque à proteína de HDL apoA1.

O documento WO2003/089430 divulga novos compostos de tioxantina e os seus sais farmacologicamente aceitáveis que são inibidores de MPO e, por conseguinte, podem ser úteis no tratamento ou profilaxia de distúrbios, tais como MS, aterosclerose, COPD e distúrbios neuroinflamatórios. O documento WO2003/089430 divulga também a utilização de compostos de tioxantina e os seus sais farmacologicamente aceitáveis no fabrico de medicamentos, para o tratamento ou profilaxia de doenças ou condições nas quais é benéfica a inibição da enzima MPO.

A presente invenção divulga novos derivados de pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona que, surpreendentemente, exibem propriedades úteis como inibidores da enzima MPO. Estes compostos também podem mostrar selectividade contra enzimas relacionadas, e. g., lactoperoxidase (LPO) e peroxidase tiroideia (TPO).

Divulgação da invenção

A presente invenção proporciona compostos de fórmula (I)



em que:

X representa S, e Y representa O;

L representa alquilenos de C1 a 7, incorporando opcionalmente o referido alquilenos um heteroátomo seleccionado de O, S(O)_n e NR⁶, incorporando opcionalmente o referido alquilenos uma ou duas ligações duplas carbono-carbono e estando o referido alquilenos opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de OH, halogéneo, CN e NR⁴R⁵, alquilo de C1 a 6 e alcoxilo de C1 a 6, incorporando opcionalmente o referido alcoxilo um carbonilo adjacente ao oxigénio;

n representa um número inteiro 0, 1 ou 2;

R¹ representa hidrogénio, ou

i) um anel de 3 a 7 membros saturado ou parcialmente insaturado incorporando opcionalmente um ou dois heteroátomos independentemente seleccionados de O, N e S, e incorporando opcionalmente um grupo carbonilo, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de halogéneo, SO₂R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, OH, alquilo de C1 a 7, alcoxilo de C1 a 7, CN, CONR²R³, NR²COR³ e COR³, estando ainda o referido alcoxilo opcionalmente substituído com alcoxilo de C1 a 6 e incorporando opcionalmente o referido alcoxilo um carbonilo adjacente ao oxigénio, e estando ainda o referido alquilo opcionalmente substituído com hidroxilo ou alcoxilo de C1 a 6 e incorporando opcionalmente o referido alquilo ou alcoxilo um carbonilo adjacente ao oxigénio ou em qualquer posição no alquilo; ou

ii) um sistema de anel aromático seleccionado de fenilo, bifenilo, naftilo ou uma estrutura de anel heteroaromático

monocíclico ou bicíclico contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente seleccionados de O, N e S, estando o referido sistema de anel aromático opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de halogéneo, SO_2R^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, OH, alquilo de C1 a 7, alcoxilo de C1 a 7, CN, CONR^2R^3 , NR^2COR^3 e COR^3 ; estando ainda o referido alcoxilo opcionalmente substituído com alcoxilo de C1 a 6 e incorporando opcionalmente o referido alcoxilo um carbonilo adjacente ao oxigénio, e estando ainda o referido alquilo opcionalmente substituído com hidroxilo ou alcoxilo de C1 a 6 e incorporando opcionalmente o referido alquilo ou alcoxilo um carbonilo adjacente ao oxigénio ou em qualquer posição no alquilo;

R^{12} representa hidrogénio ou halogéneo ou um carbono opcionalmente substituído com um a três átomos de halogéneo;

em cada ocorrência, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 e R^{10} representam independentemente hidrogénio, alquilo de C1 a 6 ou alcoxilo de C1 a 6 incorporando opcionalmente o referido alcoxilo um carbonilo adjacente ao oxigénio, estando ainda o referido alquilo opcionalmente substituído com halogéneo, alcoxilo de C1 a 6, CHO, alcanoílo de C2 a 6, OH, CONR^7R^8 e NR^7COR^8 ;

ou os grupos NR^2R^3 , NR^4R^5 e NR^9R^{10} representam, cada, independentemente um anel azacíclico saturado de 5 a 7 membros incorporando opcionalmente um heteroátomo adicional seleccionado de O, S e NR^{11} , estando ainda o referido anel opcionalmente substituído com halogéneo, alcoxilo de C1 a 6, CHO, alcanoílo de C2 a 6, OH, CONR^7R^8 e NR^7COR^8 ;

em cada ocorrência R^7 , R^8 e R^{11} representam independentemente hidrogénio ou alquilo de C1 a 6, ou o grupo NR^7R^8 representa um anel azacíclico saturado de 5 a 7 membros incorporando opcionalmente um heteroátomo adicional seleccionado de O, S e NR^{11} ;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Os compostos de fórmula (I) podem existir em formas enantioméricas. É para ser entendido que todos os enantiómeros, diastereómeros, racematos, tautómeros e as suas misturas estão incluídos no âmbito da invenção.

Os compostos de fórmula (I) podem existir em formas tautoméricas. Todos esses tautómeros e misturas de tautómeros estão incluídos no âmbito da presente invenção.

Salvo indicação em contrário, a expressão "alquilo de C1 a 6", aqui referida, denota um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo desde 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos de tais grupos incluem, mas não estão limitados a, metilo, etilo, 1-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo e hexilo. A expressão "alquilo de C1 a 7" é para ser interpretada de modo análogo.

Salvo indicação em contrário, a expressão "alquilenos de C1 a 7", aqui referida denota um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada com desde 1 a 7 átomos de carbono possuindo duas valências livres. Exemplos de tais grupos incluem, mas não estão limitados a, metileno, etileno, propileno, hexametileno e etiletileno. A expressão "alquilenos de C1 a 3" é para ser interpretada de modo análogo.

Salvo indicação em contrário, a expressão "alcoxilo de C1 a 6", aqui referida denota um grupo alcoxilo de cadeia linear ou ramificada possuindo desde 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos de tais grupos incluem, mas não estão limitados a, metoxilo, etoxilo, 1-propoxilo, 2-propoxilo (iso-propoxilo), terc-butoxilo e pentoxilo. A expressão "alcoxilo de C1 a 7" é para ser interpretada de modo análogo.

Salvo indicação em contrário, a expressão "alcanoóilo de C2 a 6", aqui referida denota um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo desde 1 a 5 átomos de carbono com posicionamento opcional no grupo alquilo por um grupo carbonilo. Exemplos de tais grupos incluem, mas não estão limitados a, acetilo, propionilo e pivaloóilo.

Salvo indicação em contrário, o termo "halogéneo", aqui referido, denota fluoro, cloro, bromo e iodo.

Exemplos de um anel de 3 a 7 membros saturado ou parcialmente insaturado incorporando opcionalmente um ou dois heteroátomos independentemente seleccionados de O, N e S, e incorporando opcionalmente um grupo carbonilo inclui, mas não está limitado a, ciclopropano, ciclopentano, ciclo-hexano, ciclo-hexeno, ciclopentanona, tetra-hidrofurano, pirrolidina, piperidina, tetra-hidropiridina, morfolina, piperazina, pirrolidinona e piperidinona.

Exemplos de um estrutura de anel heteroaromático monocíclico ou bicíclico contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente seleccionados de O, N e S inclui, mas não está limitado a, furano, tiofeno, pirrole, oxazole, isoxazole, tiazole, imidazole, pirazole, triazole, tetrazole, piridina,

pirazina, pirimidina, piridazina, benzofurano, indole, isoindole e benzimidazole.

Exemplos de um anel azacíclico saturado de 5 a 7 membros incorporando opcionalmente um heteroátomo adicional seleccionado de O, S e NR^{11} inclui, mas não está limitado a, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina e tiomorfolina.

Na definição de L, "alquilenos de C1 a 7; incorporando opcionalmente o referido alquilenos um heteroátomo seleccionado de O, S(O)_n e NR^6 ; incorporando opcionalmente o referido alquilenos uma ou duas ligações duplas carbono-carbono" abrange um arranjo de cadeia linear ou ramificada, saturado ou insaturado, de 1 a 7 átomos de carbono possuindo duas valências livres e no qual quaisquer dois átomos de carbono unidos por uma ligação simples estão opcionalmente separados por O, S ou NR^6 . Assim, a definição inclui, por exemplo, metileno, etileno, propileno, hexametileno, etiletileno, $-\text{CH}_2=\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2=\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ e $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6-$.

Numa forma de realização, R^1 representa hidrogénio.

Ainda noutra forma de realização, L representa alquilenos de C1 a 7, incorporando opcionalmente o referido alquilenos um heteroátomo seleccionado de O, S(O)_n e NR^6 , incorporando opcionalmente o referido alquilenos uma ou duas ligações duplas carbono-carbono, e estando o referido alquilenos opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de OH, alcóxido de C1 a 6, halogénio, CN e NR^4R^5 .

Ainda noutra forma de realização, L representa alquileno de C1 a 7; estando o referido alquileno opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de OH, alcoxilo de C1 a 6, halogéneo, CN e NR^4R^5 .

Ainda noutra forma de realização, L representa alquileno de C1 a 7; estando o referido alquileno opcionalmente substituído com um ou mais alcoxilo de C1 a 6.

Ainda noutra forma de realização, L representa alquileno de C1 a 3; estando o referido alquileno opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de OH, alcoxilo de C1 a 6, halogéneo, CN e NR^4R^5 .

Ainda noutra forma de realização, L representa alquileno de C1 a 3; estando o referido alquileno opcionalmente substituído com um ou mais alcoxilos de C1 a 6.

Ainda noutra forma de realização, L representa metileno ($-\text{CH}_2-$) opcionalmente substituído.

Ainda noutra forma de realização, L representa etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) opcionalmente substituído.

Ainda noutra forma de realização, R^1 representa um anel de 3 a 7 membros saturado ou parcialmente insaturado incorporando opcionalmente um ou dois heteroátomos independentemente seleccionados de O, N e S, e incorporando opcionalmente um grupo carbonilo, estando o referido anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de halogéneo, SO_2R^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, OH, alquilo de C1 a 6, alcoxilo de C1 a 6, CN, CONR^2R^3 , NR^2COR^3 e COR^3 , estando ainda o referido

alcoxilo opcionalmente substituído com alcoxilo de C1 a 6; e estando ainda o referido alquilo opcionalmente substituído com hidroxilo ou alcoxilo de C1 a 6.

Ainda noutra forma de realização, R^1 representa um anel de 3 a 7 membros saturado ou parcialmente insaturado incorporando opcionalmente um ou dois heteroátomos independentemente seleccionados de O, N e S, e incorporando opcionalmente um grupo carbonilo; estando o referido anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de halogéneo, alquilo de C1 a 6 e alcoxilo de C1 a 6, estando ainda o referido alcoxilo opcionalmente substituído com alcoxilo de C1 a 6.

Ainda noutra forma de realização, R^1 representa um sistema de anel aromático seleccionado de fenilo, bifenilo, naftilo ou uma estrutura de anel heteroaromático monocíclico ou bicíclico contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente seleccionados de O, N e S, estando o referido anel aromático opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de halogéneo, SO_2R^9 , $SO_2NR^9R^{10}$, OH, alquilo de C1 a 6, alcoxilo de C1 a 6, CN, $CONR^2R^3$, NR^2COR^3 e COR^3 , estando ainda o referido alcoxilo opcionalmente substituído com alcoxilo de C1 a 6, e estando ainda o referido alquilo opcionalmente substituído com hidroxilo ou alcoxilo de C1 a 6.

Ainda noutra forma de realização, R^1 representa um sistema de anel aromático seleccionado de fenilo, bifenilo, naftilo ou um anel heteroaromático de cinco ou seis membros contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente seleccionados de O, N e S, estando o referido anel aromático opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de

halogéneo, alquilo de C1 a 6 e alcoxilo de C1 a 6, estando ainda o referido alcoxilo opcionalmente substituído com alcoxilo de C1 a 6.

Ainda noutra forma de realização, R^1 representa um fenilo opcionalmente substituído.

Ainda noutra forma de realização, R^1 representa um piridilo opcionalmente substituído.

Ainda noutra forma de realização, L representa alquilenos de C1 a 7 e R^1 representa H.

Ainda noutra forma de realização, L representa um alquilenos de C1 a 3 opcionalmente substituído e R^1 representa um anel de 3 a 7 membros saturado ou parcialmente insaturado incorporando opcionalmente um ou dois heteroátomos independentemente seleccionados de O, N e S, e incorporando opcionalmente um grupo carbonilo, estando o referido anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de halogéneo, SO_2R^9 , $SO_2NR^9R^{10}$, OH, alquilo de C1 a 6, alcoxilo de C1 a 6, CN, $CONR^2R^3$, NR^2COR^3 e COR^3 , estando ainda o referido alcoxilo opcionalmente substituído com alcoxilo de C1 a 6, e estando ainda o referido alquilo opcionalmente substituído com hidroxilo ou alcoxilo de C1 a 6.

Ainda noutra forma de realização, L representa um alquilenos de C1 a 3 opcionalmente substituído e R^1 representa um anel de 3 a 7 membros saturado ou parcialmente insaturado incorporando opcionalmente um ou dois heteroátomos independentemente seleccionados de O, N e S, e incorporando opcionalmente um grupo carbonilo, estando o referido anel opcionalmente substituído com

um ou mais substituintes independentemente seleccionados de halogéneo, alquilo de C1 a 6 e alcoxilo de C1 a 6, estando ainda o referido alcoxilo opcionalmente substituído com alcoxilo de C1 a 6.

Ainda noutra forma de realização, L representa alquilenos de C1 a 3 opcionalmente substituído e R^1 representa um sistema de anel aromático seleccionado de fenilo, bifenilo, naftilo ou um anel heteroaromático de cinco ou seis membros contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente seleccionados de O, N e S; estando o referido anel aromático opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de halogéneo, SO_2R^9 , $SO_2NR^9R^{10}$, OH, alquilo de C1 a 6, alcoxilo de C1 a 6, CN, $CONR^2R^3$, NR^2COR^3 e COR^3 , estando ainda o referido alcoxilo opcionalmente substituído com alcoxilo de C1 a 6, e estando ainda o referido alquilo opcionalmente substituído com hidroxilo ou alcoxilo de C1 a 6.

Ainda noutra forma de realização, L representa alquilenos de C1 a 3 opcionalmente substituído e R^1 representa um sistema de anel aromático seleccionado de fenilo, bifenilo, naftilo ou um anel heteroaromático de cinco ou seis membros contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente seleccionados de O, N e S, estando o referido anel aromático opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de halogéneo, alquilo de C1 a 6 e alcoxilo de C1 a 6, estando ainda o referido alcoxilo opcionalmente substituído com alcoxilo de C1 a 6.

Ainda noutra forma de realização, X representa S, Y representa O, L representa alquilenos de C1 a 3 opcionalmente substituído e R^1 representa fenilo opcionalmente substituído.

Ainda noutra forma de realização, X representa S, Y representa O, L representa alquilenos de C1 a 3 opcionalmente substituído e R¹ representa piridilo opcionalmente substituído.

Ainda noutra forma de realização, X representa S, Y representa O, L representa alquilenos de C1 a 3, substituído com alcóxido de C1 a 6 e R¹ representa hidrogénio.

Os compostos particulares da invenção incluem:

1-butil-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-isobutil-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-(piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-(2-fluoro-benzil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-[2-(2-metoxietoxi)-3-propoxibenzil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-(6-etoxi-piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-piperidin-3-ilmetil-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-(2-isopropoxietil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-(2-metoxi-2-metilpropil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-(2-etoxi-2-metilpropil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-(piperidin-4-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-[(1-metilpiperidin-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-
 hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-
 hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(2-metoxibenzil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-
 d]pirimidin-4-ona;
 1-(3-metoxibenzil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-
 d]pirimidin-4-ona;
 1-(2,4-dimetoxibenzil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-
 pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-
 pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-{[3-(2-etoxietoxi)piridin-2-il]metil}-2-tioxo-1,2,3,5-
 tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(6-oxo-1,6-di-hidropiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-
 tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-
 pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-
 pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(5-cloro-1H-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-
 hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(5-fluoro-1H-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-
 hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-indol-6-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-
 pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-indol-5-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-
 pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(5-fluoro-1H-indol-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-
 hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-imidazol-5-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-
 pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
1-[(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
1-[(4,5-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona; e
7-bromo-1-isobutil-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Um outro aspecto da invenção é a utilização dos novos compostos de fórmula (I) como um medicamento.

Um outro aspecto da invenção é a utilização de um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, no fabrico de um medicamento, para o tratamento ou profilaxia de doenças ou estados nos quais é benéfica a inibição da enzima MPO.

Um outro aspecto da invenção proporciona a utilização de um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, no fabrico de um medicamento, para o tratamento ou profilaxia de distúrbios neuroinflamatórios, distúrbios ateroscleróticos cardio- e cerebrovasculares e doença arterial periférica e distúrbios respiratórios tal como doença pulmonar obstrutiva crónica.

Outro aspecto adicional da invenção proporciona a utilização de um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, no fabrico de um medicamento, para

o tratamento ou profilaxia de esclerose múltipla. O tratamento pode incluir o abrandamento da progressão da doença.

Outro aspecto adicional da presente invenção proporciona a utilização de um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável, no fabrico de um medicamento, para o tratamento ou profilaxia de aterosclerose, prevenindo e/ou reduzindo a formação de novas lesões ou placas ateroscleróticas e/ou prevenindo ou abrandando a progressão de lesões e placas existentes.

Outro aspecto adicional da presente invenção proporciona a utilização de um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável, no fabrico de um medicamento, para o tratamento ou profilaxia de aterosclerose, alterando a composição das placas para reduzir o risco de ruptura da placa e eventos aterotrombóticos.

Outro aspecto adicional da presente invenção proporciona a utilização de um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável, no fabrico de um medicamento, para o tratamento ou profilaxia de distúrbios respiratórios, tal como a doença pulmonar obstrutiva crónica. O tratamento pode incluir o abrandamento da progressão da doença.

Noutro aspecto a invenção proporciona uma formulação farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmacologicamente aceitável, em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmacologicamente aceitável, para ser utilizada no tratamento ou profilaxia de doenças ou estados nos quais é benéfica a inibição da enzima MPO.

Num outro aspecto a invenção proporciona uma formulação farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável, para ser utilizada no tratamento ou profilaxia de distúrbios neuroinflamatórios.

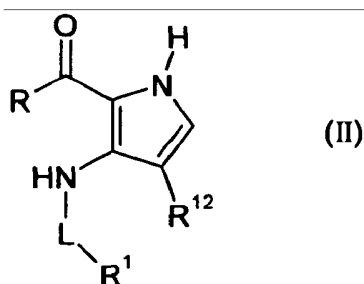
Num outro aspecto a invenção proporciona uma formulação farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável, para ser utilizada no tratamento ou profilaxia de esclerose múltipla, distúrbios ateroscleróticos cardio- e cerebrovasculares e doença arterial periférica e distúrbios respiratórios, tal como doença pulmonar obstrutiva crónica.

Noutro aspecto a presente invenção proporciona uma formulação farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável, para ser utilizada no tratamento ou profilaxia de aterosclerose, prevenindo e reduzindo a formação de novas lesões e/ou placas ateroscleróticas e/ou prevenindo ou abrandando a progressão de lesões e placas existentes.

Noutro aspecto a presente invenção proporciona uma formulação farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em mistura com um adjuvante,

diluyente ou veículo farmacêuticamente aceitável, para ser utilizada no tratamento ou profilaxia de aterosclerose, alterando a composição da placas de modo a reduzir o risco de ruptura da placa e eventos aterotrombóticos.

De acordo com a invenção, é ainda proporcionado um processo para a preparação dos novos compostos de fórmula (I), ou um seu sal, tautómero, enantiómero, diastereómero ou racemato farmacêuticamente aceitável, o qual compreende a reacção de um composto de fórmula (II),

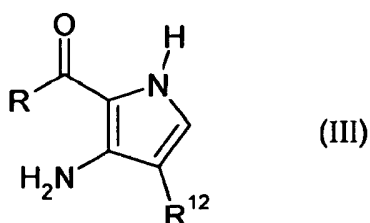


em que R^1 , R^{12} e L são como definidos na fórmula (I) e R representa alcóxido de C1 a 6 com o oxigénio numa ligação directa com o carbonilo na fórmula (II), com alcóxido como definido acima ou NH_2 ;

com um isotiocianato de alcóxicarbonilo de C1 a 6 ou com um isotiocianato de fenilcarbonilo, em que o grupo fenilo está opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente seleccionados de alquilo de C1 a 6, halogénio, alcóxido de C1 a 6, NO_2 , OH, CN, alquilamino de C1 a 6 ou NH_2 ; e, quando necessário, conversão do composto de fórmula (I) resultante, ou outro seu sal, num seu sal farmacêuticamente aceitável; ou conversão do composto de fórmula (I) resultante

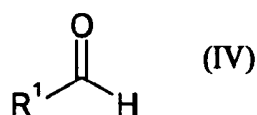
num outro composto de fórmula (I); e, quando desejado, conversão do composto de fórmula (I) resultante num seu isómero óptico.

No processo, um composto de fórmula (II) e o isotiocianato de alcóxicarbonilo ou o isotiocianato de fenilcarbonilo são dissolvidos ou suspensos num solvente orgânico seco adequado tal como diclorometano ou e agitados a 0 até 30 graus, por exemplo, à temperatura ambiente até a reacção estar concluída, tipicamente durante entre 5 a 60 minutos mas, se for necessário, de um dia para o outro. De um modo preferido o isotiocianato de alcóxicarbonilo é isotiocianato de etóxicarbonilo e o isotiocianato de fenilcarbonilo é de um modo preferido isotiocianato de benzoílo. Após um processamento padrão, o produto intermediário é em seguida opcionalmente purificado, antes do tratamento com uma base, tais como etóxido de sódio em etanol, hidróxido de sódio aquoso ou amónia em solução, amónia em metanol, para dar o composto de fórmula (I) necessário. A ciclização é realizada a uma temperatura elevada num banho de óleo ou num reactor de microondas. Ver, por exemplo, Norman *et al.*, J. Med. Chem. 2000, 43, 4288-4312. Quando é utilizada amónia em metanol, é de um modo preferido utilizado um vaso de pressão.

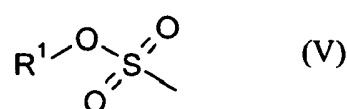


Os compostos de fórmula (II) podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula (III), em que R¹² é como definido na Fórmula I, R é como definido na fórmula II (ver, por

exemplo, Furneaux *et al.*, J. Org. Chem. 1999, 64, 8411-8412), e pode ser realizada por

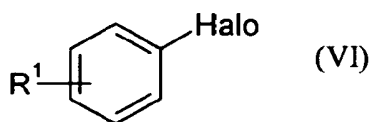


a) aminação redutiva. No processo, um composto de fórmula (III) pode ser misturado com um aldeído de fórmula (IV), em que R¹ é definido como na fórmula I, na presença de um agente de redução, tais como cianoboro-hidreto de sódio ou triacetoxiboro-hidreto de sódio. Pode ser adicionado um ácido, de um modo preferido ácido acético, para catalisar a reacção. A reacção pode ser realizada num solvente tal como metanol entre a temperatura ambiente e 50 °C, de um modo preferido à temperatura ambiente. Após um processamento padrão, o produto é em seguida opcionalmente purificado por cromatografia em coluna flash. Ver, por exemplo, Suzuki *et al.*, Chem. Pharm. Bull. 2002, 50, 1163-1168, ou Furneaux, R.H., Tyler, P.C., J. Org. Chem. 1999, 64, 8411-8412.



b) alquilação. No processo, um mesilato de fórmula (V), em que R¹ é definido como acima, pode ser adicionado a uma solução, mantida sob agitação, de um composto de fórmula (III), iodeto de potássio e uma base, de um modo preferido carbonato de potássio. A reacção pode ser realizada num solvente, tal como N,N-dimetilformamida, a uma temperatura de reacção elevada, de um modo preferido a 85 °C. A mistura reaccional pode ser processada por extracção e em seguida purificada por

cromatografia em coluna flash para dar um composto de fórmula (II).



c) acoplamento cruzado de um composto de fórmula (III) com um arilo adequado de um composto (VI), em que R^1 é definido como acima e Halo é halogéneo, de um modo preferido bromo, para dar um composto de fórmula (II). A reacção pode ser realizada utilizando um catalisador de paládio adequado, tais como $Pd_2(dba)_3$ ou $Pd(OAc)_2$ em conjunto com um ligando adequado tal como BINAP. Na reacção pode ser utilizada uma base adequada, tal como carbonato de cézio, num solvente adequado, tais como tetra-hidrofurano, dioxano ou tolueno, a qual é realizada na gama de temperaturas entre 80 °C e 100 °C. Ver, por exemplo, J.P. Wolfe, S.L. Buchwald J. Org. Chem. 2000, 65, 1144-1157.

Os compostos de fórmula (II) são conhecidos na literatura ou podem ser preparados utilizando métodos conhecidos que serão prontamente evidentes para o especialista na técnica. Ver, por exemplo, Suzuki et al., Chem. Pharm. Bull. 2002, 50, 1163-1168, ou Furneaux, R.H., Tyler, P.C., J. Org. Chem. 1999, 64, 8411-8412.

Os compostos de fórmula (IV), (V) e (VI) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados utilizando métodos que são bem conhecidos na literatura.

A presente invenção inclui compostos de fórmula (I) na forma de sais. Os sais adequados incluem aqueles formados com ácidos orgânicos ou inorgânicos, ou bases orgânicas ou inorgânicas. Esses sais serão normalmente farmacologicamente aceitáveis, embora os sais de ácidos ou bases não farmacologicamente aceitáveis possam ser de utilidade na preparação e purificação do composto em questão. Assim, os sais de adição de ácido preferidos incluem aqueles preparados a partir dos ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, tartárico, láctico, pirúvico, acético, succínico, fumárico, maleico, metanossulfônico e benzenossulfônico. Os sais de adição de base preferidos incluem aqueles nos quais o catião é sódio, potássio, cálcio, alumínio, lítio, magnésio, zinco, colina, etanolamina ou dietilamina.

Os sais dos compostos de fórmula (I) podem ser preparados fazendo reagir o composto, ou um sal, enantiômero ou racemato do mesmo, com um ou mais equivalentes do ácido ou base apropriado. A reação pode ser realizada num solvente ou meio no qual o sal é insolúvel ou num solvente no qual o sal é solúvel, por exemplo, água, dioxano, etanol, tetra-hidrofurano ou éter dietílico, ou uma mistura de solventes, o qual pode ser removido *in vacuo* ou através de secagem por congelação. A reação também pode ser um processo metatético ou pode ser realizada numa resina de troca iônica.

Os compostos da invenção e os intermediários para os mesmos podem ser isolados a partir das suas misturas reacionais e, se for necessário, adicionalmente purificados, utilizando técnicas correntes.

Os compostos de fórmula (I) podem existir em formas enantioméricas. Por conseguinte, todos os enantiómeros, diastereómeros, racematos, tautómeros e misturas dos mesmos estão incluídos no âmbito da invenção. Os vários isómeros ópticos podem ser isolados por separação de uma mistura racémica dos compostos utilizando técnicas convencionais, por exemplo, cristalização fraccionada ou HPLC. Alternativamente, os vários isómeros ópticos podem ser preparados directamente utilizando materiais de partida opticamente activos.

Os compostos intermediários também podem existir em formas enantioméricas e podem ser utilizados como enantiómeros purificados, diastereómeros, racematos ou misturas.

Os compostos de fórmula (I) podem existir em formas tautoméricas. Todos esses tautómeros e misturas de tautómeros estão incluídos no âmbito da invenção.

Os compostos intermediários também podem existir em formas tautoméricas e podem ser utilizados como tautómeros purificados ou misturas.

Os compostos de fórmula (I) e seus sais farmacologicamente aceitáveis são úteis porque possuem actividade farmacológica como inibidores da enzima MPO.

Os compostos de fórmula (I) e os seus sais farmacologicamente aceitáveis são indicados para serem utilizados no tratamento ou profilaxia de doenças ou estados nos quais é desejável a modulação da actividade da enzima mieloperoxidase (MPO). Em particular, a ligação da actividade da MPO à doença tem sido implicada em doenças neuroinflamatórias. Por

consequente, os compostos da presente invenção são particularmente indicados para serem utilizados no tratamento de estados ou distúrbios neuroinflamatórios em mamíferos incluindo o homem. Os compostos também são indicados como sendo úteis no tratamento de distúrbios ateroscleróticos cardio- e cerebrovasculares ou doença arterial periférica. Os compostos também são indicados como sendo úteis no tratamento de distúrbios respiratórios, tais como distúrbios do aparelho respiratório: doenças obstrutivas das vias aéreas incluindo: asma, incluindo asma brônquica, alérgica, intrínseca, extrínseca, induzida pelo exercício físico, de origem medicamentosa (incluindo induzida por aspirina e NSAID) e induzida por pó, tanto intermitente como persistente e de todas as gravidades, e outras causas de hipersensibilidade das vias aéreas; doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD); bronquite, incluindo bronquite infecciosa e eosinofílica; enfisema; bronquectasia; fibrose cística; sarcoidose; pulmão do agricultor e doenças relacionadas; pneumonite de hipersensibilidade; fibrose pulmonar, incluindo alveolite fibrosante criptogénica, pneumonias intersticiais idiopáticas, fibrose complicadora de terapia antineoplásica e infecção crónica, incluindo tuberculose e aspergilose e outras infecções fúngicas; complicações de transplante de pulmão; distúrbios vasculíticos e trombóticos da vasculatura do pulmão, e hipertensão pulmonar; actividade antitússica incluindo tratamento de tosse crónica associada a estados inflamatórios e secretores das vias aéreas, e tosse iatrogénica; rinite aguda e crónica incluindo rinite medicamentosa e rinite vasomotora; rinite alérgica perene e sazonal incluindo rinite nervosa (febre dos fenos); polipose nasal; infecção viral aguda incluindo a constipação e infecção devido a vírus sincicial respiratório, gripe, coronavírus

(incluindo SARS) e adenovírus. Tais condições ou distúrbios serão prontamente evidentes para o especialista na técnica.

Os estados ou distúrbios que podem ser especificamente mencionados incluem esclerose múltipla, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica e acidente vascular cerebral, bem como outras doenças ou estados inflamatórios, tais como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose cística, fibrose pulmonar idiopática, síndrome de insuficiência respiratória aguda, sinusite, rinite, psoríase, dermatite, uveíte, gengivite, aterosclerose, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença coronária, doença cardíaca isquêmica, restenose, doença inflamatória do intestino, dano glomerular renal, fibrose hepática, septicemia, proctite, artrite reumatóide e inflamação associada a lesão por reperfusão, lesão da medula espinal e dano tecidual/cicatrização/adesão/rejeição. Foi também sugerido que o cancro do pulmão está associado a níveis elevados de MPO. É também esperado que os compostos sejam úteis no tratamento da dor.

É esperado que a profilaxia seja particularmente relevante no tratamento de pessoas que sofreram de um episódio anterior, ou que são de outro modo consideradas como estando em maior risco de sofrer, da doença ou estado em questão. As pessoas em risco de desenvolver uma doença ou estado particular incluem, geralmente, aquelas que possuem um passado familiar da doença ou condição, ou aquelas que foram identificadas por ensaios genéticos ou rastreio como estando particularmente susceptíveis para desenvolver a doença ou estado.

Para as indicações terapêuticas supramencionadas, a dosagem administrada variará, evidentemente, com o composto utilizado, o modo de administração e o tratamento desejado. No entanto, em geral, são obtidos resultados satisfatórios quando os compostos são administrados a uma dosagem da forma sólida entre 1 mg e 2000 mg por dia.

Os compostos de fórmulas (I), e os seus derivados farmaceuticamente aceitáveis, podem ser utilizados sozinhos, ou na forma de composições farmacêuticas apropriadas nas quais o composto ou derivado está misturado com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável. Assim, outro aspecto da invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um novo composto de fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável. A administração pode ser por, mas não está limitada às, vias entérica (incluindo oral, sublingual ou rectal), intranasal, inalação, intravenosa, tópica ou outras parentéricas. Os procedimentos convencionais para a selecção e preparação de formulações farmacêuticas adequadas são descritos em, por exemplo, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988. A composição farmacêutica compreende de um modo preferido menos de 80% e de um modo mais preferido menos de 50% de um composto de fórmulas (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

É também proporcionado um processo para a preparação de uma tal composição farmacêutica, o qual compreende misturar os ingredientes.

Exemplos de composição farmacêutica

As seguintes ilustram formas de dosagem farmacêuticas representativas contendo um composto de fórmula I, ou os sais, solvatos ou sais solvatados, (doravante composto X), para utilização profiláctica ou terapêutica em mamíferos:

(a): Comprimido	mg/comprimido
Composto X	100
Lactose	182,75
Croscarmellose sódica	12,0
Pasta de amido de milho (pasta a 5% p/v)	2,25
Estearato de magnésio	3,0

(b): Cápsula	mg/cápsula
Composto X	10
Lactose	488,5
Estearato de magnésio	1,5

(c): Injecção	(50 mg/mL)
Composto X	5,0% p/v
Solução de hidróxido de sódio 1 M	15,0% v/v
Ácido clorídrico 0,1 M	(para ajustar o pH a 7,6)
Polietileno glicol 400	4,5% p/v
Água para preparação injectável	até 100%

As composições acima podem ser obtidas por procedimentos convencionais bem conhecidos na técnica farmacêutica.

A invenção refere-se ainda a terapias de associação em que um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente

aceitável, ou uma composição ou formulação farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), é administrado simultaneamente ou sequencialmente com terapia e/ou um agente para o tratamento de qualquer um dos distúrbios ateroscleróticos cardio- e cerebrovasculares e doença arterial periférica.

Em particular, um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável pode ser administrado em associação com compostos de um ou mais dos seguintes grupos:

1) agentes anti-inflamatórios, por exemplo

- a) NSAID (e. g. ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, diclofenac, indometacina);
- b) inibidores da síntese de leucotrienos (inibidores de 5-LO, e. g., AZD4407, Zileuton, licofelona, CJ13610, CJ13454; inibidores de FLAP, e. g., BAY-Y-1015, DG-031, MK591, MK886, A81834; inibidores da hidrolase de LTA₄, e. g., SC56938, SC57461A);
- c) antagonistas do receptor de leucotrienos (e. g., CP195543, amelubanto, LY293111, accolate, MK571);

2) agentes anti-hipertensivos, por exemplo

- a) bloqueadores beta (e. g., metoprolol, atenolol, sotalol);
- b) inibidores da enzima de conversão da angiotensina (e. g., captopril, ramipril, quinapril, enalapril);
- c) bloqueadores do canal de cálcio (e. g., verapamil, diltiazem, felodipina, amlodipina);
- d) antagonistas do receptor de angiotensina II (e. g. irbesartan, candesartan, telmisartan, losartan);

3) anticoagulantes, por exemplo

- a) inibidores de trombina (e. g., ximelagatrano), heparinas, inibidores do factor Xa;
- b) inibidores da agregação de plaquetas (e. g., clopidogrel, ticlopidina, prasugel, AZ4160);

4) moduladores do metabolismo de lípidos, por exemplo

- a) sensibilizadores de insulina tal como agonistas de PPAR (e. g., pioglitazona, rosiglitazona, Galida, muraglitazar, gefemrozil, fenofibrato);
- b) inibidores da HMG-CoA-redutase, estatinas (e. g., simvastatina, pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina, fluvastatina);
- c) inibidores da absorção de colesterol (e. g., ezetimiba);
- d) inibidores de IBAT (e. g., AZD-7806);
- e) agonistas de LXR (e. g., GW-683965A, T-0901317);
- f) moduladores do receptor FXR;
- g) inibidores da fosfolipase;

5) agentes antianginosos, por exemplo, nitratos e nitritos;

6) moduladores do stress oxidativo, por exemplo, antioxidantes (probucol).

Métodos Gerais

Todos os solventes utilizados foram de pureza analítica e para as reacções foram rotineiramente utilizados solventes anidros comercialmente disponíveis. As reacções foram tipicamente realizadas sob uma atmosfera inerte de azoto ou árgon.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registados a 400 MHz para o protão e 100 MHz para o carbono-13 num Espectrómetro de RMN Unity+ 400 da Varian munido de uma sonda BBO de 5mm BBO com gradientes Z, ou num espectrómetro de RMN Avance 400 da Bruker munido de uma sonda de fluxo inverso dupla de 60 μL com gradientes Z, ou num espectrómetro de RMN DPX400 da Bruker munido de uma sonda de 4 núcleos munida de gradientes Z. A menos que especificamente assinalado nos exemplos, os espectros foram registados a 400 MHz para o protão e 100 MHz para o carbono-13. Foram utilizados os seguintes sinais de referência: a linha central de DMSO- d_6 δ 2,50 (^1H), δ 39,51 (^{13}C); a linha central de CD_3OD δ 3,31 (^1H) ou δ 49,15 (^{13}C); acetona- d_6 2,04 (^1H), 206,5 (^{13}C); e CDCl_3 δ 7,26 (^1H), a linha central de CDCl_3 δ 77,16 (^{13}C) (salvo indicação em contrário).

Os espectros de massa foram registados num LCMS da Waters consistindo de um Alliance 2795 (LC), PDA 2996 Waters e detector ELS (Sedex 75) e um espectrómetro de massa de simples quadrupolo ZMD. O espectrómetro de massa estava munido de uma fonte iónica de electropulverização (ES) operada no modo de iões positivos ou negativos. A tensão do capilar foi 3 kV e a tensão do cone foi 30 V. O espectrómetro de massa foi varrido entre m/z 100-600 com um tempo de varrimento de 0,7 s. A temperatura da coluna foi fixada a 40 °C. O Detector de Matriz de Díodos foi varrido desde

200-400 nm. A temperatura do detector de ELS foi ajustada a 40 °C e a pressão foi fixada a 1,9 bar. Para separação por LC foi aplicado um gradiente linear começando a 100% A (A: NH₄OAc 10 mM em 5% MeCN) e finalizando a 100% B (B: MeCN) após quatro minutos. A coluna utilizada foi uma X-Terra MS C8, 3,0 × 50; 3,5 µm (Waters) corrida a 1,0 mL/min.

Alternativamente, os espectros de massa foram realizados num GC-MS (GC 6890, 5973N MSD) fornecido pela Agilent Technologies. A coluna utilizada foi uma VF-5 MS, ID 0,25 mm × 30 m, 0,25 µm (Varian Inc.). Foi aplicado um gradiente linear de temperatura começando a 40 °C (mantida 1 min) e finalizando a 300 °C (mantida 1 min), 25 °C/minuto. O MS estava munido de uma fonte iónica de CI e o gás reagente foi metano. O MS foi varrido entre m/z 50-500 e a velocidade de varrimento foi fixada a 3,25 varrimentos/s. O MS estava munido de uma fonte iónica de EI. O MS foi varrido entre m/z 50-500 e a velocidade de varrimento foi fixada a 3,25 varrimentos/s. A tensão de electrões foi fixada de 70 eV.

As análises de HPLC foram realizadas num sistema Agilent HP1100 consistindo de um Micro Desgaseificador a Vácuo G1379A, Bomba Binária G1312A, amostrador automático de poços de placas G1367A, Compartimento de Coluna Termostaticado G1316A e Detector de Matriz de Díodos G1315B. Coluna: X-Terra MS, Waters, 3,0 × 100 mm, 3,5 µm. A temperatura da coluna foi fixada a 40 °C e o caudal a 1,0 mL/min. O Detector de Matriz de Díodos foi varrido desde 210-300 nm, a largura de passo e pico foram fixadas em 2 nm e 0,05 min, respectivamente. Foi aplicado um gradiente linear começando a 100% A (A: NH₄OAc 10 mM em 5% MeCN) e finalizando a 100% B (B: MeCN), em 6 min.

O aquecimento com microondas foi realizado numa cavidade de microondas de modo simples de um Sintetizador Initiator ou Smith que produz irradiação contínua a 2450 MHz.

Um procedimento de processamento típico após uma reacção consistia de extracção do produto com um solvente tal como acetato de etilo, lavagem com água seguida de secagem da fase orgânica sobre MgSO_4 ou Na_2SO_4 , filtração e concentração da solução *in vacuo*.

A cromatografia em camada fina (TLC) foi realizada em placas de TLC da Merck (Sílica gel 60 F_{254}) e as manchas visualizadas por UV. A cromatografia em coluna flash foi realizada numa Combi Flash® Companion™ utilizando colunas flash de fase normal RediSep™. Os solventes típicos utilizados para cromatografia em coluna flash foram misturas de clorofórmio/metanol, diclorometano/metanol e heptano/acetato de etilo.

A cromatografia preparativa foi realizada num HPLC de autopurificação da Waters com um detector de matriz de díodos. Coluna: XTerra MS C8, 19 × 300 mm, 10 μm . Foram utilizados gradientes estreitos com $\text{MeCN}/(\text{NH}_4\text{OAc } 0,1 \text{ M}:\text{MeCN } 95:5)$ a um caudal de 20 mL/min. Alternativamente, foi utilizada outra coluna; coluna Atlantis C18 19 × 100 mm, 5 μm . Gradiente de acetonitrilo/acetato de amónio 0,1 M em 5% de acetonitrilo em Água MilliQ, corrido desde 0% a 35-50% de acetonitrilo, em 15 min. Caudal: 15 mL/min. Alternativamente, a purificação foi conseguida num HPLC semi-preparativo da Shimadzu LC-8A com um detector de UV-vis. SPD-10A da Shimadzu munido de uma coluna Waters Symmetry® (C18, 5 μm , 100 mm × 19 mm). Foram utilizados

gradientes estreitos com MeCN/0,1% de ácido trifluoroacético em Água MilliQ a um caudal de 10 mL/min.

A recristalização foi tipicamente realizada em solventes ou misturas solventes, tais como éter, acetato de etilo/heptano e metanol/água.

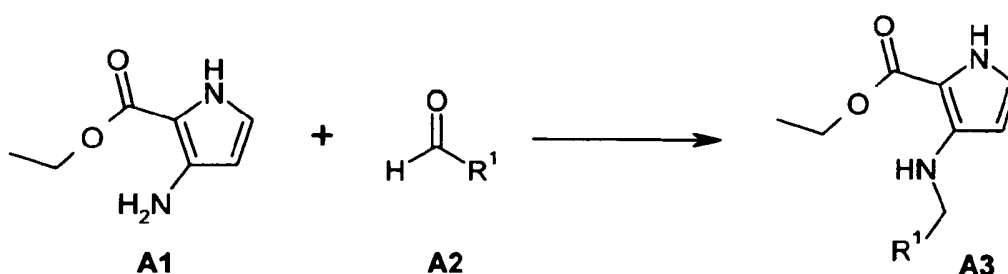
Foram utilizadas as seguintes abreviaturas:

aq.	aquosa;
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
equiv.	equivalente;
DMF	N,N-dimetilformamida;
DMSO	dimetilsulfóxido;
DIBAL	hidreto de diisobutil-alumínio;
Et ₃ N	triethylamina;
AcOH	ácido acético;
NaBH ₄	boro-hidreto de sódio;
NaCNBH ₃	cianoboro-hidreto de sódio;
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio;
Pd(OAc) ₂	diacetato de paládio;
t.a.	temperatura ambiente;
TBDMSCl	cloreto de terc-butildimetilsililo;
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo
THF	tetra-hidrofurano.

Os materiais de partida utilizados estavam disponíveis de fontes comerciais ou foram preparados de acordo com procedimentos da literatura e tinham dados experimentais de acordo com os indicados. O seguinte é um exemplo de um material de partida que foi preparado: Éster do ácido 3-amino-1H-pirrole-

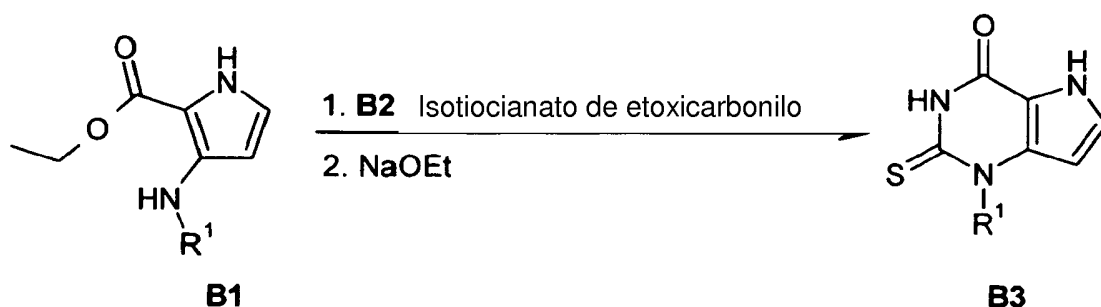
2-carboxílico: Furneaux, R.H., Tiler, P.C., J. Org. Chem. 1999, 64, 8411-8412.

Método Geral A



Uma mistura reaccional do éster de aminopirrole A1 (1,0 equiv.), do aldeído A2 (1,0 a 2,0 equiv.) e NaCNBH₃ (1,0 equiv.) em metanol foi agitada à t.a. durante 24 h. Em alguns exemplos, foi adicionado ácido acético (1 a 2 equiv.) para catalisar a reacção. Se a reacção não estivesse concluída após 24 h (seguida por TLC ou LC-MS), era adicionada mais aldeído A2 e a mistura era agitada à t.a. até a reacção estar concluída. A mistura foi então evaporada sobre sílica gel e purificada por cromatografia em coluna flash.

Método Geral B



Foi adicionado isotiocianato de etoxicarbonilo **B2** (1,0 a 1,2 equiv.) ao éster de amino pirrole **B1** (1,0 equiv.) em CH_2Cl_2 e a mistura foi agitada à t.a. durante 5 a 60 minutos, ou de um dia para o outro. Foi adicionada água e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi combinada, seca (MgSO_4) e concentrada. O intermediário de anel aberto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash. O produto intermediário foi dissolvido em NaOEt 1 M em EtOH (1,1-1,5 equiv.) e aquecido num reactor de microondas durante 10 minutos a 120 °C. O pH foi ajustado até pH neutro com HCl 2 M; o sólido foi recolhido por filtração e lavado com água. O produto em bruto foi purificado utilizando HPLC preparativa, ou por cromatografia em coluna flash ou por recristalização.

A invenção é ilustrada, mas de modo nenhum limitada, pelos exemplos seguintes. Excepto quando indicado em contrário, os compostos dos Exemplos 1a a 4a e 5c e 7b foram preparados utilizando o procedimento do Método Geral A, e os compostos dos Exemplos 1b a 4b e 5d e 7c foram preparados utilizando o procedimento do Método Geral B.

Exemplo 1

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

(a) Éster etílico do ácido 3-(butilamino)-1H-pirrole-2-carboxílico

O composto em epígrafe foi obtido como um óleo em 60% de rendimento partindo de éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,81 g, 5,26 mmol) e butiraldeído (0,47 + 0,55 mL, 11,4 mmol).

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

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

(b) 1-Butil-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

O composto em epígrafe foi obtido como um sólido em 44% de rendimento partindo de éster etílico do ácido 3-(butilamino)-1H-pirrole-2-carboxílico (0,10 g, 0,48 mmol) e isotiocianato de etoxycarbonilo (0,06 mL, 0,58 mmol).

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

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

Exemplo 2

1-Isobutil-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) Éster etílico do ácido 3-(isobutilamino)-1H-pirrole-2-carboxílico

O composto em epígrafe foi obtido como um óleo em 71% de rendimento partindo de éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,40 g, 2,59 mmol) e isobutiraldeído (0,26 + 0,07 mL, 3,61 mmol).

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

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ ppm 160,9, 124,2, 95,0, 58,2, 52,4, 27,9, 20,0, 14,7;

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

(b) *1-Isobutil-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona*

O composto em epígrafe foi obtido como um sólido em 24% de rendimento partindo de éster etílico do ácido 3-(isobutilamino)-1H-pirrole-2-carboxílico (0,38 g, 1,79 mmol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0,24 mL, 2,15 mmol).

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

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ ppm 172,8, 152,4, 137,3, 127,7, 113,6, 97,1, 56,2, 26,4, 19,7;

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

Exemplo 3

1-(Piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) *Éster etílico do ácido 3-[(piridin-2-ilmetil)amino]-1H-pirrole-2-carboxílico*

O composto em epígrafe foi obtido como um óleo em 54% de rendimento partindo de éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,40 g, 2,59 mmol) e 2-piridinacarboxaldeído (0,27 + 0,07 mL, 3,55 mmol).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 10,77 (1H, s 1), 8,52 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 7,80-7,67 (1H, m), 7,35 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J=7,3, 5,0$ Hz), 6,71 (1H, t, $J=3,0$ Hz), 6,10 (1H, s 1), 5,57 (1H, t, $J=2,4$ Hz), 4,37 (2H, d, $J=5,8$ Hz), 4,21 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 1,29 (3H, t, $J=7,1$ Hz);

MS (ESI) m/z 246 (M +1).

(b) 1-(Piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

O composto em epígrafe foi obtido como um sólido em 14% de rendimento partindo de éster etílico do ácido 3-[(piridin-2-ilmetil)amino]-1H-pirrole-2-carboxílico (0,34 g, 1,39 mmol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0,19 mL, 1,66 mmol).

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

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

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

Exemplo 4

1-(2-Fluoro-benzil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) Éster etílico do ácido 3-(2-fluoro-benzilamino)-1H-pirrole-2-carboxílico

O composto em epígrafe foi obtido como um óleo em rendimento quantitativo partindo de éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,50 g, 3,2 mmol), e 2-fluorobenzaldeído (0,34 mL, 3,2 mmol) utilizando o procedimento geral A mas com as seguintes modificações. Após 5 h foi adicionado mais NaCNBH₃ (100 mg, 1,6 mmol) seguido de mais 2-fluorobenzaldeído (120 mg, 1 mmol), e a reacção foi em seguida agitada de um dia para o outro.

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

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

(b) 1-(2-Fluoro-benzil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

O composto em epígrafe foi obtido como um sólido em 45% de rendimento partindo de éster etílico do ácido 3-(2-fluoro-

benzilamino)-1H-pirrole-2-carboxílico (0,85 g, 3,2 mmol) e isotiocianato de etoxycarbonilo (0,44 mL, 3,9 mmol).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12,41 (2H, s 1.), 7,33 (2H, m), 7,24 (1H, m), 7,10 (1H, m, $J=7,5$, 7,5 Hz), 7,01 (1H, m, $J=7,1$ Hz, 7,1 Hz), 6,12 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 5,72 (2H, s);

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ 173,9, 161,4, 159,0, 152,9, 137,1, 129,6, 129,5, 128,5, 128,1, 128,1, 125,0, 124,9, 123,2, 123,0, 115,8, 115,6, 114,1, 96,9, 47,1, 47,1;

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

Exemplo 5

1-[2-(2-Metoxietoxi)-3-propoxibenzil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

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

Foi adicionado éter 2-cloroetil-metílico (4,63 mL, 50,7 mmol) gota a gota a uma mistura de 2,3-di-hidroxibenzaldeído (7,0 g, 50,7 mmol), iodeto de potássio (8,41 g, 50,69 mmol) e carbonato de potássio (7,71 g, 55,8 mmol) em DMF (80 mL). A mistura resultante foi agitada à t.a. sob uma atmosfera de azoto durante dois dias e a 70 °C durante dois dias. A mistura reaccional foi partilhada entre cloreto de amónio saturado (aq.) e CH_2Cl_2 . A fase aquosa foi reextraída com CH_2Cl_2 e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas (Na_2SO_4) e evaporadas

sobre sílica. A purificação por cromatografia em coluna flash (gradiente de heptano/acetato de etilo; 0 a 30% de acetato de etilo) produziu um óleo em bruto que foi posteriormente purificado por cromatografia em coluna flash (gradiente de heptano/acetato de etilo; 0 a 40% de acetato de etilo) para produzir o composto em epígrafe (3,13 g, 31%) como um óleo.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ ppm 10,34 (1H, s 1), 9,88 (1H, s 1), 7,16 (2H, m), 7,05 (1H, m), 4,25 (2H, m), 3,60 (2H, m), 3,26 (3H, m);

RMN de ^{13}C (DMSO-d_6) δ ppm 190,5, 150,7, 149,6, 129,9, 124,1, 122,6, 116,9, 72,1, 70,9, 57,9;

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

(b) 2-(2-Metoxietoxi)-3-propoxibenzaldeído

Foi adicionado 1-iodopropano (3,09 mL, 31,60 mmol) a uma solução de 3-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)benzaldeído (3,1 g, 15,8 mmol) e carbonato de potássio (4,37 g, 31,60 mmol) em DMF (80 mL) e a mistura foi agitada a 100 °C de um dia para o outro sob uma atmosfera de azoto. A mistura reaccional foi partilhada entre cloreto de amónio saturado (aq.) e CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (Na_2SO_4) e concentrada para dar o composto em epígrafe em rendimento quantitativo (3,8 g) como um óleo. Este material foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ ppm 10,37 (1H, s), 7,36 (1H, m, $J=8,0$ Hz), 7,26 (1H, m), 7,17 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 4,28 (2H, m), 4,02 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 3,62 (2H, m), 3,26 (3H, s), 1,80 (2H, m), 1,02 (3H, t, $J=7,3$ Hz);

RMN de ^{13}C (DMSO-d_6) δ ppm 190,3, 152,1, 150,9, 129,6, 124,4, 119,4, 117,8, 72,5, 70,9, 70,0, 57,9, 22,1, 10,4;

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

(c) Éster etílico do ácido 3-{[2-(2-metoxietoxi)-3-propoxibenzil]amino}-1H-pirrole-2-carboxílico

O composto em epígrafe foi obtido como um óleo em rendimento quantitativo partindo de éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,35 g, 2,27 mmol) e 2-(2-metoxietoxi)-3-propoxibenzaldeído (0,47 + 0,08 g, 3,06 mmol).

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

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

(d) 1-[2-(2-Metoxietoxi)-3-propoxibenzil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

O composto em epígrafe foi obtido como um sólido em 13% de rendimento partindo de éster etílico do ácido 3-[[2-(2-metoxietoxi)-3-propoxibenzil]amino]-1H-pirrole-2-carboxílico (0,87 g, 2,31 mmol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0,26 mL, 2,31 mmol).

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

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

Exemplo 6

1-(6-Etoxi-piridin-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) Éster etílico do ácido 6-etoxi-piridina-2-carboxílico

Foi adicionado iodeto de etilo (2,3 mL, 28,8 mmol) a uma suspensão de ácido 6-hidroxi-piridina-2-carboxílico (1,0 g, 7,2 mmol) e carbonato de prata(I) (4,0 g, 14,4 mmol) em CHCl_3 (70 mL). A suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante 3 dias. O material insolúvel foi removido por filtração e o sólido foi lavado com CHCl_3 . O filtrado foi concentrado para dar

o produto em epígrafe em rendimento quantitativo (1,5 g) como um óleo. Este material foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

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

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

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

Foi adicionado NaBH_4 (5,7 g, 151 mmol) em porções durante 35 minutos a éster etílico do ácido 6-etoxi-piridina-2-carboxílico (1,5 g, 7,5 mmol) em EtOH (75 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante dois dias. Foi adicionada água e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e em seguida concentrada para dar o produto em epígrafe (0,85 g) em 74% de rendimento como um óleo. Este material foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

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

(c) 6-Etoxi-piridina-2-carbaldeído

Foi adicionado DMSO (0,50 mL, 6,4 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) gota a gota a uma solução de cloreto de oxalilo (2 M em CH_2Cl_2 ,

3,1 mL, 6,1 mmol) em CH_2Cl_2 (20 mL) a $-60\text{ }^\circ\text{C}$. A mistura resultante foi agitada a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 10 minutos. Foi adicionado, gota a gota, (6-etoxi-piridin-2-il)-metanol (0,85 g, 5,6 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) e DMSO (4 mL). A mistura foi agitada a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 h, e foi então deixada aquecer até $-20\text{ }^\circ\text{C}$ e foi adicionada Et_3N (6 mL). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 40 minutos. Foi adicionada água e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (Na_2SO_4) e concentrada. Foi adicionado éter dietílico ao resíduo e o material insolúvel foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado para produzir o composto em epígrafe (0,60 g) em 70% de rendimento como um sólido. Este produto em bruto foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

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

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

Foi adicionado ácido acético (0,3 mL) a 6-etoxi-piridina-2-carbaldeído (0,59 g, 3,9 mmol) e éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,30 g, 1,9 mmol) em etanol (10 mL). Após 1,5 h, foi adicionado NaCNBH_3 (0,24 g, 3,9 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 19 h. O solvente foi removido *in vacuo*, foi adicionado acetato de etilo ao resíduo e o material insolúvel foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado e o produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (gradiente de heptano/acetato de

etilo; 0 a 35% acetato de etilo), obtendo 0,25 g (45%) do produto em epígrafe como um sólido.

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

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

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

Foi adicionado isotiocianato de etoxicarbonilo (0,12 g, 0,90 mmol) a éster etílico do ácido 3-[(6-etoxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-1H-pirrole-2-carboxílico (0,24 g, 0,82 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 35 minutos. O solvente foi evaporado e foi adicionado NaOEt 0,4 M em etanol (3 mL, 1,2 mmol) ao resíduo e a mistura foi submetida a refluxo durante 1 h. Foi adicionado mais NaOEt (0,4 M em etanol, 1,5 mL, 0,6 mmol) e a solução foi submetida a refluxo durante mais 1,5 h. O solvente foi evaporado, o resíduo foi dissolvido em água e o pH ajustado a pH neutro com HCl 1 M. O sólido resultante foi recolhido, lavado e seco para dar o produto em bruto. Este material foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto em epígrafe (38 mg, 15%) como um sólido.

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

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

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

Exemplo 7

1-Piperidin-3-ilmetil-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) Éster terc-butílico do ácido 3-formil-piperidina-1-carboxílico

Foi adicionado, gota a gota, DMSO (0,18 mL, 2,6 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) a uma solução de cloreto de oxalilo (2 M em CH_2Cl_2 , 0,65 mL, 1,3 mmol) em CH_2Cl_2 (4 mL) a -78°C . A mistura resultante foi agitada a -68°C durante 15 minutos. Foi adicionado, gota a gota, éster terc-butílico do ácido 3-hidroximetil-piperidina-1-carboxílico (Dean A. Wacker *et al.* Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2002, 12, 1785-1789) (0,22 g, 1,0 mmol) em CH_2Cl_2 (4 mL) e depois de agitar 15 min a -78°C foi adicionada Et_3N (6 mL). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. Foi adicionada água e a mistura foi extraída com éter dietílico, a camada orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada para dar o produto como um óleo amarelo (0,20 g, 92% de rendimento). Este produto em bruto foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

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

(b) *Éster terc-butílico do ácido 3-[(2-etoxycarbonil-1H-pirrol-3-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico*

O composto em epígrafe foi obtido como um óleo em 30% de rendimento partindo de éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,14 g, 0,92 mmol) e éster terc-butílico do ácido 3-formil-piperidina-1-carboxílico (0,20 g, 0,92 mmol).

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

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

(c) *1-Piperidin-3-ilmetil-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrololo[3,2-d]pirimidin-4-ona*

O composto em epígrafe foi obtido como um sólido em 20% de rendimento utilizando éster terc-butílico do ácido 3-[(2-etoxycarbonil-1H-pirrol-3-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico (97 mg, 0,27 mmol) e isotiocianato de etoxycarbonilo (36 mg, 0,27 mmol) utilizando o procedimento geral B, com as modificações seguintes. Após a reacção de ciclização mediada por base, foi adicionado HCl 6 M (0,3 mL) à reacção seguido de aquecimento num reactor de microondas durante 4 minutos a 100 °C. O solvente foi removido *in vacuo* e o sólido residual foi purificado por HPLC preparativa utilizando uma coluna Atlantis C18 19 × 100 mm, 5 μm . Gradiente com acetonitrilo/0,1M acetato de

amónio em 5% acetonitrilo e Água MilliQ, corrido desde 0% até 50% acetonitrilo, em 15 min. Caudal: 15 mL/min.

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

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

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

Exemplo 8

1-(2-Isopropoxietil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

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

Foi adicionado ácido triclorocianúrico (1,84 g, 7,93 mmol) a uma solução de 2-isopropoxietanol (0,75 g, 7,21 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL). A mistura reaccional foi arrefecida até 0 °C e foi cuidadosamente adicionado TEMPO (0,022 g, 0,14 mmol) em pequenas porções. A mistura foi agitada à t.a. durante 20 minutos, em seguida filtrada através de Celite e lavada com CH_2Cl_2 . O filtrado foi mantido frio, 0 °C, durante a filtração. A solução de aldeído foi adicionada a uma mistura, mantida sob agitação, de éster do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,83 g,

5,41 mmol) e AcOH (0,62 mL, 10,8 mmol) a 0 °C em metanol (5 mL). A mistura foi agitada durante 20 minutos, em seguida foi adicionado NaCNBH₃ (0,34 g, 5,41 mmol). Depois de agitar à t.a. durante 2 h, a solução foi evaporada sobre sílica e purificada por cromatografia em coluna flash (gradiente de heptano/acetato de etilo; 0 a 100% acetato de etilo) para produzir o composto em epígrafe (0,75 g, 58%) como um óleo.

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

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

(b) 1-(2-Isopropoxietil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

O composto em epígrafe (0,17 g, 23%) foi preparado de acordo com o método geral B utilizando éster etílico do ácido 3-[(2-isopropoxietil)amino]-1H-pirrole-2-carboxílico (0,7 g, 2,91 mmol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0,40 mL, 3,50 mmol).

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

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

Exemplo 9

1-(2-Metoxi-2-metilpropil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) *Éster do ácido 3-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]-1H-pirrole-2-carboxílico*

O composto em epígrafe foi obtido como um óleo em 75% de rendimento partindo de éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,250 g, 1,62 mmol) e 2-metoxi-2-metilpropanal (documento US 3652579) (0,331 g, 3,24 mmol) utilizando o procedimento geral A mas com as seguintes modificações. Após 6 h foi adicionado mais 2-metoxi-2-metilpropanal (0,165 g, 1,62 mmol) e a mistura reaccional foi em seguida agitada de um dia para o outro.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 10,69 (1H, s 1), 6,74 (1H, t, $J=3,0$ Hz), 5,64 (1H, t, $J=2,6$ Hz), 5,33 (1H, s 1), 4,17 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 3,11 (3H, s), 3,03 (2H, d, $J=5,8$ Hz), 1,26 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,13 (6H, s);

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

(b) *1-(2-Metoxi-2-metilpropil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona*

O composto em epígrafe foi obtido como um sólido em 3% de rendimento partindo de éster etílico do ácido 3-[(2-etoxi-2-metilpropil)amino]-1H-pirrole-2-carboxílico (0,283 g, 1,18 mmol)

e isotiocianato de etoxicarbonilo (0,13 mL, 1,18 mmol) utilizando o procedimento geral B mas com a modificação seguinte. A reacção foi realizada num reactor de microondas durante um total de 35 minutos.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ ppm 12,29 (1H, s 1), 12,17 (1H, s 1), 7,30 (1H, d, $J=2,76$), 6,29 (1H, d, $J=2,76$), 4,58 (2H, s 1), 3,12 (3H, s), 1,21 (6H, s);

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

Exemplo 10

1-(2-Etoxi-2-metilpropil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

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

O produto foi sintetizado de acordo com um procedimento modificado descrito no documento US 3 652 579. Foi adicionada, gota a gota, água de bromo (2,95 mL, 57,6 mmol) a isobutiraldeído (4,82 g, 66,8 mmol) em etanol (22 mL) e a mistura resultante foi agitada à t.a. durante 40 minutos. Foi adicionada mais água de bromo (0,3 mL, 5,86 mmol). A mistura reaccional foi neutralizada por adição de carbonato de cálcio (3,5 g, 25,3 mmol). O carbonato de cálcio remanescente foi filtrado e o filtrado foi vertido sobre uma mistura de gelo-água. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 , seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. Após destilação sob vácuo, foi obtido o produto em epígrafe (10,10 g, 67%).

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

(b) 2-Etoxi-2-metilpropanal

O produto foi sintetizado de acordo com um procedimento descrito no documento US 3652579. Foi adicionado, gota a gota, 2-etoxi-2-metilpropanal (5,63 g, 25 mmol) a bitartarato de potássio (2,35 g, 12,5 mmol) em água desionizada a refluxo (22,5 mL) ao longo de 50 minutos. A mistura resultante foi submetida a refluxo durante 70 minutos. O solvente e produto foram destilados. Foi adicionado sulfato de amónio (total 8,5 g) à mistura produto-solvente. A mistura foi agitada e, em seguida, as duas fases foram separadas e a fase superior foi destilada de cloreto de cálcio obtendo o produto em epígrafe (1,60 g, 55%).

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

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

O composto em epígrafe foi obtido como um óleo em 63% de rendimento partindo de éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,200 g, 1,30 mmol) e 2-etoxi-2-metilpropionaldeído (0,292 g, 2,86 mmol) utilizando o procedimento geral A mas com a modificação seguinte. A mistura reaccional foi agitada à t.a. durante 48 h.

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

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

(d) 1-(2-Etoxi-2-metilpropil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

Éster etílico do ácido 3-(2-metoxi-2-metil)-propilamino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,200 g, 0,79 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2 mL) à t.a. sob uma atmosfera de azoto. Foi adicionado, gota a gota, isotiocianato de etoxicarbonilo (0,12 mL, 1,02 mmol) e a mistura reaccional foi agitada à t.a. de um dia para o outro. O solvente foi evaporado e foi adicionado etóxido de sódio (1 M em etanol, 0,94 mL, 0,94 mmol) e a reacção foi aquecida até 40 °C durante 48 h. Foi adicionada água (2 mL) e o pH foi ajustado até pH neutro com HCl 2 M. O precipitado foi recolhido por filtração e foi purificado por HPLC preparativa para dar o composto em epígrafe em 6% de rendimento (0,12 g).

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

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

Exemplo 11

1-(Piperidin-4-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

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

O composto em epígrafe (0,156 g, 10%) foi preparado de acordo com o método geral A partindo de éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,68 g, 4,4 mmol) e éster terc-butílico do ácido 4-formilpiperidina-1-carboxílico (P. C. Ting et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001, 11, 491-494) (0,98 g, 4,6 mmol).

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

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

(b) 1-(Piperidin-4-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

Foi adicionado isotiocianato de etoxicarbonilo (0,058 g, 0,44 mmol) a uma solução, mantida sob agitação, de éster terc-butílico do ácido 4-[(2-(etoxicarbonil)-1H-pirrol-3-ilamino)-metil]piperidina-1-carboxílico (0,156 g, 0,44 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) e a mistura foi agitada à t.a. durante 1 h. O

solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi retomado em etanol (1 mL) contendo sódio (0,015 g, 0,66 mmol). A mistura resultante foi aquecida num reactor de microondas a 120 °C durante 10 minutos. Foi adicionado HCl 6 M (0,5 mL) e a mistura reaccional foi novamente aquecida no microondas a 100 °C durante 3 minutos. O pH foi ajustado até pH neutro com HCl 2 M e a solução foi concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por HPLC preparativa para dar o composto em epígrafe (0,038 g, 14%) como um sólido branco.

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

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

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

Exemplo 12

1-[(1-Metilpiperidin-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

1-Piperidin-3-ilmetil-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (Exemplo 7) (0,092 g, 0,35 mmol) foi dissolvida em metanol (2 mL) e foi adicionado ácido fórmico (aq. a 37%, 0,059 mL, 0,7 mmol). Após 5 minutos de agitação à t.a., formou-se um precipitado. Foi adicionado NaCNBH_3 (0,026 g, 0,42 mmol) e a mistura foi agitada à t.a. durante 1 h. O

solvente foi removido *in vacuo* e o sólido residual foi purificado por HPLC preparativa, obtendo o composto em epígrafe (0,022 g, 22%) como um sólido branco.

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

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

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

Exemplo 13

1-[2-Hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona

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

Foram adicionados TBDMSCI (1,5 g, 9,94 mmol) e imidazole (1,0 g, 14,6 mmol) a uma solução de hidroxi-(4-metoxifenil)acetato de metilo (Teodozyj Kolasa *et al.*, J. Org. Chem., 1987, 22, 4978-4984) (1,3 g, 6,62 mmol) em DMF (8 mL) e a mistura foi agitada à t.a. durante 2 h. Foi adicionada água e a mistura foi extraída com éter dietílico. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca

(MgSO₄), filtrada e concentrada para dar o composto em epígrafe (2,0 g, 97%).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm 7,39 (2H, d, J=8,8 Hz), 6,88 (2H, d, J=8,8 Hz), 5,19 (1H, s), 3,81 (3H, s), 3,69 (3H, s), 0,92 (9H, s), 0,11 (3H, s), 0,03 (3H, s).

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

{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}(4-metoxifenil)acetato de metilo (0,5 g, 1,61 mmol) foi dissolvido em tolueno (10 mL) e arrefecido até -78 °C sob uma atmosfera de azoto. Foi adicionado lentamente DIBAL (1,0 M em tolueno, 1,9 mL, 1,93 mmol) e a mistura foi agitada a -78 °C durante 1 h. A mistura reaccional foi vertida sobre uma mistura de gelo (20 g) e CHCl₃ (20 mL). A mistura foi agitada à t.a. durante 30 minutos. As camadas foram separadas e a fase aquosa extraída com CHCl₃. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada, obtendo 99% (0,45 g) do composto em epígrafe. O produto foi utilizado directamente no passo seguinte sem mais purificação.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm 7,40-7,38 (2H, m), 6,89-6,87 (2H, m), 5,19 (1H, s), 3,81 (3H, s), 0,92 (9H, s), 0,11 (3H, s), 0,03 (3H, s).

(c) Éster etílico do ácido 3-{[2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(4-metoxifenil)etil]amino}-1H-pirrole-2-carboxílico

O composto em epígrafe (0,13 g, 19%) foi preparado de acordo com o método geral A utilizando éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,16 g, 1,07 mmol) e {[terc-butil(dimetil)silil]oxi}(4-metoxifenil)acetaldeído (0,3 g, 1,07 mmol).

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

(d) 1-[2-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}-2-(4-metoxifenil)etil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

O composto em epígrafe (0,07 g, 90%) foi preparado de acordo com o método geral B utilizando éster etílico do ácido 3-{[2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(4-metoxifenil)etil]amino}-1H-pirrole-2-carboxílico (0,13 g, 0,31 mmol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0,042 mL, 0,37 mmol).

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

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

(e) 1-[2-Hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

Foi adicionado fluoreto de tetra-n-butilamônio (1 M em THF, 1,27 mL, 1,27 mmol) a 1-[2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(4-metoxifenil)etil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (0,065 g, 0,152 mmol) em THF (8 mL). A mistura foi agitada a 50 °C de um dia para o outro. Foi adicionado acetato de etilo, e a fase orgânica foi lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada. Este material em bruto foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto em epígrafe (0,018 g, 37%) como um sólido.

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

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

Exemplo 14

1-(2-Metoxibenzil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) *Éster etílico do ácido 3-[(2-metoxibenzil)amino]-1H-pirrole-2-carboxílico*

O composto em epígrafe foi obtido como um sólido branco em rendimento quantitativo partindo de éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,350 g, 2,27 mmol) e orto-anisaldeído (0,37 g, 2,71 mmol) utilizando o procedimento geral A mas com as seguintes modificações. Depois de agitar de um dia para o outro, a mistura reaccional foi evaporada. O sólido em bruto foi retomado em CHCl₃, filtrado e o solvente foi evaporado *in vacuo*, e este produto em bruto foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

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

(b) *1-(2-Metoxibenzil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona*

O composto em epígrafe foi obtido como um sólido em 16% de rendimento partindo de éster etílico do ácido 3-[(2-metoxibenzil)amino]-1H-pirrole-2-carboxílico (0,622 g, 2,27 mmol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0,26 mL, 2,27 mmol) utilizando o procedimento geral B mas com a modificação seguinte. O produto intermediário em bruto foi

dissolvido em NaOEt 1 M (2,27 mL, 2,27 mmol) e foi agitado a 80 °C durante 3 h.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12,36 (2H, s 1), 7,27 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 7,27-7,21 (1H, m), 7,06 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 6,82 (1H, t, $J=7,3$ Hz), 6,79-6,75 (1H, m), 5,96 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 5,61 (2H, s), 3,89 (3H, s);

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

Exemplo 15

1-(3-Metoxibenzil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) Éster etílico do ácido 3-[(3-metoxibenzil)amino]-1H-pirrole-2-carboxílico

O composto em epígrafe foi obtido como um óleo em 57% (0,508 g) rendimento e foi preparado de acordo com o método geral A utilizando éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,50 g, 3,24 mmol) e m-anisaldeído (0,47 mL, 3,89 mmol).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 10,73 (1H, s 1), 7,24-7,20 (1H, m), 6,90-6,86 (1H, m), 6,80-6,77 (1H, m), 6,71-6,69 (1H, m), 5,75 (1H, s 1), 5,59-5,58 (1H, m), 4,46 (1H, d, $J=5,8$ Hz), 4,25 (2H, d, $J=6,3$ Hz), 4,19 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 3,72 (3H, s), 1,26 (3H, t, $J=7,1$ Hz);

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

(b) 1-(3-Metoxibenzil)-2-tioxo-1,1,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

O composto em epígrafe foi obtido como um sólido em 3% (0,014 g) rendimento e foi preparado de acordo com o método geral B utilizando éster etílico do ácido 3-[(3-metoxibenzil)amino]-1H-pirrole-2-carboxílico (0,494 g, 1,80 mmol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0,20 mL, 1,18 mmol).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12,41-12,34 (2H, m), 7,29 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,23 (1H, t, $J=8,0$ Hz), 6,93-6,91 (1H, m), 6,86 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 6,83 (1H, dd, $J=8,2, 2,4$ Hz), 6,14 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 5,67 (2H, s), 3,71 (3H, s);

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

Exemplo 16

1-(2,4-Dimetoxibenzil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) Éster etílico do ácido 3-[(2,4-dimetoxibenzil)amino]-1H-pirrole-2-carboxílico

O composto em epígrafe foi obtido como um óleo em 85% (0,838 g) rendimento e foi preparado de acordo com o método

geral A utilizando éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,50 g, 3,24 mmol) e 2,4-dimetoxibenzaldeído (0,647 g, 3,89 mmol).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 10,69 (1H, s 1), 7,14 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 6,71 (1H, t, $J=3,0$ Hz), 6,54 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 6,44 (1H, dd, $J=8,3$ Hz), 5,66 (1H, t, $J=2,5$ Hz), 5,59 (1H, s 1), 4,20-4,13 (4H, m), 3,80 (3H, s), 3,73 (3H, s), 1,25 (3H, t, $J=7,1$ Hz);

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ ppm 160,9, 159,6, 158,0, 129,2, 124,0, 120,0, 104,2, 98,3, 95,5, 58,3, 55,4, 55,1, 43,6, 14,7;

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

(b) 1-(2,4-Dimetoxibenzil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

O composto em epígrafe foi obtido como um sólido em 14% (0,118 g) rendimento e foi preparado de acordo com o método geral B utilizando éster etílico do ácido 3-[(2,4-dimetoxibenzil)amino]-1H-pirrole-2-carboxílico (0,828 g, 2,72 mmol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0,31 mL, 2,72 mmol).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12,41 (1H, s 1), 12,27 (1H, s), 7,27 (1H, t, $J=2,9$ Hz), 6,77 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 6,61 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 6,41 (1H, dd, $J=8,5, 2,4$ Hz), 5,95 (1H, t, $J=2,3$ Hz), 5,54 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,72 (3H, s);

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

Exemplo 17

1-[(3-Cloropiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) Éster etílico do ácido 3-{[(3-cloropiridin-2-il)metil]amino}-1H-pirrole-2-carboxílico

O composto em epígrafe foi obtido como um sólido em 91% (0,225 g) de rendimento e foi preparado de acordo com o método geral A utilizando éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,231 g, 1,50 mmol) e 3-cloropiridina-2-carbaldeído (Nadeem Iqbal *et al.*, J. Med. Chem. 1998, 41, 1827-1837) (0,212 g, 1,50 mmol).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 10,81 (1H, s 1), 8,53-8,51 (1H, m), 7,94-7,92 (1H, m), 7,40-7,36 (1H, m), 6,77-6,76 (1H, m), 5,74-5,73 (1H, m), 4,43 (1H, d, J=5,5 Hz), 4,20-4,15 (2H, m), 1,30-1,27 (3H, m);

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

(b) 1-[(3-Cloropiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

O composto em epígrafe foi obtido como um sólido em 5% (0,011 g) de rendimento e foi preparado de acordo com o método geral B utilizando éster etílico do ácido 3-{[(3-cloropiridin-2-il)metil]amino}-1H-pirrole-2-carboxílico (0,215 g, 0,77 mmol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0,09 mL, 0,77 mmol).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,26 (1H, s 1), 8,32-8,30 (1H, m), 7,96-7,93 (1H, m), 7,34-7,30 (1H, m), 7,28 (1H, d, $J=3,0$ Hz), 6,16 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 5,80 (2H, s);

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

Exemplo 18

1-{[3-(2-Etoxietoxi)piridin-2-il]metil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) 3-(2-Etoxietoxi)-2-metilpiridina

Foi adicionado carbonato de potássio (2,20 g, 15,9 mmol) a uma solução, mantida sob agitação, de 3-hidroxi-2-metilpiridina (1,45 g, 13,3 mmol) e éter 2-cloroetil-etílico (1,75 mL, 15,9 mmol) em DMF (7 mL) e a mistura foi agitada a 70 °C de um dia para o outro. A reacção não estava concluída e foram adicionados mais éter 2-cloroetil-etílico (1 equiv.) e carbonato de potássio (1 equiv.) e a mistura foi agitada a 85 °C durante 8 h. Foram adicionados água e acetato de etilo e a camada aquosa foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi seca (MgSO_4), filtrada e concentrada. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (gradiente de heptano/acetato de etilo; 0 a 50% acetato de etilo), obtendo 1,80 g (75%) do composto em epígrafe.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,03-7,99 (1H, m), 7,33-7,31 (1H, m), 7,18-7,14 (1H, m), 4,13-4,11 (2H, m), 3,73-3,71 (2H, m), 3,52 (2H, q, $J=7,0$ Hz), 2,35 (3H, s), 1,12 (3H, t, $J=6,9$ Hz);

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

(b) 3-(2-Etoxietoxi)piridina-2-carbaldeído

Uma mistura de 3-(2-etoxietoxi)-2-metilpiridina (0,506 g, 2,79 mmol) e dióxido de selénio (0,31 g, 2,79 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL) foi aquecida a 75 °C de um dia para o outro. Depois de arrefecer até à t.a., a mistura foi filtrada e os sólidos foram lavados com acetato de etilo. O solvente foi removido *in vacuo*. A reacção não estava concluída e o sólido foi dissolvido em 1,4 dioxano (15 mL) e foi adicionado dióxido de selénio (0,31 g, 2,79 mmol). A mistura foi aquecida a 110 °C de um dia para o outro. Foi adicionado acetato de etilo (10 mL) e a mistura foi filtrada. O sólido preto foi lavado com acetato de etilo e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (gradiente de heptano/acetato de etilo; 0 a 100% acetato de etilo), obtendo 0,21 g (39%) do composto em epígrafe.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 10,23 (1H, s), 8,35 (1H, d, J=4,3 Hz), 7,77 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,66-7,62 (1H, m), 4,29 (2H, m), 3,75 (2H, m), 3,55-3,49 (2H, m), 1,14-1,09 (3H, m).

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

O composto em epígrafe (0,17 g, 73%) foi preparado de acordo com o método geral A utilizando 3-(2-etoxietoxi)piridina-2-carbaldeído (0,21 g, 1,08 mmol) e éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,11 g, 0,717 mmol).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,76 (1H, s), 8,13-8,12 (1H, m), 7,46-7,44 (1H, m), 7,30-7,28 (1H, m), 6,76-6,75 (1H, m), 6,29 (1H, s), 5,71-5,70 (1H, m), 4,32-4,31 (2H, m), 4,22-4,17 (4H, m), 3,77-3,74 (2H, m), 3,57-3,51 (2H, m), 1,30 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 1,15-1,12 (3H, m);

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

(d) 1- $\{[3-(2\text{-Etoxi} \text{eto} \text{xi})\text{piridin-2-il}] \text{metil}\}$ -2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

O composto em epígrafe (0,051 g, 28%) foi preparado de acordo com o método geral B utilizando éster etílico do ácido 3- $\{[3-(2\text{-etoxi} \text{etoxi})\text{piridin-2-il}] \text{metil}\}$ amino)-1H-pirrole-2-carboxílico (0,17 g, 0,52 mmol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0,07 mL, 0,62 mmol).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,32-12,19 (2H, m), 7,92 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 7,47 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,32-7,14 (2H, m), 5,98 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 5,73 (2H, s), 4,26-4,23 (2H, m), 3,78-3,76 (2H, m), 3,55 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 1,14 (3H, t, $J=6,9$ Hz);

RMN de ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ 173,5, 152,7, 152,4, 143,7, 140,3, 137,8, 127,7, 123,0, 119,0, 113,5, 96,8, 68,2, 65,8, 49,8, 15,1;

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

Exemplo 19

1-[(6-Oxo-1,6-di-hidropiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) *Éster etílico do ácido 3-[(6-oxo-1,6-di-hidropiridin-2-il)metil]-amino}-1H-pirrole-2-carboxílico*

6-Oxo-1,6-di-hidropiridina-2-carbaldeído (documento WO 2002/006272) (0,31 g, 2,5 mmol) foi dissolvido em EtOH (10 mL). Foi adicionado éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,19 g, 1,3 mmol), seguido de AcOH (0,14 mL, 2,5 mmol). A mistura foi agitada durante 75 minutos à t.a. e, em seguida, foi adicionado NaCNBH₃ (0,16 g, 2,5 mmol). A mistura reaccional foi agitada à t.a. de um dia para o outro. O solvente foi evaporado *in vacuo* e o produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (CH₂Cl₂/metanol gradiente; 0 a 10% de metanol), obtendo 0,288 g (85%) do produto em epígrafe como um óleo que cristalizou em repouso.

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

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

(b) 1-[(6-Oxo-1,6-di-hidropiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

Foi adicionado isotiocianato de benzoílo (0,27 g, 1,6 mmol) dissolvido em CH₂Cl₂ (3 mL) a éster etílico do ácido 3-{[(6-oxo-1,6-di-hidropiridin-2-il)metil]amino}-1H-pirrole-2-carboxílico (0,25 g, 0,96 mmol) em CH₂Cl₂ (7 mL). A mistura resultante foi agitada à t.a. de um dia para o outro. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em metanol (15 mL) e foi adicionado carbonato de potássio (0,50 g, 3,6 mmol). A mistura reaccional foi agitada a 50 °C durante 6,5 h. Depois de arrefecer até à t.a., foi adicionado, gota a gota, HCl 1 M até ter sido obtido um pH neutro. O precipitado resultante foi recolhido, lavado com metanol e purificado por HPLC preparativa para obter o composto em epígrafe (0,097 g, 37%) como um sólido.

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

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

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

Exemplo 20

1-(1H-Indol-3-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

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

Uma mistura reaccional de éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,075 g, 0,49 mmol), indole-3-carboxaldeído (0,085 g, 0,58 mmol), NaCNBH₃ (0,031 g, 0,49 mmol) e AcOH (0,056 mL, 0,97 mmol) em metanol (3 mL) foi agitada à t.a. de um dia para o outro. A mistura foi concentrada *in vacuo* e a mistura do produto em bruto foi utilizada no passo seguinte sem mais purificação.

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

(b) *1-(1H-Indol-3-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona*

Uma mistura em bruto de 3-[(1H-indol-3-ilmetil)amino]-1H-pirrole-2-carboxilato de etilo (max 0,49 mmol) foi adicionada a CH₂Cl₂ (5 mL). Foram adicionadas algumas gotas de metanol para aumentar a solubilidade. Foi adicionado isotiocianato de benzoílo (0,072 g, 0,53 mmol) e a mistura foi agitada à t.a. durante 1 h. A mistura foi concentrada *in vacuo*. Foi adicionada amónia (7 N em metanol, 3 mL) e a mistura foi aquecida a 80 °C durante 2 h. A mistura foi concentrada e purificada por HPLC

preparativa, obtendo o composto em epígrafe (0,030 g, 21%) como um sólido.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12,13 (2H, s), 11,08 (1H, s), 7,87 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,54 - 7,47 (1H, m), 7,38 - 7,30 (1H, m), 7,29 - 7,25 (1H, m), 7,10 - 7,03 (1H, m), 7,01 - 6,93 (1H, m), 6,33 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 5,88 (2H, s);

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ ppm 173,14, 152,86, 136,71, 136,42, 128,02, 126,45, 125,83, 121,61, 119,67, 119,16, 114,36, 111,95, 109,51, 97,74, 46,31;

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

Exemplo 21

1-(1H-Benzimidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) *3-[(1H-Benzimidazol-2-ilmetil)amino]-1H-pirrole-2-carboxilato de etilo*

Uma mistura reaccional de éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,77 g, 4,99 mmol), 1H-benzoimidazole-2-carboxaldeído (0,88 g, 5,99 mmol), NaCNBH_3 (0,31 g, 4,99 mmol) e AcOH (0,57 mL, 9,99 mmol) em metanol (15 mL) foi agitada à t.a. de um dia para o outro. A mistura foi depois aquecida a 50 °C durante 5 h. Arrefecida até t.a. e evaporada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo e lavado com água. A fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (duas vezes). As

camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄) e concentradas. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (heptano/acetato de etilo (1:0 a 0:1), obtendo 1,15 g (81%) do composto em epígrafe.

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

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

(b) *1-(1H-Benzimidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona*

Foi adicionado 3-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)amino]-1H-pirrole-2-carboxilato de etilo (0,33 g, 1,16 mmol) a CH₂Cl₂ (3 mL) e foi adicionado metanol até ter sido obtida uma solução transparente. A solução foi agitada à t.a. durante 1 h. Foi adicionado isotiocianato de benzoílo (0,73 mL, 0,46 mmol) e depois de agitar à t.a. durante 30 minutos a mistura foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em amônia (7 N em metanol, 7 mL) e a mistura foi aquecida a 80 °C num recipiente de aço selado durante 2 h. Depois de arrefecer até à t.a., o produto precipitado foi filtrado e lavado com metanol, éter dietílico e acetato de etilo, obtendo 0,23 g (66%) do composto em epígrafe como um sólido branco.

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

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

Exemplo 22

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

Foi adicionado 5-cloro-1H-indole-2-carbaldeído (0,15 g, 0,76 mmol), NaCNBH₃ (0,040 g, 0,63 mmol) e Et₃N (0,088 mL, 0,63 mmol) a uma solução, mantida sob agitação, de cloridrato de éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirróle-2-carboxílico (0,12 g, 0,63 mmol) em metanol (3 mL). A mistura resultante foi agitada à t.a. de um dia para o outro. A mistura reaccional foi aquecida até 50 °C. Foi adicionado mais NaCNBH₃ (0,5 equiv.) e a mistura foi agitada a 50 °C durante 3 h. Foram adicionadas algumas gotas de AcOH e após 1 h a mistura reaccional foi arrefecida até à t.a. e foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (2 mL) e metanol (2 mL). Foi adicionado isotiocianato de benzoílo (0,093 mL, 0,69 mmol) e depois de agitar à t.a. durante 1 h a mistura foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em amónia (7 N em metanol, 3 mL) e aquecido a 80 °C durante 2 h. O produto precipitado foi filtrado e lavado com metanol e éter dietílico, seguido de purificação por HPLC preparativa, obtendo 0,063 g (30%) do composto em epígrafe como um sólido.

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

RMN de ^{13}C (DMSO-d_6) δ ppm 173,65, 153,05, 136,84, 135,98, 134,74, 129,28, 128,27, 123,97, 121,26, 119,19, 114,24, 113,25, 100,33, 97,17, 47,31;

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

Exemplo 23

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

O composto em epígrafe foi obtido como um sólido em 19% (0,038 g) de rendimento e foi preparado de acordo com o método geral do Exemplo 23 utilizando cloridrato de éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,12 g, 0,63 mmol), 5-fluoro-1H-indole-2-carbaldeído (0,12 g, 0,76 mmol), NaCNBH_3 (0,040 g, 0,63 mmol, + 0,5 equiv.), Et_3N (0,088 mL, 0,63 mmol) e isotiocianato de benzoílo (0,093 mL, 0,69 mmol).

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ ppm 12,38 (2H, s 1), 11,10 (1H, s), 7,41 - 7,26 (2H, m), 7,25 - 7,11 (1H, m), 6,96 - 6,79 (1H, m), 6,37 - 6,24 (2H, m), 5,83 (2H, s);

RMN de ^{13}C (DMSO-d_6) δ ppm 173,61, 173,81, 158,46, 156,17, 152,94, 136,85, 136,10, 132,94, 128,39, 128,30, 114,19, 112,71, 112,61, 109,54, 109,28, 104,75, 104,51, 100,82, 100,78, 97,23, 47,35;

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

Exemplo 24

1-(1H-Indol-6-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

O composto em epígrafe foi obtido como um sólido em 19% (0,035 g) de rendimento e foi preparado de acordo com o método geral do Exemplo 23 utilizando cloridrato do éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,12 g, 0,63 mmol), 6-formilindole (0,11 g, 0,76 mmol), NaCNBH₃ (0,040 g, 0,63 mmol, + 0,5 equiv.), Et₃N (0,088 mL, 0,63 mmol) e isotiocianato de benzoílo (0,093 mL, 0,69 mmol).

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

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

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

Exemplo 25

1-(1H-Indol-5-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

O composto em epígrafe foi obtido como um sólido em 39% (0,073 g) de rendimento e foi preparado de acordo com o método

geral do Exemplo 23 utilizando cloridrato do éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,12 g, 0,63 mmol), 5-formilindole (0,11 g, 0,76 mmol), NaCNBH₃ (0,040 g, 0,63 mmol, + 0,5 equiv.), Et₃N (0,088 mL, 0,63 mmol) e isotiocianato de benzoílo (0,093 mL, 0,69 mmol).

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

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

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

Exemplo 26

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

Cloridrato do éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,10 g, 0,52 mmol) foi dissolvido em metanol (4 mL) e foram adicionados 5-fluoro-1H-indole-3-carboxaldeído (0,10 g, 0,63 mmol), NaCNBH₃ (0,033 g, 0,52 mmol) e Et₃N (0,073 g, 0,52 mmol). A mistura resultante foi agitada à t.a. de um dia para o outro. Foi adicionado mais NaCNBH₃ (0,01 g) e a mistura foi aquecida a 50 °C durante 5 h. A mistura reaccional foi arrefecida até à t.a. e concentrada *in vacuo*. O intermediário em bruto foi dissolvido em CH₂Cl₂ (3 mL) e metanol (1 mL). Foi

adicionado isotiocianato de benzoílo (0,078 mL, 0,58 mmol) e depois de agitar à t.a. durante 1 h, a mistura foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em amónia (7 N em metanol, 3 mL) e aquecido a 80 °C durante 2 h. O solvente foi removido *in vacuo* e, após purificação por HPLC preparativa, foi obtido o composto em epígrafe (0,035 g, 21%) como um sólido.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12,29 (2H, s), 11,38 – 11,08 (1H, m), 7,76 – 7,68 (1H, m), 7,65 – 7,59 (1H, m), 7,37 – 7,30 (1H, m), 7,30 – 7,27 (1H, m), 6,96 – 6,86 (1H, m), 6,37 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 5,84 (2H, s);

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ ppm 173,09, 158,27, 155,97, 152,81, 136,59, 133,11, 128,14, 128,09, 126,70, 126,59, 114,37, 113,01, 112,91, 109,95, 109,91, 109,86, 109,68, 104,70, 104,46, 97,74, 46,10;

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

Exemplo 27

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

Cloridrato do éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,10 g, 0,52 mmol) foi dissolvido em metanol (4 mL) e foram adicionados 4-formilimidazole (0,060 g, 0,63 mmol), NaCNBH_3 (0,033 g, 0,52 mmol) e Et_3N (0,073 g, 0,52 mmol). A mistura resultante foi agitada à t.a. de um dia para o outro. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (3 mL) e metanol (1 mL). Foi adicionado isotiocianato de

benzoílo (0,078 mL, 0,58 mmol) e depois de agitar à t.a. durante 30 minutos a mistura foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em amónia (7 N em metanol, 3 mL) e aquecido a 80 °C durante 1 h. O produto precipitado foi filtrado e lavado com metanol, seguido de éter dietílico. O produto em bruto foi purificado por HPLC preparativa, obtendo 0,017 g (13%) do composto em epígrafe como um sólido.

OC 710/07

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 12,49 - 11,78 (3H, m), 7,53 (1H, s), 7,30 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 7,05 (1H, s), 6,36 (1H, d, $J=3,0$ Hz), 5,54 (2H, s);

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

Exemplo 28

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

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

Uma mistura reaccional com éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,2 g, 1,30 mmol), 2-imidazolecarboxaldeído (0,15 g, 1,53 mmol), NaCNBH_3 (0,082 g, 1,30 mmol) e AcOH (0,15 mL, 2,60 mmol) em metanol (5 mL) foi agitada à t.a. durante 2 h. O solvente foi evaporado *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo. Lavado com água e

a camada aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4), filtradas e concentradas. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (CH_2Cl_2 /metanol gradiente; 0 a 20% de metanol), obtendo 0,30 g (99%) do composto em epígrafe.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,84 (1H, s), 7,03 (2H, s), 6,79 - 6,64 (1H, m), 5,76 (1H, s), 5,68 - 5,57 (1H, m), 4,29 (2H, d, $J=5,8$ Hz), 4,19 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 3,16 (1H, s), 1,26 (3H, t, $J=7,1$ Hz);

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

(b) *1-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona*

Foi adicionado isotiocianato de benzoílo (0,19 mL, 1,41 mmol) a uma solução, mantida sob agitação, de 3-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-1H-pirrole-2-carboxilato de etilo (0,3 g, 1,28 mmol) em CH_2Cl_2 (4 mL) e metanol (2 mL) e a mistura foi agitada à t.a. durante 1 h. O solvente foi evaporado *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em amônia (7 N em metanol, 7 mL) e aquecido a 80 °C durante 1 h. O produto em bruto foi filtrado e purificado por HPLC preparativa, obtendo 0,110 g, (35%) do composto em epígrafe como um sólido branco.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,46 - 12,14 (2H, m), 11,81 (1H, s), 7,28 (1H, d, $J=2,5$ Hz), 6,99 (1H, s), 6,79 (1H, s), 6,13 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 5,67 (2H, s);

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

Exemplo 29

1-[(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) 3-{[(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)metil]amino}-1H-pirrole-2-carboxilato de etilo

Uma mistura reaccional de éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,077 g, 0,5 mmol), NaCNBH₃ (0,057 g, 0,9 mmol) e AcOH (0,030 g, 0,5 mmol) em metanol (4 mL) foi agitada à t.a. durante 5 minutos, antes de ter sido adicionado 5-cloro-1H-benzimidazole-2-carbaldeído (0,144 g, 0,8 mmol), seguido da adição de CH₂Cl₂ (1 mL) e DMF (0,4 mL). A mistura resultante foi deixada agitar durante 16 h à t.a., sob atmosfera de azoto. Foram adicionados mais 5-cloro-1H-benzimidazole-2-carbaldeído (0,030 g) e NaCNBH₃ (0,015 g) e a mistura reaccional foi agitada durante 4 h. A mistura reaccional foi neutralizada com NaOH 2 M e diluída com acetato de etilo. Extraída com água e a camada orgânica foi seca (Na₂SO₄) e concentrada. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (gradiente de heptano/acetato de etilo; 0 a 100% de acetato de etilo), obtendo 0,074 g (46%) do produto em epígrafe.

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

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

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

Uma solução de 3-[[5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)metil]amino}-1H-pirrole-2-carboxilato de etilo (0,074 g, 0,23 mmol) em CH₂Cl₂ foi agitada durante 5 minutos. Foi adicionada DMF (0,2 mL) para melhorar a solubilidade. Foi adicionado isotiocianato de benzoílo (0,045 g, 0,28 mmol) e a mistura foi agitada durante 1 h, em seguida concentrada *in vacuo*. O intermediário em bruto foi retomado em amónia (7 N em metanol, 2 mL) e foi agitado a 70 °C durante 1,5 h num vaso selado. Depois de arrefecer até à t.a., o produto precipitado foi recolhido por filtração a vácuo, lavado com éter dietílico e seco, obtendo 0,033 g (43%) do produto em epígrafe como um sólido branco.

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

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

Exemplo 30

1-[(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

(a) 4,5-Dimetil-1H-benzimidazole-2-carbaldeído

3,4-Dimetilbenzeno-1,2-diamina (0,409 g, 3,0 mmol) e ácido dicloroacético (0,768 g, 6,0 mmol) em HCl 4 N (10 mL) foram

aquecidos a 100 °C durante dois dias. Depois de arrefecer até à t.a., a mistura foi filtrada e as águas-mães foram extraídas com clorofórmio (4 vezes). O pH foi ajustado a 12 utilizando NaOH 2 M e o precipitado branco resultante foi recolhido por filtração. O produto em bruto foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

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

(b) 3-{[(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2il)metil]amino}-1H-pirrole-2-carboxilato de etilo

Éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,077 g, 0,5 mmol), 4,5-dimetil-1H-benzimidazole-2-carbaldeído (0,130 g, 0,75 mmol) e AcOH (0,045 g, 0,75 mmol) foram agitados em metanol (4 mL), seguidos da adição de NaCNBH₃. A mistura resultante foi agitada à t.a. durante 16 h. A mistura reaccional foi neutralizada com NaOH 2 M e o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo e extraído com água. A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄) e concentrada. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (gradiente de heptano/acetato de etilo; 0 a 100% de acetato de etilo), obtendo um sólido branco, 0,043 g (27%) do composto em epígrafe, como uma mistura tautomérica (1:1).

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

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

(c) *J-[(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona*

3-{[(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)metil]amino}-1H-pirrole-2-carboxilato de etilo (0,043 g, 0,14 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (1,5 mL) e foi adicionado isotiocianato de benzoílo (0,026 g, 0,16 mmol). Depois de agitar à t.a. durante 1 h o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em amónia (7 N em metanol) e aquecido até 70 °C durante 2 h, num vaso selado. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa, obtendo um sólido branco, 0,008 g (18%) do composto em epígrafe, como uma mistura tautomérica (1:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 12,18 (2H, s), 11,98 (2H, s), 7,28 (2H, t, J=2,4 Hz), 7,19 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,08 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,92 (2H, t, J=8,0 Hz), 6,14 (2H, dd, J=8,0, 2,8 Hz), 5,89 (2H, s), 5,86 (2H, s), 2,41 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,28 (3H, s);

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

Exemplo 31

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

(a) *Éster etílico do ácido 3-amino-4-bromo-1H-pirrole-2-carboxílico*

Éster etílico do ácido 3-amino-1H-pirrole-2-carboxílico (0,92 g, 0,6 mmol) foi dissolvido em AcOH (1 mL) e foi adicionada água de bromo (0,96 g, 0,6 mmol). A mistura foi agitada durante 1 h à t.a. e o precipitado branco resultante foi recolhido por filtração e lavado com éter dietílico. O composto em epígrafe (0,136 g, 97%) foi obtido como um sólido branco e utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

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

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

(b) *Éster etílico do ácido 4-bromo-3-(isobutilamino)-1H-pirrole-2-carboxílico*

Éster etílico do ácido 3-amino-4-bromo-1H-pirrole-2-carboxílico (0,136 g, 0,58 mmol) e isobutiraldeído (0,067 g, 0,93 mmol) foram agitados em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:1, 3 mL) à t.a. durante 2 h. Foram adicionados NaCNBH_3 (0,065 g, 1,04 mmol) e AcOH (0,035 g, 0,58 mmol) e a mistura foi agitada à t.a. durante 2 h e, em seguida, agitada a 50 °C durante 16 h. Foram adicionados mais isobutiraldeído (1 equiv.) e NaCNBH_3 (0,5 equiv.) e continuou a agitação da mistura a 50 °C de um dia para o outro. A mistura reaccional foi neutralizada com solução de NaOH 2 M e os solventes foram removidos *in vacuo*. O resíduo foi retomado em acetato de etilo e extraído com água. A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada. O produto em bruto foi

purificado por cromatografia flash (gradiente de heptano/acetato de etilo, 0 a 30% de acetato de etilo), obtendo o composto em epígrafe (0,040 g, 24%) como um sólido branco.

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

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

(c) *7-Bromo-1-isobutil-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona*

Foi adicionado isotiocianato de benzoílo (0,034 g, 0,2 mmol) a uma solução de éster etílico do ácido 4-bromo-3-(isobutilamino)-1H-pirrole-2-carboxílico (0,050 g, 0,17 mmol) em CH_2Cl_2 e a mistura resultante foi agitada à t.a. durante 1 h, antes de ter sido concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em amónia (7 M em metanol, 1,5 mL) e agitado a 70 °C durante 4 h. Foi adicionada mais amónia (7M em metanol, 1 mL) e a mistura foi agitada a 80 °C durante 5 h. A mistura foi arrefecida até à t.a. e o produto precipitado foi filtrado e lavado com éter dietílico. Após recristalização com metanol foi obtido o composto em epígrafe (0,028 g, 55%) como um sólido branco.

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

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

Rastreios

Os métodos para a determinação da actividade inibidora de MPO são divulgados no pedido de patente WO 02/090575. A actividade farmacológica dos compostos de acordo com a invenção foi testada no rastreio seguinte, no qual os compostos foram testados sozinhos ou na presença da adição de tirosina:

Tampão de ensaio: tampão de fosfato de sódio/potássio 20 mM, pH 6,5 contendo taurina 10 mM e NaCl 100 mM.

Reagente de revelação: 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) 2 mM, KI 200 μ M, tampão de acetato 200 mM, pH 5,4 com 20% DMF.

A 10 μ L dos compostos diluídos em tampão de ensaio foram adicionados 40 μ L de MPO humana (concentração final 2,5 nM), com ou sem tirosina 20 μ M (concentração final, se presente, 8 μ M), e a mistura foi incubada durante 10 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados 50 μ L de H₂O₂ (concentração final 100 μ M) ou tampão de ensaio sozinho como um controlo. Após incubação durante 10 minutos à temperatura ambiente, a reacção foi parada adicionando 10 μ L de 0,2 mg/mL de catalase (concentração final 18 μ g/mL). A mistura reaccional foi deixada durante mais 5 minutos, antes de terem sido adicionados 100 μ L do reagente de revelação TMB. A quantidade de 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina oxidada formada foi então medida, após cerca de 5 minutos utilizando espectroscopia de absorvância a cerca de 650 nM. Os valores de IC₅₀ foram depois determinados utilizando procedimentos correntes.

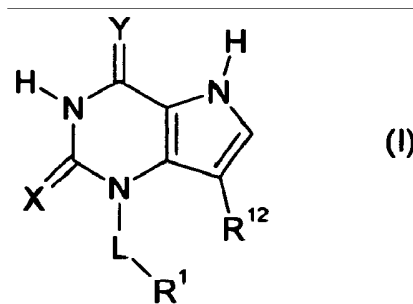
Quando testados em pelo menos uma versão do rastreio acima, os compostos dos Exemplos 1 a 31 deram valores de IC₅₀ inferiores a 60 µM, indicando que se espera que exibam actividade terapêutica útil. Resultados representativos são mostrados no Quadro seguinte.

Composto	Inibição de MPO (na presença de tirosina) IC₅₀ µm
Exemplo 2	0,26
Exemplo 5	0,22
Exemplo 10	1,1

Lisboa, 1 de Outubro de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I)



em que:

X representa S, e Y representa O;

L representa alquileno de C1 a 7, incorporando opcionalmente o referido alquileno um heteroátomo seleccionado de O, S(O)_n e NR⁶, incorporando opcionalmente o referido alquileno uma ou duas ligações duplas carbono-carbono, e estando o referido alquileno opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de OH, halogéneo, CN e NR⁴R⁵, alquilo de C1 a 6 e alcoxilo de C1 a 6, incorporando opcionalmente o referido alcoxilo um carbonilo adjacente ao oxigénio;

n representa um número inteiro 0, 1 ou 2;

R¹ representa hidrogénio, ou

- i) um anel de 3 a 7 membros saturado ou parcialmente insaturado incorporando opcionalmente um ou dois

heteroátomos independentemente seleccionados de O, N e S, e incorporando opcionalmente um grupo carbonilo, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de halogéneo, SO_2R^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, OH, alquilo de C1 a 7, alcoxilo de C1 a 7, CN, CONR^2R^3 , NR^2COR^3 e COR^3 , estando ainda o referido alcoxilo opcionalmente substituído com alcoxilo de C1 a 6 e incorporando opcionalmente o referido alcoxilo um carbonilo adjacente ao oxigénio, e estando ainda o referido alquilo opcionalmente substituído com hidroxilo ou alcoxilo de C1 a 6 e incorporando opcionalmente o referido alquilo ou alcoxilo um carbonilo adjacente ao oxigénio ou em qualquer posição no alquilo; ou

ii) um sistema de anel aromático seleccionado de fenilo, bifenilo, naftilo ou uma estrutura de anel heteroaromático monocíclico ou bicíclico contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente seleccionados de O, N e S, estando o referido sistema de anel aromático opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de halogéneo, SO_2R^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, OH, alquilo de C1 a 7, alcoxilo de C1 a 7, CN, CONR^2R^3 , NR^2COR^3 e COR^3 ; estando ainda o referido alcoxilo opcionalmente substituído com alcoxilo de C1 a 6 e incorporando opcionalmente o referido alcoxilo um carbonilo adjacente ao oxigénio, e estando ainda o referido alquilo opcionalmente substituído com hidroxilo ou alcoxilo de C1 a 6 e incorporando opcionalmente o referido alquilo ou alcoxilo um carbonilo adjacente ao oxigénio ou em qualquer posição no alquilo;

R^{12} representa hidrogénio ou halogéneo ou um carbono opcionalmente substituído com um a três átomos de halogéneo;

em cada ocorrência, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 e R^{10} representam independentemente hidrogénio, alquilo de C1 a 6 ou alcoxilo de C1 a 6 incorporando opcionalmente o referido alcoxilo um carbonilo adjacente ao oxigénio, estando ainda o referido alquilo opcionalmente substituído com halogéneo, alcoxilo de C1 a 6, CHO, alcanóilo de C2 a 6, OH, $CONR^7R^8$ e NR^7COR^8 ;

ou os grupos NR^2R^3 , NR^4R^5 e NR^9R^{10} representam, cada, independentemente um anel azacíclico saturado de 5 a 7 membros incorporando opcionalmente um heteroátomo adicional seleccionado de O, S e NR^{11} , estando ainda o referido anel opcionalmente substituído com halogéneo, alcoxilo de C1 a 6, CHO, alcanóilo de C2 a 6, OH, $CONR^7R^8$ e NR^7COR^8 ;

em cada ocorrência R^7 , R^8 e R^{11} representam independentemente hidrogénio ou alquilo de C1 a 6, ou o grupo NR^7R^8 representa um anel azacíclico saturado de 5 a 7 membros incorporando opcionalmente um heteroátomo adicional seleccionado de O, S e NR^{11} ;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^1 representa hidrogénio.
3. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, em que L representa alquilenos de C1 a 7; estando o

referido alquileno opcionalmente substituído com um ou mais alcoxilo de C1 a 6.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, em que L representa alquileno de C1 a 3; estando o referido alquileno opcionalmente substituído com um ou mais alcoxilo de C1 a 6.
5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que R¹ representa um anel de 3 a 7 membros saturado ou parcialmente insaturado incorporando opcionalmente um ou dois heteroátomos independentemente seleccionados de O, N e S, e incorporando opcionalmente um grupo carbonilo; estando o referido anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de halogéneo, alquilo de C1 a 6 e alcoxilo de C1 a 6, estando ainda o referido alcoxilo opcionalmente substituído com alcoxilo de C1 a 6.
6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que R¹ representa um sistema de anel aromático seleccionado de fenilo, bifenilo, naftilo ou um anel heteroaromático de cinco ou seis membros contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente seleccionados de O, N e S, estando o referido anel aromático opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de halogéneo, alquilo de C1 a 6 e alcoxilo de C1 a 6, estando ainda o referido alcoxilo opcionalmente substituído com alcoxilo de C1 a 6.
7. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que L representa um alquileno de C1 a 3 opcionalmente substituído

e R^1 representa um anel de 3 a 7 membros saturado ou parcialmente insaturado incorporando opcionalmente um ou dois heteroátomos independentemente seleccionados de O, N e S, e incorporando opcionalmente um grupo carbonilo, estando o referido anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de halogéneo, alquilo de C1 a 6 e alcoxilo de C1 a 6, estando ainda o referido alcoxilo opcionalmente substituído com alcoxilo de C1 a 6.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que L representa alquilenos de C1 a 3 opcionalmente substituído e R^1 representa um sistema de anel aromático seleccionado de fenilo, bifenilo, naftilo ou um anel heteroaromático de cinco ou seis membros contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente seleccionados de O, N e S, estando o referido anel aromático opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de halogéneo, alquilo de C1 a 6 e alcoxilo de C1 a 6, estando ainda o referido alcoxilo opcionalmente substituído com alcoxilo de C1 a 6.
9. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X representa S, Y representa O, L representa alquilenos de C1 a 3 opcionalmente substituído e R^1 representa fenilo opcionalmente substituído.
10. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X representa S, Y representa O, L representa alquilenos de C1 a 3 opcionalmente substituído e R^1 representa piridilo opcionalmente substituído.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X representa S, Y representa O, L representa alquilenos de C1 a 3, substituído com alcóxido de C1 a 6 e R¹ representa hidrogénio.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, sendo o referido composto:

1-butil-2-tioxi-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-isobutil-2-tioxi-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-(piridin-2-ilmetil)-2-tioxi-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-(2-fluoro-benzil)-2-tioxi-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-[2-(2-metoxietoxi)-3-propoxibenzil]-2-tioxi-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-(6-etoxi-piridin-2-ilmetil)-2-tioxi-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-piperidin-3-ilmetil-2-tioxi-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-(2-metoxi-2-metilpropil)-2-tioxi-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-(2-etoxi-2-metilpropil)-2-tioxi-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-(piperidin-4-ilmetil)-2-tioxi-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-[(1-metilpiperidin-3-il)metil]-2-tioxi-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-[2-hidroxí-2-(4-metoxifenil)etil]-2-tioxi-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-(2-metoxibenzil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(3-metoxibenzil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(2,4-dimetoxibenzil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-{[3-(2-etoxietoxi)piridin-2-il]metil}-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(6-oxo-1,6-di-hidropiridin-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(5-cloro-1H-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(5-fluoro-1H-indol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-indol-6-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-indol-5-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(5-fluoro-1H-indol-3-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-imidazol-5-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

1-[(4,5-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona; e
7-bromo-1-isobutil-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

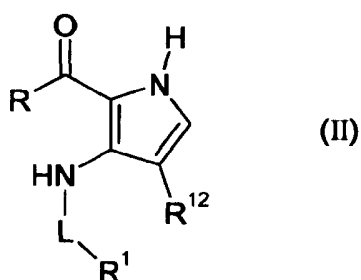
13. Composto de acordo com a reivindicação 1, sendo o referido composto:

1-(2-isopropoxietil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetra-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

14. Composto de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 13, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para ser utilizado como um medicamento.
15. Composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 13, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, opcionalmente em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.
16. Utilização de um composto de fórmula (I) como definido em qualquer uma das Reivindicações 1 a 13, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, no fabrico de um medicamento, para o tratamento ou profilaxia de doenças ou estados nos quais é benéfica a inibição da enzima MPO.
17. Utilização de um composto de fórmula (I) como definido em qualquer uma das Reivindicações 1 a 13, ou um seu sal

farmaceuticamente aceitável, no fabrico de um medicamento, para o tratamento ou profilaxia de distúrbios neuroinflamatórios.

18. Utilização de acordo com a reivindicação 17, em que o referido distúrbio neuroinflamatório é esclerose múltipla.
19. Utilização de acordo com a reivindicação 17, em que o referido distúrbio neuroinflamatório é doença de Parkinson.
20. Utilização de acordo com a reivindicação 16, em que a referida doença ou estado é aterosclerose.
21. Utilização de acordo com a reivindicação 16, em que a referida doença ou estado é COPD.
22. Processo para a preparação de um composto de fórmula (I), como definido em qualquer uma das Reivindicações 1 a 13, ou um seu sal, tautómero, enantiómero, diastereómero ou racemato farmaceuticamente aceitável, em que o processo compreende a reacção de um composto de fórmula (II)



em que R^1 , R^{12} e L são como definidos na reivindicação 1 e R representa alcoxilo de C1 a 6 com o oxigénio numa ligação directa com o carbonilo na fórmula (II) ou NH_2 ; com um

isotiocianato de alcóxicarbonilo de C1 a 6 ou com um isotiocianato de fenilcarbonilo, em que o grupo fenilo está opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente seleccionados de alquilo de C1 a 6, halogéneo, alcóxido de C1 a 6, NO₂, OH, CN, alquilamino de C1 a 6 ou NH₂;

e, quando necessário, conversão do composto de fórmula (I) resultante, ou outro seu sal, num seu sal farmacologicamente aceitável; ou conversão do composto de fórmula (I) resultante num outro composto de fórmula (I); e, quando desejado, conversão do composto de fórmula (I) resultante num seu isómero óptico.

Lisboa, 1 de Outubro de 2012