



(51) МПК  
*C07D 487/04* (2006.01)  
*A61K 31/519* (2006.01)  
*A61P 9/10* (2006.01)  
*A61P 11/12* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010139806/04, 05.12.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 05.12.2005

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 05.12.2005

(30) Конвенционный приоритет:

06.12.2004 SE 0402972-4;

13.05.2005 SE 0501093-9

Номер и дата приоритета первоначальной заявки,  
 из которой данная заявка выделена:

2007119307 06.12.2004

(43) Дата публикации заявки: 10.04.2012 Бюл. № 10

(45) Опубликовано: 20.03.2016 Бюл. № 8

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
 поиске: WO 2003/089430 A1,30.10.2003 &  
 RU2323219C2. WO 9940091 A1,12.08.1999. RU  
 99116033 A 27.06.2001. KIN ICHI IMAI. Studies  
 on Nucleic Acid Antagonists.VII.Synthesis and  
 Characterization of 1,4,6-Triazaindenes(5H-  
 Pyrrolo[3,2-d]pyrimidines, Chemical &  
 Pharmaceutical Bulletin, v.12, No.9, p.1030-1042.

Адрес для переписки:

191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(72) Автор(ы):

**БЁГЕВИГ Андерс (SE),**  
**ЛО-АЛЬФРЕДССОН Ивонне (SE),**  
**ПИВОНКА Дональд (US),**  
**ТИДЕН Анна-Карин (SE)**

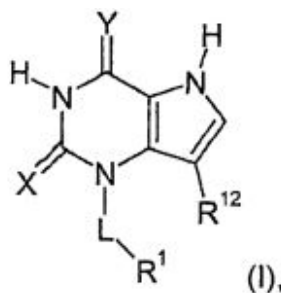
(73) Патентообладатель(и):

**АстраЗенека АБ (SE)**

(54) **НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛО[3,2-d]ПИРИМИДИН-4-ОНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ТЕРАПИИ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам или их фармацевтически приемлемым солям, которые обладают свойствами ингибиторов фермента миелопероксидазы (МПО) и являются особенно полезными в лечении или профилактике нейровоспалительных, сердечно-сосудистых и респираторных расстройств. В формуле (I)



по меньшей мере один из X и Y представляет собой S, и другой представляет собой O; L представляет собой C<sub>1-7</sub>-алкилен, возможно включающий гетероатом, выбранный из O, где указанный алкилен возможно замещен одним или

более чем одним заместителем, независимо выбранным из ОН, С<sub>1-6</sub>алкила и С<sub>1-6</sub>алкокси; R<sup>1</sup> представляет собой водород или 1) частично ненасыщенное 6-членное кольцо, включающее один гетероатом, выбранный из N, и возможно включающее карбонильную группу; или 2) ароматическую кольцевую систему, выбранную из: фенила, моноциклической 5- или 6-членной гетероароматической кольцевой структуры, содержащей 1-2 гетероатома, выбранных из N, и бициклической гетероароматической кольцевой структуры, содержащей 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, где указанный гетероцикл

конденсирован с бензольным кольцом, где указанная ароматическая кольцевая система возможно замещена одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена, ОН, С<sub>1-7</sub>алкила, С<sub>1-7</sub>алкокси; где указанный алкокси возможно дополнительно замещен С<sub>1-6</sub>алкокси и где указанный алкил возможно дополнительно замещен гидроксильной или С<sub>1-6</sub>алкокси; R<sup>12</sup> представляет собой водород;

при условии, что указанное соединение не представляет собой 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он. 7 н. и 15 з.п. ф-лы, 1 табл., 33 пр.

R U 2 5 7 7 8 5 8 C 2

R U 2 5 7 7 8 5 8 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*C07D 487/04* (2006.01)  
*A61K 31/519* (2006.01)  
*A61P 9/10* (2006.01)  
*A61P 11/12* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2010139806/04, 05.12.2005

(24) Effective date for property rights:  
05.12.2005

Priority:

(22) Date of filing: 05.12.2005

(30) Convention priority:  
06.12.2004 SE 0402972-4;  
13.05.2005 SE 0501093-9Number and date of priority of the initial application,  
from which the given application is allocated:  
2007119307 06.12.2004

(43) Application published: 10.04.2012 Bull. № 10

(45) Date of publication: 20.03.2016 Bull. № 8

Mail address:

191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT"

(72) Inventor(s):

**BEGEVIG Anders (SE),**  
**LO-ALFREDSSON Ivonne (SE),**  
**PIVONKA Donald (US),**  
**TIDEN Anna-Karin (SE)**

(73) Proprietor(s):

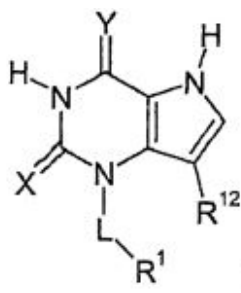
AstraZeneka AB (SE)

(54) **NEW PYRROLO[3,2-d]PYRIMIDIN-4-ONE DERIVATIVES AND USING THEM IN THERAPY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: in formula



at least one of X and Y

represents S, and the other represents O; L represents C<sub>1-7</sub>alkylene optionally including a heteroatom specified in O, wherein the above alkylene is optionally substituted by one or more substitutes independently specified in OH, C<sub>1-6</sub>alkyl and C<sub>1-6</sub>alkoxy; R<sup>1</sup> represents hydrogen or 1) a partially substituted 6-merous ring containing one heteroatom specified in N, and optionally containing a carbonyl group; or 2) an aromatic ring system specified in: phenyl, a monocyclic 5- or 6-merous heteroaromatic ring structure containing

1-2 heteroatoms specified in N, and a bicyclic heteroaromatic ring structure containing a 5- or 6-merous heterocycle containing 1-2 heteroatoms specified in N, wherein the above heterocycle is condensed with a benzene ring, wherein the above aromatic ring system is optionally substituted by one or more substitutes optionally specified in halogen, OH, C<sub>1-7</sub>alkyl, C<sub>1-7</sub>alkoxy; wherein the above alkoxy is optionally additionally substituted by C<sub>1-6</sub>alkoxy, and wherein the above alkyl is optionally additionally substituted by hydroxy or C<sub>1-6</sub>alkoxy; R<sup>12</sup> represents hydrogen; provided the above compound is other than 1-(2-isopropoxyethyl)-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydropyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one.

EFFECT: invention refers to the new compounds of formula (I), their tautomers or their pharmaceutically acceptable salts, which possess the properties of myeloperoxidase (MPO) inhibitors and are especially effective in treating or preventing neuroinflammatory, cardiovascular and respiratory disorders.

22 cl, 1 tbl, 33 ex

## Область изобретения

Настоящее изобретение относится к новым производным пирроло[3,2-d]пиримидин-4-она, к способам их получения, к композициям, содержащим их, и к их применению в терапии.

## 5 Предшествующий уровень техники

Миелопероксидаза (МПО) представляет собой гемсодержащий фермент, обнаруживаемый главным образом в полиморфоядерных лейкоцитах (ПМЯЛ). МПО является одним из членов разнообразного белкового семейства пероксидаз млекопитающих, которое также включает пероксидазу эозинофилов, пероксидазу щитовидной железы, пероксидазу слюны, лактопероксидазу, простагландин H синтазу и другие. Зрелый фермент представляет собой димер из идентичных частей. Каждая часть молекулы содержит ковалентно связанный гем, который демонстрирует необычные спектральные свойства, ответственные за характерный зеленый цвет МПО. Расщепление дисульфидного мостика, связывающего две части МПО, дает геми-фермент, который демонстрирует спектральные и каталитические свойства, неотличимые от свойств интактного фермента. Данный фермент использует пероксид водорода для окисления хлорида до хлорноватистой кислоты. Другие галогениды и псевдогалогениды (такие как тиоцианат) также являются физиологическими субстратами МПО.

ПМЯЛ особенно важны для борьбы с инфекциями. Эти клетки содержат МПО с хорошо подтвержденным бактерицидным действием. ПМЯЛ действуют неспецифично путем фагоцитоза для поглощения микроорганизмов, включают их в вакуоли, называемые фагосомами, которые сливаются с гранулами, содержащими миелопероксидазу, с образованием фаголизосом. В фаголизосомах ферментативная активность миелопероксидазы приводит к образованию хлорноватистой кислоты, сильнодействующего бактерицидного соединения. Сама хлорноватистая кислота является окислителем и наиболее сильно реагирует с тиолами и тиоэфирами, но также превращает амины в хлорамины и хлорирует ароматические аминокислоты. Макрофаги представляют собой большие фагоцитирующие клетки, которые, подобно ПМЯЛ, способны фагоцитировать микроорганизмы. Макрофаги могут генерировать пероксид водорода и при активации также продуцируют миелопероксидазу. МПО и пероксид водорода также могут высвободиться наружу из клеток, где реакция с хлоридом может индуцировать повреждение прилегающей ткани.

Связь активности миелопероксидазы с заболеванием подразумевали при неврологических заболеваниях с нейровоспалительной реакцией, включая рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и инсульт, а также при других воспалительных заболеваниях или состояниях, таких как астма, хроническая обструктивная болезнь легких, кистозный фиброз, атеросклероз, воспалительная болезнь кишечника, гломерулярное повреждение почек и ревматоидный артрит. Также предполагали, что рак легкого связан с высокими уровнями МПО.

## 40 Рассеянный склероз (РС)

МПО-позитивные клетки в большом количестве присутствуют в кровотоке и в ткани, подвергающейся воспалению. Более конкретно, макрофаги и микроглия, содержащие МПО, были подтверждены в ЦНС во время заболевания: рассеянного склероза (Nagra RM, et al. Journal of Neuroimmunology 1997; 78(1-2):97-107), болезни Паркинсона (Choi D-K, et al. J. Neurosci. 2005; 25(28):6594-600) и болезни Альцгеймера (Green PS, et al. Journal of Neurochemistry. 2004; 90(3):724-33). Предполагается, что некоторые аспекты хронического продолжающегося воспаления приводят к очень сильной деструкции, где важную роль имеют агенты из реакций МПО.

Данный фермент высвобождается внеклеточно, а также в фаголизосомы в нейтрофилах (Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. *Blood* 1998; 92(9):3007-17). Предпосылкой для активности МПО является присутствие пероксида водорода, генерированного никотинамидаденин-динуклеотидфосфат-оксидазой (NADPH-оксидазой) и последующей дисмутацией супероксида. Окисленный фермент способен использовать множество разных субстратов, из которых лучше всего распознается хлорид. В этой реакции образуется сильный нерадикальный окислитель - хлорноватистая кислота (HOCl). HOCl очень эффективно окисляет серосодержащие аминокислоты, такие как цистеин и метионин (Peskin AV, Winterbourn CC. *Free Radical Biology and Medicine* 2001; 30(5):572-9). Она также образует хлорамины с аминок группами как в белках, так и в других биомолекулах (Peskin AV. et al. *Free Radical Biology and Medicine* 2004; 37(10):1622-30). Она хлорирует фенолы (такие как тирозин) (Hazen SL. et al. *Mass Free Radical Biology and Medicine* 1997; 23(6):909-16) и ненасыщенные связи в липидах (Albert CJ. et al. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(26):23733-41), окисляет центры с железом (Rosen H, Klebanoff SJ. *Journal of Biological Chemistry* 1982; 257(22):13731-354) и перекрестно связывает белки (Fu X, Mueller DM, Heinecke JW. *Biochemistry* 2002; 41(4):1293-301).

Протеолитические каскады участвуют как в проникновении клеток через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), так и в разрушении ГЭБ, миелина и нервных клеток (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.). Активация металлопротеиназ матрикса (МПМ) может осуществляться через действие протеаз, расположенных выше в каскаде, а также через окисление дисульфидного мостика (Fu X. et al. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(44):41279-87; Gu Z. et al. *Science* 2002; 297(5584):1186-90). Это окисление может быть либо нитрозилированием, либо окислением, опосредованным HOCl. Обе реакции могут быть следствием активности МПО. В нескольких сообщениях предполагали о роли МПМ в целом и, в частности, МПМ-9 во влиянии на инфильтрацию клеток, а также в повреждении ткани (разрушении ГЭБ и демиелинизации), как при РС, так и при ЕАЕ (для обзора смотри Yong VW. et al. выше). Важность этих конкретных видов механизмов при РС исходит из исследований, где в ткани мозга и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при РС идентифицировали повышенную активность и присутствие протеаз. Поддерживающие данные также получали путем проведения исследований ЕАЕ с мышами, имеющими дефицит некоторых протеаз, для которых подразумевали вовлечение в патологию РС, или путем применения фармакологических подходов.

Предполагают, что демиелинизация зависит от цитотоксических Т-клеток и токсичных продуктов, генерированных активированными фагоцитами (Lassmann H. *J Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(6):695-7). На потерю аксонов, таким образом, влияют протеазы и реакционноспособные промежуточные соединения кислорода и азота. Когда присутствует МПО, она очевидно будет иметь способность как к активации протеаз (непосредственно, а также через отмену ингибирования, влияя на ингибиторы протеазы), так и к генерации реактивных соединений.

#### Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой болезненное состояние, отличающееся ограничением потока воздуха, которое не является полностью обратимым. Ограничение потока воздуха обычно является как прогрессирующим, так и связанным с ненормальной воспалительной реакцией легких на токсичные частицы или газы. ХОБЛ представляет собой важную проблему здравоохранения. В Соединенных Штатах она является четвертой лидирующей причиной хронической заболеваемости и смертности, и в 2020 прогнозируется на 5-ом месте в мире в качестве самого

обременительного заболевания. В Великобритании распространение ХОБЛ составляет 1,7% у мужчин и 1,4% у женщин. ХОБЛ охватывает диапазон тяжести заболевания от умеренной до очень тяжелой, причем стоимость лечения быстро возрастает по мере увеличения тяжести.

5 Уровни МПО в мокроте и бронхоальвеолярных выделениях (БАВ) значительно выше у пациентов с ХОБЛ, чем у нормальных некурящих контрольных пациентов (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). Уровни МПО дополнительно повышаются во время обострений  
10 данного заболевания (Fiorini G. et al. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2000; 54:274-278; Crooks S.W. et al. *European Respiratory Journal*. 15(2):274-80, 2000). Роль МПО, вероятно, является более важной при обострениях ХОБЛ (Sharon S.D. et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001:163:349-355).

Помимо деструктивной способности МПО существует сильная клиническая связь с  
15 сосудистым заболеванием (Baldus S. et al. *Circulation* 2003:108:1440-5). Дисфункциональные полиморфизмы МПО ассоциированы с пониженным риском смертности от заболевания коронарных артерий (Nikroor B. et al. *Am Heart J* 2001; 142:336), и пациенты с высокими  
20 уровнями МПО в сыворотке имеют повышенный риск острого коронарного синдрома. Эффекты МПО на сосудистое заболевание могут простираются до ХОБЛ, так как существует строгое доказательство того, легочные сосуды являются одним из самых  
25 ранних мест поражения легких курящих. Описали поразительные изменения в интима артерий легких, которые показывают взаимосвязь с дозой курения (Hale K.A., Niewoehner D.E., Cosio M.G. *Am Rev Resp Dis* 1980:122:273-8). Физиологическая функция МПО связана с врожденной защитой хозяина. Эта роль, однако, не является критической, так как в большинстве случаев пациенты с недостаточностью МПО имеют относительно  
30 неопасные симптомы (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). В итоге, существует множество доказательств того, что повышенные уровни МПО при ХОБЛ могут способствовать заболеванию посредством нескольких механизмов. Следовательно, можно ожидать, что избирательный ингибитор МПО облегчит как острые, так и хронические воспалительные  
35 аспекты ХОБЛ, и может ослабить развитие эмфиземы.

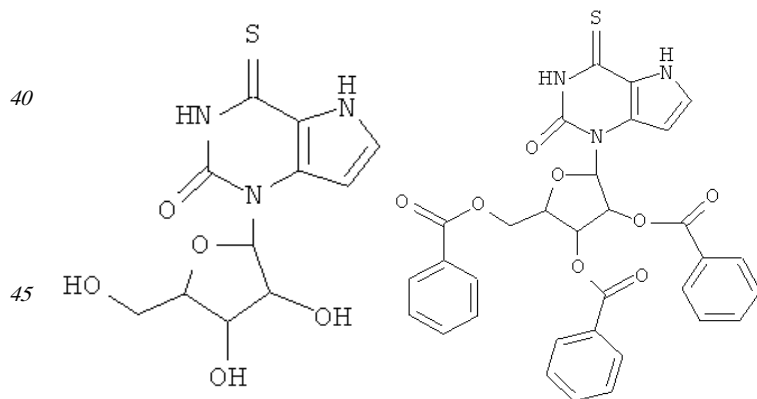
#### Атеросклероз

Ингибитор МПО должен ослаблять предрасположенность к атеросклерозу и/или  
восприимчивость существующих атеросклеротических поражений и, посредством этого, снижать риск острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии или инсульта.  
35 Несколько групп данных подтверждают роль МПО в атеросклерозе. МПО экспрессируется в плечевых участках и в некротическом ядре атеросклеротических поражений человека, и активный фермент выделили из аутопсических образцов поражений человека (Daugherty, A. et al. (1994) *J Clin Invest* 94(1): 437-44). Повышенное количество макрофагов, экспрессирующих МПО, продемонстрировали в поражениях  
40 человека, связанных с эрозией и разрывом, по сравнению с жировыми прослойками, что свидетельствует об особой роли МПО в острых коронарных синдромах (Sugiyama, S. et al. (2001) *Am J Pathol* 158(3): 879-91). Пациенты с установленным заболеванием коронарных артерий имеют более высокие уровни МПО в плазме и в лейкоцитах, чем здоровые контрольные пациенты (Zhang, R. et al. (2001) *Jama* 286(17): 2136-42). Кроме  
45 того, в двух больших проспективных исследованиях уровни МПО в плазме предсказывали риск развития будущих коронарных осложнений или реваскуляризации (Baldus, S. et al. (2003) *Circulation* 108(12): 1440-5; Brennan, M. et al. (2003) *N Engl J Med* 349(17): 1595-604). Общая недостаточность МПО у человека имеет частоту случаев 1

на 2000-4000 индивидуумов. Эти индивидуумы в основном выглядят здоровыми, но сообщали о нескольких случаях серьезной инфекции *Candida*. Интересно, что человек с недостатком МПО менее подвержен сердечно-сосудистому заболеванию, чем контроли с нормальными уровнями МПО (Kutter, D. et al. (2000) *Acta Haematol* 104(1)).

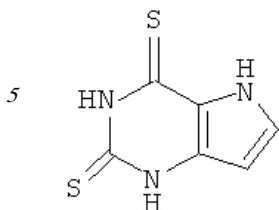
5 Полиморфизм в промоторе МПО воздействует на экспрессию, что приводит к появлению индивидуумов с сильной и слабой экспрессией МПО. В трех разных исследованиях генотип с сильной экспрессией связывали с повышенным риском сердечно-сосудистого заболевания (Nikpoor, B. et al. (2001) *Am Heart J* 142(2): 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). Данные, собранные на протяжении последних десяти лет, указывают на то, что проатерогенные действия МПО включают окисление липопротеинов, индукцию дисфункции эндотелия через потребление оксида азота и дестабилизацию атеросклеротических поражений путем активации протеаз (Nicholls, S. J. and S. L. Hazen (2005) *Arterioscler Thromb Vase Biol* 25(6): 1102-11). Недавно несколько   
15 исследований сосредоточились на нитро- и хлортирозиновых модификациях липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Поскольку хлортирозиновые модификации *in vivo* могут генерироваться только хлорноватистой кислотой, продуцируемой МПО, эти модификации рассматриваются как специфические маркеры активности МПО (Hazen, S. L. and J. W. Heinecke (1997) *J Clin Invest* 99(9): 2075-81). Частицы ЛНП, подверженные действию МПО *in vitro*, становятся агрегированными, что приводит к облегченному поглощению посредством фагоцитарных рецепторов макрофагов и образования пенных клеток (Hazell, L. J. and R. Stocker (1993) *Biochem J* 290 (Pt 1): 165-72). Хлортирозиновая модификация апоА1,   
20 главного аполипопротеина холестерина ЛВП, приводит к ослабленной холестерин-акцепторной функции (Bergt, C., S. et al. (2004) *Proc Natl Acad Sci USA*; Zheng, L. et al. (2004) *J Clin Invest* 114(4): 529-41). Систематические исследования этих механизмов показали, что в плазме МПО связывается и транспортируется с апоА1. Кроме того, МПО специфически направляется к тем остаткам тирозина апоА1, которые физически взаимодействуют с кассетным транспортером макрофагов ABCA1 во время оттока   
30 холестерина из макрофага (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). Таким образом, МПО, по-видимому, имеет двойную усугубляющую роль в атеросклеротических поражениях, то есть увеличивает накопление липидов через агрегацию частиц ЛНП и снижает обратный транспорт холестерина посредством атаки   
35 на белок апоА1 ЛВП.

1-β-О-Рибофуранозил-2-оксопирроло[3,2-d]пиримидин-4(3Н,5Н)-тион и 1-(2,3,5-три-О-бензоил-1-β-Г-рибофуранозил)-2-оксопирроло[3,2-d]пиримидин-4(3Н,5Н)-тион



раскрыты в *J. Heterocyclic Chemistry*, 1992, 29, 343-354. Этим соединениям не

приписывают никакой фармакологической активности. 5,7-Димеркапто-1,4,6-триазаинден S

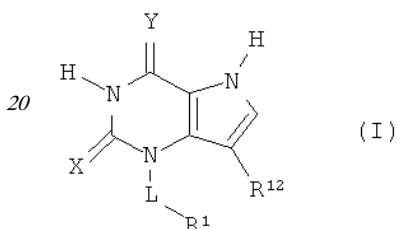


10 раскрыт в Chem. Pharm. Bull., 1964, 12, 1030-1042 и в патенте Японии JP 02160235 A2. Этому соединению не приписывают никакой фармакологической активности.

В настоящем изобретении раскрыты новые производные пирроло[3,2-d]пиримидин-4-она, которые неожиданно проявляют полезные свойства в качестве ингибиторов фермента МПО. Эти соединения также могут показывать избирательность в отношении родственных ферментов, например лактопероксидазы (ЛПО) и пероксидазы щитовидной железы (ПЩЗ).

15 Описание изобретения

В настоящем изобретении предложены соединения формулы (I)



где:

25 по меньшей мере один из X и Y представляет собой S, и другие представляют собой O или S;

L представляет собой прямую связь или C<sub>1-7</sub>-алкилен, возможно включающий гетероатом, выбранный из O, S(O)<sub>n</sub> и NR<sup>6</sup>, где указанный алкилен возможно включает одну или две двойные связи углерод-углерод, и где указанный алкилен возможно замещен одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из OH, галогена, CN и NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>1-6</sub>-алкила и C<sub>1-6</sub>-алкокси, где указанный алкокси возможно включает карбонил, смежный с кислородом;

35 n представляет собой целое число 0, 1 или 2;

R<sup>1</sup> представляет собой водород или

1) насыщенное или частично ненасыщенное 3-7-членное кольцо, возможно включающее один или два гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, и возможно включающее карбонильную группу, возможно замещенную одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена, SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, OH, C<sub>1-7</sub>-алкила, C<sub>1-7</sub>-алкокси, CN, CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, NR<sup>2</sup>COR<sup>3</sup> и COR<sup>3</sup>, где указанный алкокси возможно дополнительно замещен C<sub>1-7</sub>-алкокси и возможно включает карбонил, смежный с кислородом, и где указанный алкил возможно дополнительно замещен гидроксидом или C<sub>1-6</sub>-алкокси, и где указанные алкил или алкокси возможно включают карбонил, смежный с кислородом, или в любом положении в алкиле;

или

2) ароматическую кольцевую систему, выбранную из фенила, бифенила, нафтила

или моноциклической или бициклической гетероароматической кольцевой структуры, содержащей 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где указанная ароматическая кольцевая система возможно замещена одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена,  $\text{SO}_2\text{R}^9$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ , OH,  $\text{C}_{1-7}$ алкила,  $\text{C}_{1-7}$ алкокси, CN,  $\text{CONR}^2\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^2\text{COR}^3$  и  $\text{COR}^3$ ; где указанный алкокси возможно дополнительно замещен  $\text{C}_{1-6}$ алкокси и возможно включает карбонил, смежный с кислородом, и где указанный алкил возможно дополнительно замещен гидроксильной или  $\text{C}_{1-6}$ алкокси, и где указанные алкил или алкокси возможно включают карбонил, смежный с кислородом, или в любом положении в алкиле;

$\text{R}^{12}$  представляет собой водород или галоген, или углерод, возможно замещенный одним-тремя атомами галогена;

в каждом случае,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^9$  и  $\text{R}^{10}$  независимо представляют собой водород,  $\text{C}_{1-6}$ алкил или  $\text{C}_{1-6}$ алкокси, где указанный алкокси возможно включает карбонил, смежный с кислородом, где указанный алкил возможно дополнительно замещен галогеном,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси, CHO,  $\text{C}_{2-6}$ алканоилом, OH,  $\text{CONR}^7\text{R}^8$  и  $\text{NR}^7\text{OR}^8$ ;

или каждая группа  $\text{NR}^2\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$  и  $\text{NR}^9\text{R}^{10}$  независимо представляет собой 5-7-членное насыщенное азациклическое кольцо, возможно включающее один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и  $\text{NR}^{11}$ , где указанное кольцо возможно дополнительно замещено галогеном,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси, CHO,  $\text{C}_{2-6}$ алканоилом, OH,  $\text{CONR}^7\text{R}^8$  и  $\text{NR}^7\text{COR}^8$ ;

в каждом случае,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  и  $\text{R}^{11}$  независимо представляют собой водород или  $\text{C}_{1-6}$ алкил, или группа  $\text{NR}^7\text{R}^8$  представляет собой 5-7-членное насыщенное азациклическое кольцо, возможно включающее один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и  $\text{NR}^{11}$ ; и его фармацевтически приемлемые соли;

при условии, что соединения 1- $\beta$ -D-рибофуранозил-2-оксопирроло[3,2-d]пиримидин-4(3H,5H)-тион, 1-(2,3,5-три-O-бензоил-1- $\beta$ -D-рибофуранозил)-2-оксопирроло[3,2-d]пиримидин-4(3H,5H)-тион и 5,7-димеркапто-1,4,6-триазаинден исключены из объема защиты.

Соединения формулы (I) могут существовать в энантиомерных формах. Следует понимать, что все энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры и их смеси включены в объем изобретения.

Соединения формулы (I) могут существовать в таутомерных формах. Все такие таутомеры и смеси таутомеров включены в объем настоящего изобретения.

Если не указано иначе, термин « $\text{C}_{1-6}$ алкил», на который здесь ссылаются, означает алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, имеющую от 1 до 6 атомов углерода. Примеры таких групп включают метил, этил, 1-пропил, н-бутил, изо-бутил, трет-бутил, пентил и гексил, но не ограничены ими. Термин « $\text{C}_{1-7}$ алкил» следует интерпретировать аналогичным образом.

Если не указано иначе, термин « $\text{C}_{1-7}$ алкилен», на который здесь ссылаются, означает алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, имеющую от 1 до 7 атомов углерода, имеющую две свободные валентности. Примеры таких групп включают метилен, этилен, пропилен, гексаметилен и этилэтилен, но не ограничены ими. Термин

«C<sub>1-3</sub>алкилен» следует интерпретировать аналогичным образом.

Если не указано иначе, термин «C<sub>1-6</sub>алкокси», на который здесь ссылаются, означает алкокси группу с прямой или разветвленной цепью, имеющую от 1 до 6 атомов углерода. Примеры таких групп включают метокси, этокси, 1-пропокси, 2-пропокси (изо-пропокси), трет-бутокси и пентокси, но не ограничены ими. Термин «C<sub>1-7</sub>алкокси» следует интерпретировать аналогичным образом.

Если не указано иначе, термин «C<sub>2-6</sub>алканоил», на который здесь ссылаются, означает алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, имеющую от 1 до 5 атомов углерода с возможным расположением карбонильной группы на алкильной группе. Примеры таких групп включают ацетил, пропионил и пивалоил, но не ограничены ими.

Если не указано иначе, термин «галоген», на который здесь ссылаются, означает фторо, хлоро, бромо и йодо.

Примеры насыщенного или частично ненасыщенного 3-7-членного кольца, возможно включающего один или два гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, и возможно включающего карбонильную группу, включают циклопропан, циклопентан, циклогексан, циклогексен, циклопентанон, тетрагидрофуран, пирролидин, пиперидин, тетрагидропиридин, морфолин, пиперазин, пирролидинон и пиперидинон, но не ограничены ими.

Примеры моноциклической или бициклической гетероароматической кольцевой структуры, содержащей 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, включают фуран, тиофен, пиррол, оксазол, изоксазол, тиазол, имидазол, пиразол, триазол, тетразол, пиридин, пиазин, пиримидин, пиридазин, бензофуран, индол, изоиндол и бензимидазол, но не ограничены ими.

Примеры 5-7-членного насыщенного азациклического кольца, возможно включающего один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и NR, включают пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин и тиоморфолин, но не ограничены ими.

В определении L, «C<sub>1-7</sub>алкилен; возможно включающий гетероатом, выбранный из O, S(O)<sub>n</sub> и NR<sup>6</sup>; где указанный алкилен возможно включает одну или две двойные связи углерод-углерод» охватывает структуру насыщенной или ненасыщенной прямой или разветвленной цепи из 1-7 атомов углерода, имеющей две свободные валентности, в которой любые два атома углерода, связанных одиночными связями, возможно разделены O, S или NR<sup>6</sup>. Данное определение, таким образом, включает, например, метилен, этилен, пропилен, гексаметилен, этилэтилен, -CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S- и -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>-.

В одном воплощении R<sup>1</sup> представляет собой водород.

В другом воплощении X представляет собой S, и Y представляет собой O.

В еще одном другом воплощении Y представляет собой S, и X представляет собой O.

В еще одном другом воплощении L представляет собой прямую связь или представляет собой C<sub>1-7</sub>алкилен, возможно включающий гетероатом, выбранный из O, S(O)<sub>n</sub> и NR<sup>6</sup>, где указанный алкилен возможно включает одну или две двойные связи углерод-углерод, и где указанный алкилен возможно замещен одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из OH, C<sub>1-6</sub>алкокси, галогена, CN и NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>.

В еще одном другом воплощении L представляет собой прямую связь или представляет собой C<sub>1-7</sub>алкилен, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из OH, C<sub>1-6</sub>алкокси, галогена, CN и NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>.

5 В еще одном другом воплощении L представляет собой прямую связь или представляет собой C<sub>1-7</sub>алкилен, возможно замещенный одним или более чем одним C<sub>1-6</sub>алкокси.

10 В еще одном другом воплощении L представляет собой прямую связь или представляет собой C<sub>1-3</sub>алкилен, где указанный алкилен возможно замещен одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из OH, C<sub>1-6</sub>алкокси, галогена, CN и NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>.

15 В еще одном другом воплощении L представляет собой C<sub>1-3</sub>алкилен, где указанный алкилен возможно замещен одним или более чем одним C<sub>1-6</sub>алкокси.

В еще одном другом воплощении L представляет собой прямую связь или представляет собой возможно замещенный метилен (-CH<sub>2</sub>-).

В еще одном другом воплощении L представляет собой прямую связь или представляет собой возможно замещенный этилен (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-).

20 В еще одном другом воплощении R<sup>1</sup> представляет собой насыщенное или частично ненасыщенное 3-7-членное кольцо, возможно включающее один или два гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, и возможно включающее карбонильную группу, где указанное кольцо возможно замещено одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена, SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SC<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, OH, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, 25 CN, CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, NR<sup>2</sup>OR<sup>3</sup> и COR<sup>3</sup>, где указанный алкокси возможно дополнительно замещен C<sub>1-6</sub>алкокси, и где указанный алкил возможно дополнительно замещен гидроксидом или C<sub>1-6</sub>алкокси.

30 В еще одном другом воплощении R<sup>1</sup> представляет собой насыщенное или частично ненасыщенное 3-7-членное кольцо, возможно включающее один или два гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, и возможно включающее карбонильную группу, где указанное кольцо возможно замещено одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>алкокси, где указанный алкокси 35 возможно дополнительно замещен C<sub>1-6</sub>алкокси.

В еще одном другом воплощении R<sup>1</sup> представляет собой ароматическую кольцевую систему, выбранную из фенила, бифенила, нафтила, или моноциклическую или бициклическую гетероароматическую кольцевую структуру, содержащую 1-3 40 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где указанное ароматическое кольцо возможно замещено одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена, SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, OH, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, CN, CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, NR<sup>2</sup>COR<sup>3</sup> и COR<sup>3</sup>, где указанный алкокси возможно дополнительно замещен C<sub>1-6</sub>алкокси, и где 45 указанный алкил возможно дополнительно замещен гидроксидом или C<sub>1-6</sub>алкокси.

В еще одном другом воплощении R<sup>1</sup> представляет собой ароматическую кольцевую систему, выбранную из фенила, бифенила, нафтила, или пяти- или шестичленное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из

O, N и S, где указанное ароматическое кольцо возможно замещено одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>алкокси, где указанный алкокси возможно дополнительно замещен C<sub>1-6</sub>алкокси.

5 В еще одном другом воплощении R<sup>1</sup> представляет собой возможно замещенный фенил.

В еще одном другом воплощении R<sup>1</sup> представляет собой возможно замещенный пиридил.

10 В еще одном другом воплощении L представляет собой C<sub>1-7</sub>алкилен, и R<sup>1</sup> представляет собой H.

В еще одном другом воплощении L представляет собой возможно замещенный C<sub>1-3</sub>алкилен, и R<sup>1</sup> представляет собой насыщенное или частично ненасыщенное 3-7-членное кольцо, возможно включающее один или два гетероатома, независимо  
15 выбранных из O, N и S, и возможно включающее карбонильную группу, где указанное кольцо возможно замещено одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена, SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, OH, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, CN, CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, NR<sup>2</sup>COR<sup>3</sup> и COR<sup>3</sup>, где указанный алкокси возможно дополнительно замещен C<sub>1-6</sub>алкокси,  
20 и где указанный алкил возможно дополнительно замещен гидрокси или C<sub>1-6</sub>алкокси.

В еще одном другом воплощении L представляет собой возможно замещенный C<sub>1-3</sub>алкилен, и R<sup>1</sup> представляет собой насыщенное или частично ненасыщенное 3-7-членное кольцо, возможно включающее один или два гетероатома, независимо  
25 выбранных из O, N и S, и возможно включающее карбонильную группу, где указанное кольцо возможно замещено одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>алкокси, где указанный алкокси возможно дополнительно замещен C<sub>1-6</sub>алкокси.

30 В еще одном другом воплощении L представляет собой возможно замещенный C<sub>1-3</sub>алкилен, и R<sup>1</sup> представляет собой ароматическую кольцевую систему, выбранную из фенила, бифенила, нафтила, или пяти- или шестичленного гетероароматического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S; где указанное ароматическое кольцо возможно замещено одним или более чем одним заместителем,  
35 независимо выбранным из галогена, SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, OH, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, CN, CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, NR<sup>2</sup>COR<sup>3</sup> и COR<sup>3</sup>, где указанный алкокси возможно дополнительно замещен C<sub>1-6</sub>алкокси, и где указанный алкил возможно дополнительно замещен гидрокси или C<sub>1-6</sub>алкокси.

40 В еще одном другом воплощении L представляет собой возможно замещенный C<sub>1-3</sub>алкилен, и R<sup>1</sup> представляет собой ароматическую кольцевую систему, выбранную из фенила, бифенила, нафтила, или пяти- или шестичленного гетероароматического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где указанное ароматическое кольцо возможно замещено одним или более чем одним заместителем,  
45 независимо выбранным из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>алкокси, где указанный алкокси возможно дополнительно замещен C<sub>1-6</sub>алкокси.

В еще одном другом воплощении X представляет собой S, Y представляет собой O,

L представляет собой возможно замещенный C<sub>1-3</sub>алкилен, и R<sup>1</sup> представляет собой возможно замещенный фенил.

В еще одном другом воплощении X представляет собой S, Y представляет собой O,  
5 L представляет собой возможно замещенный C<sub>1-3</sub>алкилен, и R<sup>1</sup> представляет собой возможно замещенный пиридил.

В еще одном другом воплощении X представляет собой S, Y представляет собой O,  
L представляет собой C<sub>1-3</sub>алкилен, замещенный C<sub>1-3</sub>алкокси, и R<sup>1</sup> представляет собой  
10 водород.

Конкретные соединения по данному изобретению включают:

- 1-бутил-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-изобутил-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-(2-фтор-бензил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-[2-(2-метоксиэтокси)-3-пропоксибензил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-(6-этокси-пиридин-2-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-пиперидин-3-илметил-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-бутил-4-тиоксо-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-он;
- 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-(2-метокси-2-метилпропил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-(2-этокси-2-метилпропил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-(пиперидин-4-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-[(1-метилпиперидин-3-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-[2-гидрокси-2-(4-метоксифенил)этил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-(2-метоксибензил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-(3-метоксибензил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-(2,4-диметоксибензил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ОН;
- 1-{[3-(2-этоксиэтокси)пиридин-2-ил]метил}-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-[(6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-(1H-индол-3-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-(1H-бензимидазол-2-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-[(5-хлор-1H-индол-2-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-[(5-фтор-1H-индол-2-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-(1H-индол-6-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;

1-(1H-индол-5-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;  
1-[(5-фтор-1H-индол-3-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]  
пиримидин-4-он;

5 1-(1H-имидазол-5-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;

1-(1H-имидазол-2-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;

1-[(5-хлор-1H-бензимидазол-2-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;

10 1-[(4,5-диметил-1H-бензимидазол-2-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;

7-бром-1-изобутил-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он; и

1-(3-хлорфенил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он  
и их фармацевтически приемлемые соли.

15 Другим аспектом данного изобретения является применение новых соединений формулы (I) в качестве лекарственного средства.

Другим аспектом данного изобретения является применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики заболеваний или состояний, при которых ингибирование фермента МПО является полезным.

20 Согласно другому аспекту данного изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики нейровоспалительных расстройств, сердечно-сосудистых атеросклеротических расстройств и атеросклеротических расстройств

25 сосудов мозга, заболевания периферических артерий и респираторных заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких.  
Согласно еще одному другому аспекту настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики рассеянного склероза. Лечение может включать замедление прогрессирования заболевания.

30 Согласно еще одному другому аспекту настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики атеросклероза путем предупреждения и/или снижения образования новых атеросклеротических поражений или бляшек и/или путем предупреждения или замедления развития существующих поражений и бляшек.

35 Согласно еще одному другому аспекту настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики атеросклероза путем изменения состава бляшек для снижения риска отрыва бляшек и атеротромботических осложнений.

40 Согласно еще одному другому аспекту настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики респираторных расстройств, таких как хроническая обструктивная болезнь легких. Лечение может включать замедление прогрессирования заболевания.

Согласно данному изобретению также предложен способ лечения или снижения риска заболеваний или состояний, при которых ингибирование фермента МПО является

полезным, включающий введение субъекту, страдающему указанным заболеванием или состоянием или подверженному риску указанного заболевания или состояния, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

5 Кроме того, также предложен способ лечения или снижения риска нейровоспалительных расстройств, сердечно-сосудистых атеросклеротических расстройств и атеросклеротических расстройств сосудов мозга или заболевания периферических артерий, или респираторных заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, у субъекта, страдающего указанным заболеванием или  
10 состоянием или подверженному риску указанного заболевания или состояния, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Кроме того, также предложен способ лечения или снижения риска рассеянного склероза у субъекта, страдающего указанным заболеванием или состоянием или  
15 подверженному риску указанного заболевания или состояния, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Также предложен способ лечения или снижения риска атеросклероза путем предупреждения и/или уменьшения образования новых атеросклеротических поражений  
20 или бляшек и/или путем предупреждения или замедления развития существующих поражений и бляшек у субъекта, страдающего указанным заболеванием или состоянием или подверженному риску указанного заболевания или состояния, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

25 Также предложен способ лечения или снижения риска атеросклероза путем изменения состава бляшек так, чтобы снизить риск отрыва бляшек и атеротромботических осложнений у субъекта, страдающего указанным заболеванием или состоянием или подверженному риску указанного заболевания или состояния, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его  
30 фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте данного изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в смеси с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем для применения в лечении или профилактике заболеваний  
35 или состояний, при которых ингибирование фермента МПО является полезным.

В другом аспекте данного изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в смеси с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем для применения в лечении или профилактике  
40 нейровоспалительных расстройств.

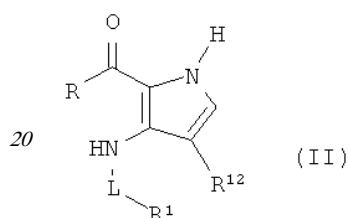
В другом аспекте данного изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в смеси с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем, для применения в лечении или профилактике рассеянного  
45 склероза, сердечнососудистых атеросклеротических расстройств, атеросклеротических расстройств сосудов мозга, заболевания периферических артерий и респираторных расстройств, таких как хроническая обструктивная болезнь легких.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция,

содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в смеси с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем, для применения в лечении или профилактике атеросклероза путем предупреждения или уменьшения образования новых атеросклеротических поражений и/или бляшек и/или путем предупреждения или замедления развития существующих поражений и бляшек.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в смеси с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем, для применения в лечении или профилактике атеросклероза путем изменения состава бляшек так, чтобы снизить риск отрыва бляшек и атеросклеротических осложнений.

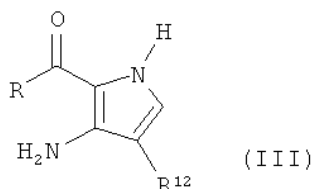
Согласно данному изобретению дополнительно предложен способ получения новых соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли, таутомера, энантиомера, диастереомера или рацемата, включающий взаимодействие соединения формулы (II),



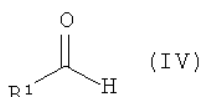
где  $R^1$ ,  $R^{12}$  и L являются такими, как определено в формуле (I), и R представляет собой  $C_{1-6}$ алкокси с кислородом в прямой связи с карбонилем в формуле (II) с алкокси, как определено выше, или  $NH_2$ ;

с  $C_{1-6}$ алкоксикарбонилизотиоцианатом или с фенилкарбонилизотиоцианатом, где фенильная группа возможно замещена одной или более чем одной группой, независимо выбранной из  $C_{1-6}$ алкила, галогена,  $C_{1-6}$ алкокси,  $NO_2$ , OH, CN,  $C_{1-6}$ алкиламино или  $NH_2$ ; и, где необходимо, превращение полученного соединения формулы (I) или его другой соли в его фармацевтически приемлемую соль; или превращение полученного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I); и, когда желательно, превращение полученного соединения формулы (I) в его оптический изомер.

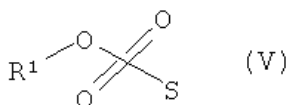
В данном способе соединение формулы (II) и алкоксикарбонилизотиоцианат или фенилкарбонилизотиоцианат растворяют или суспендируют в подходящем безводном органическом растворителе, таком как дихлорметан, и перемешивают при 0-30 градусах, например, при температуре окружающей среды, пока реакция не заканчивается, обычно в течение 5-60 минут, но, если это необходимо, в течение ночи. Предпочтительно алкоксикарбонилизотиоцианат представляет собой этоксикарбонилизотиоцианат, и фенилкарбонилизотиоцианат предпочтительно представляет собой бензоилизотиоцианат. После стандартной обработки промежуточный продукт затем возможно очищают перед обработкой основанием, таким как этоксид натрия в этаноле, водный гидроксид натрия или аммиак в растворе, аммиак в метаноле, с получением требуемого соединения формулы (I). Циклизацию проводят при повышенной температуре либо в масляной бане, либо микроволновом реакторе. Смотри, например, Norman et al, J. Med. Chem.2000, 43, 4288-4312. Когда используют аммиак в метаноле, предпочтительно используют сосуд под давлением.



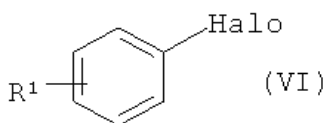
Соединения формулы (II) могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (III), где  $R^{12}$  является таким, как определено в формуле I, R является таким, как определено в формуле II (смотри, например, Furneaux et al, J. Org. Chem. 1999, 64, 8411-8412), и оно может быть проведено путем



а) восстановительного аминирования. В данном способе соединение формулы (III) можно смешать с альдегидом формулы (IV), где  $R^1$  является таким, как определено в формуле I, в присутствии восстанавливающего агента, такого как цианоборгидрид натрия или триацетоксиборгидрид натрия. Для катализа данной реакции можно добавить кислоту, предпочтительно уксусную кислоту. Реакцию можно провести в растворителе, таком как метанол, при температуре от температуры окружающей среды до  $50^\circ\text{C}$ , предпочтительно при температуре окружающей среды. После стандартной обработки продукт затем возможно очищают колоночной флэш-хроматографией. Смотри, например, Suzuki et al, Chem. Pharm. Bull. 2002, 50, 1163-1168, или Furneaux, R.H., Tyier, P.C, J. Org. Chem. 1999, 64, 8411-8412.



б) алкилирования. В данном способе мезилат формулы (V), где  $R^1$  является таким, как определено выше, можно добавить к перемешиваемому раствору соединения формулы (III), йодида калия и основания, предпочтительно карбоната калия. Данную реакцию можно провести в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, при повышенной температуре реакции, предпочтительно при  $85^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь можно обработать путем экстракции и затем очистить колоночной флэш-хроматографией с получением соединения формулы (II).



в) перекрестного связывания соединения формулы (III) с подходящим арилом соединения (VI), где  $R^1$  является таким, как определено выше, и Halo представляет собой галоген, предпочтительно бром, с получением соединения формулы (II). Данную реакцию можно провести с использованием подходящего палладиевого катализатора, такого как  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  или  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , вместе с подходящим лигандом, таким как BINAP. В данной реакции, которую проводят в интервале температур от  $80^\circ\text{C}$  до  $100^\circ\text{C}$ , можно использовать подходящее основание, такое как карбонат цезия, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, диоксан или толуол. Смотри, например, J.P. Wolfe, S.L. Buchwald J. Org. Chem. 2000, 65, 1144-1157.

Соединения формулы (II) либо являются известными в литературе, либо могут быть получены с использованием известных способов, которые будут легко понятными

специалисту в данной области техники. Смотри, например, Suzuki et al, Chem. Pharm. Bull. 2002, 50, 1163-1168, или Furneaux, R.H., Tyier, P.C., J. Org. Chem. 1999, 64, 8411-8412.

Соединения формул (IV), (V) и (VI) либо являются доступными в продаже, либо могут быть получены с использованием способов, которые хорошо известны в литературе.

Настоящее изобретение включает соединения формулы (I) в форме солей. Подходящие соли включают соли, образованные органическими или неорганическими кислотами, или органическими или неорганическими основаниями. Такие соли обычно будут фармацевтически приемлемыми, хотя и соли кислот или оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, могут быть полезными в получении и очистке рассматриваемого соединения. Таким образом, предпочтительные соли присоединения кислоты включают соли, образованные из соляной, бромистоводородной, серной, фосфорной, лимонной, винной, молочной, пировиноградной, уксусной, янтарной, фумаровой, малеиновой, метансульфоновой и бензолсульфоновой кислот.

Предпочтительные соли присоединения основания включают соли, в которых катион представляет собой натрий, калий, кальций, алюминий, литий, магний, цинк, холин, этаноламин или диэтиламин.

Соли соединений формулы (I) можно получить путем осуществления взаимодействия данного соединения, или его соли, энантиомера или рацемата с одним или более чем одним эквивалентом подходящей кислоты или основания. Данное взаимодействие можно проводить в растворителе или среде, в которых соль является нерастворимой, или в растворителе, в котором соль является растворимой, например, в воде, диоксане, этаноле, тетрагидрофуране или диэтиловом эфире, или в смеси растворителей, которые можно удалить в вакууме или сублимационной сушкой. Данное взаимодействие также может быть обменным процессом, или его можно проводить на ионообменной смоле.

Соединения по изобретению и промежуточные соединения для них можно выделить из их реакционных смесей и при необходимости дополнительно очистить, используя стандартные методики.

Соединения формулы (I) могут существовать в энантиомерных формах.

Следовательно, все энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры и их смеси включены в объем данного изобретения. Разные оптические изомеры можно выделить путем разделения рацемической смеси соединений, используя традиционные методики, например, фракционную кристаллизацию или ВЭЖХ. Альтернативно, различные оптические изомеры можно получить непосредственно, используя оптически активные исходные вещества.

Промежуточные соединения также могут существовать в энантиомерных формах и могут быть использованы как очищенные энантиомеры, диастереомеры, рацематы или смеси.

Соединения формулы (I) могут существовать в таутомерных формах. Все такие таутомеры и смеси таутомеров включены в объем данного изобретения.

Промежуточные соединения также могут существовать в таутомерных формах и могут быть использованы как очищенные таутомеры или смеси.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли являются полезными, так как они обладают фармакологической активностью в качестве ингибиторов фермента МПО.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли показаны для применения в лечении или профилактике заболеваний или состояний, в которых желательна модуляция активности фермента миелопероксидазы (МПО). В частности,

связь активности МПО с заболеванием подразумевали при нейровоспалительных заболеваниях. Следовательно, соединения по настоящему изобретению особенно показаны для применения в лечении нейровоспалительных состояний или расстройств у млекопитающих, включая человека. Также показано, что данные соединения являются полезными в лечении сердечно-сосудистых атеросклеротических расстройств и атеросклеротических расстройств сосудов мозга или при заболевании периферических артерий. Также показано, что данные соединения являются полезными в лечении респираторных расстройств, таких как расстройства дыхательных путей: обструктивных заболеваний дыхательных путей, включающих астму, включая бронхиальную, аллергическую, эндогенную, экзогенную, астму напряжения, астму, индуцированную лекарственным средством (включая астму, индуцированную аспирином и нестероидным противовоспалительным лекарственным средством (NSAID)) и астму, индуцированную пылью, как интермиттирующую, так и постоянную, и всех степеней тяжести, и других причин гиперреактивности дыхательных путей;

хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ); бронхит, включая инфекционный и эозинофильный бронхит; эмфизему; бронхоэктаз; кистозный фиброз; саркоидоз; аллергический альвеолит у сельскохозяйственных рабочих и родственные заболевания; гиперчувствительную пневмонию; фиброз легкого, включая криптогенный фиброзный альвеолит, идеопатические интерстициальные пневмонии, фиброз, осложняющий антинеопластическую терапию, и хроническую инфекцию, включая туберкулез и аспергиллез и другие грибковые инфекции; осложнения при трансплантации легкого; сосудистые и тромботические расстройства сосудов легкого и легочную гипертензию;

противокашлевую активность, включая лечение хронического кашля, связанного с воспалительными и секреторными состояниями дыхательных путей, и ятрогенный кашель; острый и хронический ринит, включая медикаментозный ринит и вазомоторный ринит; круглогодичный и сезонный аллергический ринит, включая сенную лихорадку (rhinitis nervosa); полипоз носа; острую вирусную инфекцию, включая обычную простуду и инфекцию, обусловленную респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом гриппа, коронавирусом (включая SARS) и аденовирусом. Такие состояния или расстройства будут легко понятными специалисту в данной области.

Состояния или расстройства, которые можно конкретно упомянуть, включают рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз и инсульт, а также другие воспалительные заболевания или расстройства, такие как астма, хроническая обструктивная болезнь легких, кистозный фиброз, идиопатический фиброз легкого, синдром острой дыхательной недостаточности, синусит, ринит, псориаз, дерматит, увеит, гингивит, атеросклероз, инфаркт миокарда, инсульт, коронарная болезнь сердца, ишемическая болезнь сердца, рестеноз, воспалительное заболевание кишечника, гломерулярное повреждение почки, фиброз печени, сепсис, проктит, ревматоидный артрит и воспаление, связанное с реперфузионным повреждением, повреждением спинного мозга и повреждением ткани/рубцеванием/адгезией/отторжением. Также предполагали, что рак легкого связан с высокими уровнями МПО. Также ожидается, что данные соединения являются полезными в лечении боли.

Ожидается, что профилактика является особенно уместной для лечения субъектов, которые страдали от предыдущего эпизода или иным способом рассматривались как подверженные риску рассматриваемого заболевания или состояния. Субъекты, подверженные риску развития конкретного заболевания или состояния, обычно

включают тех, которые имеют семейную историю заболевания или состояния, или тех, кого идентифицировали посредством генетического анализа или скрининга как особенно подверженных развитию данного заболевания или состояния.

5 Что касается вышеупомянутых терапевтических показаний, вводимая дозировка, конечно, будет варьировать, в зависимости от используемого соединения, способа введения и желательного лечения. Однако, в общем, удовлетворительные результаты получают, когда соединения вводят в дозировке твердой формы от 1 мг до 2000 мг в сутки.

10 Соединения формул (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно использовать сами по себе или в форме подходящих фармацевтических композиций, в которых соединение или производное находятся в смеси с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем. Таким образом, другой аспект данного изобретения касается фармацевтической композиции, содержащей новое соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в смеси с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем. Введение может быть 15 осуществлено энтеральным (включая пероральный, подязычный или ректальный), внутриназальным путем, ингаляцией, внутривенным, местным или другими парентеральными путями, но не ограничено ими. Традиционные методики выбора и получения подходящих фармацевтических композиций описаны, например, в 20 "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988. Фармацевтическая композиция предпочтительно содержит менее 80% и более предпочтительно менее 50% соединения формул (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

25 Также предложен способ получения такой фармацевтической композиции, включающий смешивание ингредиентов.

Примеры фармацевтической композиции

30 Следующее иллюстрирует репрезентативные фармацевтические лекарственные формы, содержащие соединение формулы I, или его соли, сольваты или сольватированные соли (обозначенные ниже как соединение X) для профилактического или терапевтического применения у млекопитающих:

(а): Таблетка	м г/таблетку
Соединение X	100
Лактоза	182,75
Кроскармеллоза натрия	12,0
35 Паста кукурузного крахмала (5% масс./об. пасты)	2,25
Стеарат магния	3,0
(б): Капсула	м г/капсулу
Соединение X	10
Лактоза	488,5
Стеарат магния	1,5
40 (в): Инъекция	(50 мг/мл)
Соединение X	5,0% масс./об.
1 М раствор гидроксида натрия	15,0% об./об.
0,1М соляная кислота	(для доведения до pH 7,6)
Полиэтиленгликоль 400	4,5% масс./об.
45 Вода для инъекции	вплоть до 100%

Приведенные выше композиции могут быть получены традиционными методиками, хорошо известными в области фармацевтики.

Данное изобретение дополнительно относится к комбинированным терапиям, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или

фармацевтическую композицию или препарат, содержащий соединение формулы (I), вводят одновременно или последовательно с терапией и/или с агентом для лечения любого из сердечно-сосудистых атеросклеротических расстройств или атеросклеротических расстройств сосудов мозга и болезни периферических артерий.

5 В частности, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в сочетании с соединениями из одной или более чем одной из следующих групп:

1) противовоспалительные агенты, например

а) NSAIDs (например, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, напроксен,  
10 флурбипрофен, диклофенак, индометацин);

б) ингибиторы синтеза лейкотриенов (ингибиторы 5-LO, например, AZD4407, зилейтон, ликофелон, CJ13610, CJ13454; ингибиторы FLAP, например, BAY-Y-1015, DG-031, МК591, МК886, А81834; ингибиторы гидролазы LTA4, например, SC56938, SC57461A);

15 в) антагонисты рецептора лейкотриенов (например, CP195543, амелубант, LY293111, акколат, МК571);

2) противогипертензивные агенты, например

а) бета-блокаторы (например, метопролол, атенолол, соталол);

б) ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (например, каптоприл,  
20 рамиприл, квинаприл, эналаприл);

в) блокаторы кальциевых каналов (например, верапамил, дилтиазем, фелодипин, амлодипин);

г) антагонисты рецептора ангиотензина II (например, ирбесартан, кандесартан, телемисартан, лосартан);

25 3) противосвертывающие средства, например,

а) ингибиторы тромбина (например, ксимелагатран), гепарины, ингибиторы фактора Ха;

б) ингибиторы агрегации тромбоцитов (например, клопидогрел, тиклопидин, прасугел, AZ4160);

30 4) модуляторы метаболизма липидов, например,

а) сенсбилизаторы инсулина, такие как агонисты рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR) (например, пиоглитазон, розиглитазон, галида, мураглитазар, гевемрозил, фенофибрат);

б) ингибиторы HMG-CoA редуктазы, статины (например, симвастатин, правастатин,  
35 аторвастатин, росувастатин, флувастатин);

в) ингибиторы всасывания холестерина (например, эзетимиб);

г) ингибиторы IBAT (например, AZD-7806);

д) агонисты LXR (например, GW-683965A, T-0901317);

е) модуляторы рецептора FXR;

40 ж) ингибиторы фосфолипазы;

5) противостенокардические агенты, например нитраты и нитриты;

б) модуляторы окислительного стресса, например антиоксиданты (пробукол).

Общие способы

Все использованные растворители были аналитического качества, и для реакций  
45 обычно использовали имеющиеся в продаже безводные растворители. Реакции обычно проводили в инертной атмосфере азота или аргона.

<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР спектры записывали при 400 МГц для протона и при 100 МГц для углерода-13 либо на ЯМР-спектрометре Varian Unity+, оснащенном 5 мм измерительной

головкой ВВО с Z-градиентами, либо на ЯМР-спектрометре Bruker Avance 400, оснащенный 60 мкл измерительной головкой с двойным инвертированным током и Z-градиентами, либо на ЯМР-спектрометре Bruker DPX400, оснащенный 4-ядерной измерительной головкой, оснащенной Z-градиентами. Если в примерах особо не отмечено, спектры записывали при 400 МГц для протона и при 100 МГц для углерода-13. Использовали следующие эталонные сигналы: среднюю линию DMSO-d<sub>6</sub> δ 2.50 (<sup>1</sup>H), 5 39.51 (<sup>13</sup>C); среднюю линию CD<sub>3</sub>OD δ 3.31 (<sup>1</sup>H) или 5 49.15 (<sup>13</sup>C); ацетон-d<sub>6</sub> 2.04 (<sup>1</sup>H), 10 206.5 (<sup>13</sup>C); и CDCl<sub>3</sub> δ 7.26 (<sup>1</sup>H), среднюю линию CDCl<sub>3</sub> 5 77.16 (<sup>13</sup>C) (если не указано иначе).

Масс-спектры записывали на ЖХМС Waters, состоящем из Alliance 2795 (ЖХ), Waters PDA 2996, детектора ELS (Sedex 75) и одиночного квадрупольного масс-спектрометра ZMD. Данный масс-спектрометр был оснащен электрораспылительным ионным источником (ЭР), работающим в режиме положительного или отрицательного иона. Напряжение капилляра составляло 3 кВ, и напряжение конуса составляло 30 В. Данный масс-спектрометр сканировал в интервале т/г 100-600 с временем сканирования 0,7 с. Температура колонки была установлена на 40°C. Детектор с диодной матрицей сканировал в интервале от 200 до 400 нм. Температуру ELS детектора доводили до 40°C, и давление устанавливали на уровне 1,9 бар (190 кПа). Для разделения ЖХ использовали линейный градиент, начиная от 100% А (А: 10 мМ NH<sub>4</sub>OAc в 5%-ном MeCN) и заканчивая при 100% В (В: MeCN) через четыре минуты. Используемой колонкой была X-Terra MS C8, 3,0 × 50; 3,5 мкм (Waters), работающая при скорости 1,0 мл/мин.

Альтернативно, масс-спектры получали на ГХ-МС (GC 6890, 5973N MSD), оснащенный Agilent Technologies. Используемой колонкой была VF-5 MS, внутр. диаметр 0,25 мм × 30 м, 0,25 мкм (Varian Inc.). Применяли линейный градиент температуры, начиная при 40°C (выдерживали 1 мин) и заканчивая при 300°C (выдерживали 1 мин), 25°C/минуту. МС был оснащен ионным источником CI, и газом-реагентом был метан. МС сканировали в интервале m/z 50-500, и скорость сканирования была установлена на 3,25 сканирований/с. МС был оснащен ионным источником EI. МС сканировали в интервале m/z 50-500, и скорость сканирования была установлена на 3,25 сканирований/с. Напряжение электронов было установлено на уровне 70 эВ.

Анализы ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) проводили на системе Agilent HP1100, состоящей из микровакуумного дегазатора G1379A, бинарного насоса G1312A, автоматического пробоотборника G1367A Well, ячейки термостатируемой колонки G1316A и детектора с диодной матрицей G1315B. Колонка: X-Terra MS, Waters, 3,0 × 100 мм, 3,5 мкм. Температура колонки была установлена на 40°C, и скорость потока на 1,0 мл/мин. Детектор с диодной матрицей сканировал в интервале 210-300 нм, шаг и ширина пика были установлены на 2 нм и 0,05 мин, соответственно.

Использовали линейный градиент, начиная от 100% А (А: 10 мМ NH<sub>4</sub>OAc в 5%-ном MeCN) и заканчивая при 100% В (В: MeCN) за 6 мин.

Микроволновое нагревание проводили в инициаторе или в синтезаторе Смита с однорежимной микроволновой емкостью, дающей непрерывное излучение с частотой 2450 МГц.

Типичная процедура обработки после реакции состояла в экстракции продукта растворителем, таким как этилацетат, промывке водой с последующей сушкой

органической фазы над  $MgSO_4$  или  $Na_2SO_4$ , фильтрации и концентрирования раствора в вакууме.

Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на планшетах для ТСХ Merck (силикагель 60 F<sub>254</sub>) и пятна визуализировали при УФ. Колоночную флэш-

хроматографию проводили на Combi Flash® Companion™ с использованием флэш-колонок с нормальной фазой RediSep™. Типичными используемыми растворителями для колоночной флэш-хроматографии были смеси хлороформ/метанол, дихлорметан/метанол и гептан/этилацетат.

Препаративную хроматографию проводили на установке ВЭЖХ с автоочисткой Waters с детектором на основе диодной матрицы. Колонка: XTerra MS C8, 19 × 300 мм, 10 мкм. Использовали узкие градиенты с MeCN/(95:5 0,1 M NH<sub>4</sub>OAc:MeCN) при скорости потока 20 мл/мин. В качестве альтернативы, использовали другую колонку; колонку Atlantis C18 19 × 100 мм, 5 мкм. Градиент с ацетонитрилом/0,1 M ацетатом аммония в 5%-ном ацетонитриле в воде MilliQ прогоняли от 0% до 35-50% ацетонитрила за 15 мин. Скорость потока: 15 мл/мин. В качестве альтернативы, очистки достигали на установке для полупрепаративной ВЭЖХ Shimadzu LC-8A с детектором УФ-видимая область Shimadzu SPD-10A, оснащенной колонкой Waters Symmetry® (C18, 5 мкм, 100 мм × 19 мм). Использовали узкие градиенты с MeCN/0,1%-ной трифторуксусной кислотой в воде MilliQ со скоростью потока 10 мл/мин.

Перекристаллизацию обычно проводили в растворителях или смесях растворителей, таких как эфир, этилацетат/гептан и метанол/вода.

Использовали следующие сокращения:

водн.	водный;
25 BINAP	2,2'бис(дифенилфосфино)-1,1'бинафтил
экв.	эквивалент;
DMF	N,N-диметилформамид;
DMSO	диметилсульфоксид;
DIBAL	гидрид диизобутилалюминия;
Et <sub>3</sub> N	триэтиламин;
30 HOAc	уксусная кислота;
NaBH <sub>4</sub>	боргидрид натрия;
NaCNBH <sub>3</sub>	цианоборгидрид натрия;
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	трис(добензилиденацетон)дипалладий;
Pd(OAc) <sub>2</sub>	диацетат палладия;
35 комн. темп.	комнатная температура;
TBDMSCl	трет-бутилдиметилсилилхлорид;
TEMPO	2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилокси;
THF	тетрагидрофуран.

Использованные исходные вещества были либо доступными из коммерческих источников, либо полученными согласно литературным методикам и имели экспериментальные данные, соответствующие литературным данным. Следующее является примером исходного вещества, которое было получено: сложный эфир 3-амино-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты: Furneaux, R.H., Tyler, P.O., J. Org. Chem. 1999, 64, 8411-8412.

Общий способ А



(3H, t, J=7.0 Гц), 0.90 (3H, t, J=7.3 Гц);

МС (ЭРИ) (масс-спектрометрия с электрораспылительной ионизацией) m/z 211 (M+1).

(б) 1-Бутил-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

5 Соединение, указанное в заголовке, получали в виде твердого вещества с 44%-ным выходом, начиная с этилового эфира 3-(бутиламино)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,10 г, 0,48 ммоль) и этоксикарбонилзотиоцианата (0,06 мл, 0,58 ммоль).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 12.38 (1H, s), 12.10 (1H, s), 7.37 (1H, d, J=2.9), 6.31 (1H, d, J=2.6 Гц), 4.36 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.38 (2H, m), 0.92 (3H, t, J=7.5 Гц);

10 МС(ЭРИ) m/z 224(M+1).

Пример 2

1-Изобутил-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

(а) Этиловый эфир 3-(изобутиламино)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты

15 Соединение, указанное в заголовке, получали в виде масла с 71%-ным выходом, начиная с этилового эфира 3-амино-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,40 г, 2,59 ммоль) и изобутиральдегида (0,26+0,07 мл, 3,61 ммоль).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 10.68 (1H, s), 6.74 (1H, t, J=3.0 Гц), 5.62 (1H, t, J=2.4 Гц), 5.30 (1H, brs), 4.18 (2H, q, J=7.2 Гц), 2.88 (2H, t, J=6.4 Гц), 1.79 (1H, m), 1.26 (3H, t, J=7.1 Гц), 0.90 (3H, s), 0.89 (3H, s);

20 <sup>13</sup>С ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 160.9, 124.2, 95.0, 58.2, 52.4, 27.9, 20.0, 14.7;

МС(ЭРИ) m/z 211 (M+1).

(б) 1-Изобутил-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

25 Соединение, указанное в заголовке, получали в виде твердого вещества с 24%-ным выходом, начиная с этилового эфира 3-(изобутиламино)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,38 г, 1,79 ммоль) и этоксикарбонилзотиоцианата (0,24 мл, 2,15 ммоль).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 12.36 (1H, br s), 12.13 (1H, br s), 7.35 (1H, d, J=2.8 Гц), 6.34 (1H, d, J=2.8 Гц), 4.21 (2H, d, J=7.33 Гц), 2.44 (1H, m), 0.91 (3H, s), 0.90 (3H, s);

30 <sup>13</sup>С ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 172.8, 152.4, 137.3, 127.7, 113.6, 97.1, 56.2, 26.4, 19.7;

МС(ЭРИ) m/z 224(M+1).

Пример 3

1-(Пиридин-2-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

35 (а) Этиловый эфир 3-[(пиридин-2-илметил)амино]-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты

Соединение, указанное в заголовке, получали в виде масла с 54%-ным выходом, начиная с этилового эфира 3-амино-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,40 г, 2,59 ммоль) и 2-пиридинкарбоксальдегида (0,27+0,07 мл, 3,55 ммоль).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 10.77 (1H, br s), 8.52 (1H, d, J=4.0 Гц), 7.80-7.67 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=7.8 Гц), 7.25 (1H, dd, J=7.3, 5.0 Гц), 6.71 (1H, t, J=3.0 Гц), 6.10 (1H, br s), 5.57 (1H, t, J=2.4 Гц), 4.37 (2H, d, J=5.8 Гц), 4.21 (2H, q, J=7.2 Гц), 1.29 (3H, t, J=7.1 Гц);

МС(ЭРИ) m/z 246(M+1).

(б) 1-(Пиридин-2-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

45 Соединение, указанное в заголовке, получали в виде твердого вещества с 14%-ным выходом, начиная с этилового эфира 3-[(пиридин-2-илметил)амино]-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,34 г, 1,39 ммоль) и этоксикарбонилзотиоцианата (0,19 мл, 1,66 ммоль).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.34 (2H, br s), 8.49 (1H, d, J=4.5 Гц), 7.73 (1H, m), 7.29 (1H, d, J=2.8 Гц), 7.27 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=7.8 Гц), 6.09 (1H, d, J=2.8 Гц), 5.75 (2H, s);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  173.4, 155.2, 152.6, 149.1, 137.1, 136.8, 127.9, 122.4, 121.2, 113.6, 96.9, 54.2;

МС(ЭРИ) m/z 259(M+1).

#### Пример 4

1-(2-Фтор-бензил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он  
(а) Этиловый эфир 3-(2-фтор-бензиламино)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты

Соединение, указанное в заголовке, получали в виде масла с количественным выходом, начиная с этилового эфира 3-амино-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,50 г, 3,2 ммоль) и 2-фторбензальдегида (0,34 мл, 3,2 ммоль), используя общую методику А, но со следующими модификациями. Через 5 ч добавляли дополнительное количество NaCNBH $_3$  (100 мг, 1,6 ммоль) с последующим добавлением дополнительного количества 2-фторбензальдегида (120 мг, 1 ммоль) и затем перемешивали реакционную смесь в течение ночи.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  10.76 (1H, br s), 7.47 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.28 (2H, m), 6.70 (1H, m), 5.74 (1H, br s), 5.61 (1H, m), 4.34 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.1 Гц), 1.25 (3H, t, J=7.1 Гц);

МС(ЭРИ) m/z 263(M+1).

(б) 1-(2-Фтор-бензил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

Соединение, указанное в заголовке, получали в виде твердого вещества с 45%-ным выходом, начиная с этилового эфира 3-(2-фторбензиламино)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,85 г, 3,2 ммоль) и этоксикарбонилизотиоцианата (0,44 мл, 3,9 ммоль).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.41 (2H, br s.), 7.33 (2H, m), 7.24 (1H, m), 7.10 (1H, m, J=7.5, 7.5 Гц), 7.01 (1H, m, J=7.1 Гц, 7.1 Гц), 6.12 (1H, d, J=2.8 Гц), 5.72 (2H, s);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  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;

МС(ЭРИ) m/z 276(M+1).

#### Пример 5

1-[2-(2-Метоксиэтокси)-3-пропоксибензил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

(а) 3-Гидрокси-2-(2-метоксиэтокси)бензальдегид

2-Хлорэтилметилловый эфир (4,63 мл, 50,7 ммоль) добавляли по каплям к смеси 2,3-дигидроксибензальдегида (7,0 г, 50,7 ммоль), йодида калия (8,41 г, 50,69 ммоль) и карбоната калия (7,71 г, 55,8 ммоль) в DMF (80 мл). Образующуюся смесь перемешивали при комн. темп. в атмосфере азота в течение двух суток и при 70°C в течение двух суток.

Реакционную смесь распределяли между насыщенным хлоридом аммония (водн.) и CH $_2$ Cl $_2$ . Водную фазу повторно экстрагировали CH $_2$ Cl $_2$ , и объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили (Na $_2$ SO $_4$ ) и упаривали на диоксиде кремния.

Очистка колоночной флэш-хроматографией (градиент гептана/этилацетата; от 0 до 30% этилацетата) дала неочищенное масло, которое далее очищали колоночной флэш-хроматографией (градиент гептана/этилацетата; от 0 до 40% этилацетата) с получением соединения, указанного в заголовке (3,13 г, 31%) в виде масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  10.34 (1H, br s), 9.88 (1H, br s), 7.16 (2H, m), 7.05 (1H, m),

4.25 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.26 (3H, m);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  190.5, 150.7, 149.6, 129.9, 124.1, 122.6, 116.9, 72.1, 70.9, 57.9;

МС(ЭРИ)  $m/z$  197(M+1).

(б) 2-(2-Метоксиэтокси)-3-пропоксибензальдегид

1-Йодпропан (3,09 мл, 31,60 ммоль) добавляли к раствору 3-гидрокси-2-(2-метоксиэтокси)бензальдегида (3,1 г, 15,8 ммоль) и карбоната калия (4,37 г, 31,60 ммоль) в DMF (80 мл) и перемешивали данную смесь при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь распределяли между насыщенным хлоридом аммония (водн.) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органическую фазу промывали рассолом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали с получением соединения, указанного в заголовке, с количественным выходом (3,8 г) в виде масла. Это вещество использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  10.37 (1H, s), 7.36 (1H, m,  $J=8.0$  Гц), 7.26 (1H, m), 7.17 (1H, t,  $J=7.8$  Гц), 4.28 (2H, m), 4.02 (2H, t,  $J=6.3$  Гц), 3.62 (2H, m), 3.26 (3H, s), 1.80 (2H, m), 1.02 (3H, t,  $J=7.3$  Гц);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  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;

МС(ЗРН)  $m/z$  239(M+1).

(в) Этиловый эфир 3-{[2-(2-метоксиэтокси)-3-пропоксибензил]амино}-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты

Соединение, указанное в заголовке, получали в виде масла с количественным выходом, начиная с этилового эфира 3-амино-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,35 г, 2,27 ммоль) и 2-(2-метоксиэтокси)-3-пропоксибензальдегида (0,47+0,08 г, 3,06 ммоль).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  10.69 (1H, brs), 7.13 (1H, s), 7.6.99 (2H, m), 6.70 (1H, m), 5.63 (1H, m), 4.92 (1H, t,  $J=5.7$  Гц), 4.52 (2H, d,  $J=5.8$  Гц), 4.19 (2H, m), 4.05 (2H, m), 3.92 (2H, t,  $J=6.4$  Гц), 3.59 (2H, m), 3.32 (3H, s), 1.76 (2H, m), 1.26 (3H, t,  $J=7.1$  Гц), 1.00(3H,m);  
МС(ЭРИ)  $m/z$  377(M+1).

(г) 1-[2-(2-Метоксиэтокси)-3-пропоксибензил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло [3,2-d]пиримидин-4-он

Соединение, указанное в заголовке, получали в виде твердого вещества с 13%-ным выходом, начиная с этилового эфира 3-{[2-(2-метоксиэтокси)-3-пропоксибензил]амино}-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,87 г, 2,31 ммоль) и этоксикарбонилизотиоцианата (0,26 мл, 2,31 ммоль).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.43 (1H, br s), 12.31 (1H, br s), 7.29 (1H, d,  $J=3.0$  Гц), 6.96-6.85 (2H, m), 6.41 (1H, dd,  $J=7.3, 1.5$  Гц), 6.02 (1H, d,  $J=2.8$  Гц), 5.71 (2H, s), 4.23 (2H, m), 3.95 (2H, t,  $J=6.3$  Гц), 3.65 (2H, m), 3.33 (3H, s), 1.82-1.72 (2H, m), 1.02 (3H, t,  $J=7.4$  Гц);  
МС(ЭРИ)  $m/z$  390(M+1).

Пример 6

1-(6-Этокси-пиридин-2-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

(а) Этиловый эфир 6-этоксипиридин-2-карбоновой кислоты Йодистый этил (2,3 мл, 28,8 ммоль) добавляли к суспензии 6-гидрокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (1,0 г, 7,2 ммоль) и карбоната серебра(1) (4,0 г, 14,4 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (70 мл). Данную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 суток. Нерастворимое вещество удаляли фильтрацией и твердое вещество промывали  $\text{CHCl}_3$ . Фильтрат концентрировали с получением продукта, указанного в заголовке, с количественным

выходом (1,5 г) в виде масла. Это вещество использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 7.65 (2H, m), 6.88 (1H, m), 4.45 (2H, q, J=7.0 Гц), 4.41 (2H, q, J=7.3 Гц), 1.40 (6H, m);

МС(ЭРИ) m/z 196(M+1).

(б) (6-Этоксипиридин-2-ил)-метанол

NaBH<sub>4</sub> (5,7 г, 151 ммоль) добавляли порциями к этиловому эфиру 6-этоксипиридин-2-карбоновой кислоты (1,5 г, 7,5 ммоль) в EtOH (75 мл) в течение 35 минут.

Образующуюся смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение двух суток. Добавляли воду и смесь экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органическую фазу сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и затем концентрировали с получением соединения, указанного в заголовке (0,85 г), с 74%-ным выходом в виде масла. Это вещество использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>2</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 7.55 (1H, m), 6.77 (1H, d, J=7,4 Гц), 6.61 (1H, d, J=8.1 Гц), 4.66 (2H, d, J=5.3 Гц), 4.38 (2H, q, J=7.1 Гц), 3.46 (1H, t, J=5.2 Гц), 1.41 (3H,t,J=7.1 Гц).

(в) 6-Этоксипиридин-2-карбальдегид

DMSO (0,50 мл, 6,4 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) добавляли по каплям к раствору оксалилхлорида (2М в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3,1 мл, 6,1 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) при -60°C.

Образующуюся смесь перемешивали при -60°C в течение 10 минут. Добавляли по каплям (6-этоксипиридин-2-ил)-метанол (0,85 г, 5,6 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) и DMSO (4 мл).

Данную смесь перемешивали при -60°C в течение 3 ч, затем оставляли нагреваться до -20°C и добавляли Et<sub>3</sub>N (6 мл). Образующийся раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 40 минут. Добавляли воду и смесь экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органическую фазу промывали рассолом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали.

Добавляли к остатку диэтиловый эфир и нерастворимое веществ<sup>®</sup> удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали с получением соединения, указанного в заголовке (0,60 г), с 70%-ным выходом в виде твердого вещества. Этот неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>2</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9.93 (1H, s), 7.71 (1H, m), 7.53 (1H, d, J=7.1 Гц), 6.94 (1H, d, J=8.3 Гц), 4.46 (2H, d, J=7.1 Гц), 1.42 (3H, t, J=7.1 Гц).

(г) Этиловый эфир 3-[(6-этоксипиридин-2-илметил)-амино]-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты

Уксусную кислоту (0,3 мл) добавляли к 6-этоксипиридин-2-карбальдегиду (0,59 г, 3,9 ммоль) и этиловому эфиру 3-амино-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,30 г, 1,9 ммоль) в этаноле (10 мл). Через 1,5 ч добавляли NaCNBH<sub>3</sub> (0,24 г, 3,9 ммоль) и

образующуюся смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 19 ч. Растворитель удаляли в вакууме, добавляли к остатку этилацетат и нерастворимое вещество удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (градиент гептана/этилацетата; от 0 до 35% этилацетата), получая 0,25 г (45%) соединения, указанного в заголовке, в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>2</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8.16 (1H, br s), 7.50 (1H, m), 6.89 (1H, d, J=7.3 Гц), 6.70 (1H, brs), 6.57 (1H, d, J=8.1 Гц), 4.45 (2H, q, J=7.0 Гц), 5.71 (1H, m), 4.38 (5H, m), 1.37 (6H, m);

МС(ЭРИ) m/z 290(M+1).

(д) 1-(6-Этоксипиридин-2-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

Этоксикарбонилизоцианат (0,12 г, 0,90 ммоль) добавляли к этиловому эфиру 3-[6-этоксипиридин-2-илметил]-амино]-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,24 г, 0,82 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл), и перемешивали данный раствор при температуре окружающей среды в течение 35 минут. Растворитель выпаривали, добавляли к остатку 0,4 М NaOEt в этаноле (3 мл, 1,2 ммоль) и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество NaOEt (0,4 М в этаноле, 1,5 мл, 0,6 ммоль) и кипятили раствор с обратным холодильником в течение еще 1,5 ч. Растворитель выпаривали, остаток растворяли в воде, и рН доводили до нейтрального рН 1 М HCl. Образующееся твердое вещество собирали, промывали и сушили с получением неочищенного продукта. Это вещество очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (38 мг, 15%), в виде твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.32 (2H, br s), 7.62 (1H, m), 7.29 (1H, d, J=3.0 Гц), 6.78 (1H, d, J=7.3 Гц), 6.64 (1H, d, J=8.3 Гц), 6.13 (1H, d, J=2.8 Гц), 5.65 (2H, s), 4.17 (2H, q, J=7.1 Гц), 1.19 (3H, t, J=7.0 Гц);

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  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;

МС(ЭРИ) m/z 303(M+1).

Пример 7 1-Пиперидин-3-илметил-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

(а) трет-Бутиловый эфир 3-формил-пиперидин-1-карбоновой кислоты  $\text{DMSO}$  (0,18 мл, 2,6 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) добавляли по каплям к раствору оксалилхлорида (2 М в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0,65 мл, 1,3 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл) при  $-78^\circ\text{C}$ . Образующуюся смесь перемешивали при  $-68^\circ\text{C}$  в течение 15 минут. Добавляли по каплям трет-бутиловый эфир 3-гидроксиметил-пиперидин-1-карбоновой кислоты (Dean A. Wacker et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2002, 12, 1785-1789) (0,22 г, 1,0 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл), и после 15 мин перемешивания при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (6 мл). Образующийся раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Добавляли воду, экстрагировали смесь диэтиловым эфиром, органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали с получением продукта в виде желтого масла (0,20 г, 92%-ный выход). Этот неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. МС(ЭРИ) m/z 214(M+1).

(б) трет-Бутиловый эфир 3-[(2-этоксикарбонил-1Н-пиррол-3-иламино)-метил]-пиперидин-1-карбоновой кислоты

Соединение, указанное в заголовке, получали в виде масла с 30%-ным выходом, начиная с этилового эфира 3-амино-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,14 г, 0,92 ммоль) и трет-бутилового эфира 3-формил-пиперидин-1-карбоновой кислоты (0,20 г, 0,92 ммоль).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  8.29 (1H, br s), 6.70 (1H, s), 5.67 (1H, m), 4.27 (2H, m), 3.93 (1H, br s), 3.85 (1H, d, J=13.2 Гц), 3.10-2.94 (2H, m), 2.83 (1H, m), 2.65 (1H, br s), 1.85 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.42 (9H, s), 1.31 (3H, t, J=6.8 Гц), 1.22 (1H, m);

МС(ЭРИ) m/z 352(M+1).

(в) 1-Пиперидин-3-илметил-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

Соединение, указанное в заголовке, получали в виде твердого вещества с 20%-ным выходом, используя трет-бутиловый эфир 3-[(2-этоксикарбонил-1Н-пиррол-3-иламино)-метил]-пиперидин-1-карбоновой кислоты (97 мг, 0,27 ммоль) и этоксикарбонилизотиоцианат (36 мг, 0,27 ммоль) с использованием общей методики Б со следующими модификациями. После реакции циклизации, опосредованной основанием, к реакционной смеси добавляли 6 М HCl (0,3 мл) с последующим нагреванием в микроволновом реакторе в течение 4 минут при 100°C. Растворитель удаляли в вакууме и остающееся твердое вещество очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Atlantis C18 19 × 100 мм, 5 мкм. Градиент с ацетонитрилом/0,1 М ацетатом аммония в 5%-ном ацетонитриле в воде MilliQ прогоняли от 0% до 50% ацетонитрила за 15 мин. Скорость потока: 15 мл/мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (Метанол-d<sub>4</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 7.23 (1H, d, J=3.2 Гц), 6.21 (1H, d, J=3.2 Гц), 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);

<sup>13</sup>C ЯМР (Метанол-d<sub>4</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 178.8, 154.7, 139.3, 129.5, 115.3, 97.8, 53.7, 48.0, 45.2, 34.5, 27.6, 23.2;

МС(ЭРИ) m/z 265(M+1).

Пример 8

1-Бутил-4-тиоксо-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-он  
Этоксикарбонилизотиоцианат (0,13 мл, 1,1 ммоль) добавляли к этиловому эфиру 3-(бутиламино)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,23 г, 1,1 ммоль) в толуоле (5 мл) и смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. Осадок отфильтровывали и промывали гексаном. Промежуточный продукт обрабатывали гидроксидом калия (0,55 г, 9,9 ммоль) в воде (9 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 15 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды pH доводили до 5, используя 12 М HCl. Образующийся осадок собирали фильтрацией и промывали водой. Неочищенный продукт очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (16 мг, 6%), в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 12.04 (1 H, br s), 11.95 (1 H, br s), 7.40 (1 H, s), 6.23 (1 H, d, J=2.7 Гц), 3.84 (2 H, t, J=7.2 Гц), 1.66-1.56 (2 H, m), 1.32 (2 H, m), 0.89 (3 H, t, J=7.3 Гц);

МС(ЭРИ) m/z 224(M+1).

Пример 9

1-(2-Изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он  
(а) Этиловый эфир 3-[(2-изопропоксиэтил)амино]-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты  
Трихлорциануровую кислоту (1,84 г, 7,93 ммоль) добавляли к раствору 2-изопропоксиэтанола (0,75 г, 7,21 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и осторожно малыми порциями добавляли ТЕМРО (0,022 г, 0,14 ммоль). Данную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 20 минут, затем фильтровали через целит и промывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. На протяжении фильтрации фильтрат сохраняли холодным, 0°C. К перемешиваемой смеси эфира 3-амино-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,83 г, 5,41 ммоль) и НОAc (0,62 мл, 10,8 ммоль) при 0°C в метаноле (5 мл) добавляли раствор альдегида. Данную смесь перемешивали в течение 20 минут, затем добавляли NaCNBH<sub>3</sub> (0,34 г, 5,41 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 2 ч раствор упаривали на диоксиде кремния и очищали колоночной флэш-хроматографией (градиент гептана/этилацетата; от 0 до 100% этилацетата) с получением соединения, указанного в заголовке (0,75 г, 58%), в виде масла.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  10.72 (1H, br s), 6.76-6.74 (1H, m), 5.66-5.65 (1H, m), 5.34 (1H, br s), 4.17 (2H, q, J=7.0 Гц), 3.59-3.49 (3H, m), 3.15 (2H, q, J=5.6 Гц), 1.26 (3H, t, J=7.0 Гц), 1.10 (3H, s), 1.08 (3H, s);

МС (ЭРИ) m/z 241 (M+1).

(6) 1-(2-Изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

Соединение, указанное в заголовке (0,17 г, 23%), получали согласно общему способу Б с использованием этилового эфира 3-[(2-изопропоксиэтил)амино]-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,7 г, 2,91 ммоль) и этоксикарбонилзотиоцианата (0,40 мл, 3,50 ммоль).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.74 (2H, brs), 7.35 (1H, d, J=2.8 Гц), 6.29 (1H, d, J=3.0 Гц), 4.49 (2H, t, J=6.3 Гц), 3.72 (2H, t, J=6.3 Гц), 3.60-3.58 (1H, m), 1.02 (3H,s), 1.01 (3H,s);

МС (ЭРИ) m/z 254 (M+1).

Пример 10

1-(2-Метокси-2-метилпропил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

(а) Эфир 3-[(2-метокси-2-метилпропил)амино]-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты

Соединение, указанное в заголовке, получали в виде масла с 75%-ным выходом, начиная с этилового эфира 3-амино-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,250 г, 1,62 ммоль) и 2-метокси-2-метилпропаналя (US 3652579) (0,331 г, 3,24 ммоль) с использованием общей методики А, но со следующими модификациями. Через 6 ч добавляли дополнительное количество 2-метокси-2-метилпропаналя (0,165 г, 1,62 ммоль) и затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  10.69 (1H, br s), 6.74 (1H, t, J=3.0 Гц), 5.64 (1H, t, J=2.6 Гц), 5.33 (1H, br s), 4.17 (2H, q, J=7.1 Гц), 3.11 (3H, s), 3.03 (2H, d, J=5.8 Гц), 1.26 (3H, t, J=7.1 Гц), 1.13 (6H,s);

МС (ЭРИ) m/z 241 (M+1).

(б) 1-(2-Метокси-2-метилпропил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

Соединение, указанное в заголовке, получали в виде твердого вещества с 3%-ным выходом, начиная с этилового эфира 3-[(2-этокси-2-метилпропил)амино]-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,283 г, 1,18 ммоль) и этоксикарбонилзотиоцианата (0,13 мл, 1,18 ммоль) с использованием общей методики Б, но со следующими модификациями. Реакцию проводили в микроволновом реакторе в целом в течение 35 минут.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.29 (1H, br s), 12.17 (1H, br s), 7.30 (1H, d, J=2.76), 6.29 (1H, d, J=2.76), 4.58 (2H, brs), 3.12 (3H, s), 1.21 (6H, s);

МС(ЭРИ) m/z 254(M+1).

Пример 11

1-(2-Этокси-2-метилпропил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-в]пиримид-4-он

(а) 2-Бром-1,1-диэтокси-2-метилпропан

Данный продукт синтезировали согласно модифицированной методике, описанной в US 3652579. Бромистую воду (2,95 мл, 57,6 ммоль) добавляли по каплям к изобутиральдегиду (4,82 г, 66,8 ммоль) в этаноле (22 мл) и образующуюся смесь перемешивали при комн. темп. в течение 40 минут. Добавляли дополнительное количество бромистой воды (0,3 мл, 5,86 ммоль). Реакционную смесь нейтрализовали

добавлением карбоната кальция (3,5 г, 25,3 ммоль). Остающийся карбонат кальция отфильтровывали и фильтрат выливали на смесь лед-вода. Водную фазу экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. После вакуумной перегонки получали продукт (10,10 г, 67%), указанный в заголовке.

5  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  4.43 (1H, s), 3.80-3.73 (2H, m), 1.64 (6H, s), 1.15 (6H, t, J=7.1 Hz).

(б) 2-Этокси-2-метилпропаналь

Данный продукт синтезировали согласно методике, описанной в US 3652579.

10 2-Этокси-2-метилпропаналь (5,63 г, 25 ммоль) добавляли по каплям к битартрату калия (2,35 г, 12,5 ммоль) в деионизированной воде, кипящей под обратным холодильником (22,5 мл), на протяжении 50 минут. Образующуюся смесь кипятили с обратным холодильником в течение 70 минут. Растворитель и продукт отгоняли. Добавляли к смеси продукт-растворитель сульфат аммония (всего 8,5 г). Данную смесь  
15 перемешивали, затем разделяли две фазы, и верхнюю фазу перегоняли из хлорида кальция с получением продукта (1,60 г, 55%), указанного в заголовке.

МС (ХИ) (химическая ионизация) m/z 117 (M+1).

(в) Этиловый эфир 3-[(2-этокси-2-метилпропил)амино]-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты

20 Соединение, указанное в заголовке, получали в виде масла с 63%-ным выходом, начиная с этилового эфира 3-амино-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,200 г, 1,30 ммоль) и 2-этокси-2-метилпропиональдегида (0,292 г, 2,86 ммоль) с использованием общей методики А, но со следующей модификацией. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 48 ч.

25  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_2$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  6.74 (1H, br s), 5.70 (1H, br s), 4.32 (2H, q, J=7.4 Гц), 3.54-3.47 (2H, m), 3.44 (2H, q, J=7.6 Гц), 3.12 (2H, d, J=4 Гц), 1.25 (6H, s), 1.20 (3H, t, J=7.4 Гц), 1.19 (3H, t, J=7.6 Гц);

МС(ЭРИ) m/z 255(M+1).

30 (s) 1-(2-Этокси-2-метилпропил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

Этиловый эфир 3-(2-метокси-2-метил)-пропиламино-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,200 г, 0,79 ммоль) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) при комн. темп. в атмосфере азота. Добавляли по каплям этоксикарбонилзотиоцианат (0,12 мл, 1,02 ммоль) и  
35 реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Растворитель выпаривали, добавляли этоксид натрия (1 М в этаноле, 0,94 мл, 0,94 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 48 ч. Добавляли воду (2 мл) и pH доводили до нейтрального значения, используя 2 М HCl. Осадок собирали фильтрацией и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке,  
40 с 6%-ным выходом (0,12 г).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.22 (1H, br s), 7.30 (1H, d, J=2.8 Гц), 6.35 (1H, d, J=3 Гц), 4.60 (2H, brs), 3.40-3.34 (3H, m), 1.22 (6H, s), 1.04 (3H, t, J=7.0 Гц);

МС(ЭРИ) m/z 267(M+1).

Пример 12

45 1-(Пиперидин-4-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

(а) трет-Бутиловый эфир 4-[(2-этокси карбонил)-1H-пиррол-3-иламино)-метил]пиперидин-1-карбоновой кислоты

Соединение, указанное в заголовке (0,156 г, 10%), получали согласно общему способу А, начиная с этилового эфира 3-амино-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,68 г, 4,4 ммоль) и трет-бутилового эфира 4-формилпиперидин-1-карбоновой кислоты (P. C. Ting et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001, 11, 491-494) (0,98 г, 4,6 ммоль).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 10.70 (1H, br s), 6.74 (1H, br s), 5.65 (1H, br s), 4.19 (2H, q, J=7.2 Гц), 3.95 (2H, d, J=12.0 Гц), 2.97 (2H, t, J=6.0 Гц), 2.65 (2H, br s), 1.66 (2H, d, J=12.0 Гц), 1.39 (9H, s), 1.26 (3H, t, J=7.2 Гц), 1.07-0.95 (2H, m);

МС(ЭРИ) m/z 352(M+1).

(б) 1-(Пиперидин-4-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d] пиримидин-4-он

Этоксикарбонилзотиоцианат (0,058 г, 0,44 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутилового эфира 4-[(2-(этоксикарбонил)-1Н-пиррол-3-иламино)-метил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (0,156 г, 0,44 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл), и данную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток растворяли в этаноле (1 мл), содержащем натрий (0,015 г, 0,66 ммоль). Образующуюся смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 10 минут. Добавляли 6 М HCl (0,5 мл) и вновь нагревали реакционную смесь в микроволновом реакторе при 100°C в течение 3 минут. рН подводили до нейтрального значения, используя 2 М HCl, и концентрировали раствор в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (0,038 г, 14%), в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 7.36 (1H, d, J=2.8 Гц), 6.33 (1H, d, J=2.8 Гц), 4.27 (2H, br s), 2.95 (2H, d, J=12.0 Гц), 2.40 (2H, t, J=10.4 Гц), 2.25-2.15 (1H, m), 1.50 (2H, d, J=10.8 Гц), 1.37-1.20 (2H, m);

<sup>13</sup>С ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 173.2, 152.9, 137.6, 128.1, 114.0, 97.5, 55.2, 45.5, 34.7, 30.0;

МС(ЭРИ) m/z 265(M+1).

Пример 13

1-[(1-Метилпиперидин-3-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d] пиримидин-4-он

1-Пиперидин-3-илметил-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он (Пример 7) (0,092 г, 0,35 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли муравьиную кислоту (37% водн., 0,059 мл, 0,7 ммоль). После 5 минут перемешивания при комн. темп. образовался осадок. Добавляли NaCNBH<sub>3</sub> (0,026 г, 0,42 ммоль) и перемешивали смесь при комн. темп. в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаточное твердое вещество очищали препаративной ВЭЖХ, получая соединение, указанное в заголовке (0,022 г, 22%), в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 12.22 (1H, br s), 7.36 (1H, d, J=2.8 Гц), 6.33 (1H, s), 4.27 (2H, br s), 2.61-2.5 (1H, m), 2.36-2.30 (1H, m), 2.09 (3H, s), 1.93-1.82 (3H, m), 1.65-1.52 (2H, m), 1.44-1.32 (1H, m), 1.16-1.07 (1H, m);

<sup>13</sup>С ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 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;

МС(ЭРИ) m/z 279(M+1).

Пример 14

1-[2-Гидрокси-2-(4-метоксифенил)этил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d] пиримидин-4-он

(а) Метил-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}(4-метоксифенил)ацетат

ТВДМСЦИ (1,5 г, 9,94 ммоль) и имидазол (1,0 г, 14,6 ммоль) добавляли к раствору метилгидрокси-(4-метоксифенил)ацетата (Teodozyj Kolasa et al., J. Org. Chem., 1987, 22, 4978-4984) (1,3 г, 6,62 ммоль) в DMF (8 мл), и данную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой промывали рассолом, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением соединения, указанного в заголовке (2,0 г, 97%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 7.39 (2H, d, J=8.8 Гц), 6.88 (2H, d, J=8.8 Гц), 5.19 (1H, s), 3.81 (3H, s), 3.69 (3H, s), 0.92 (9H, s), 0.11 (3H, s), 0.03 (3H, s).

(б) {[трет-Бутил(диметил)силил]окси}(4-метоксифенил)ацетальдегид Метил{[трет-бутил(диметил)силил]окси}(4-метоксифенил)ацетат (0,5 г, 1,61 ммоль) растворяли в толуоле (10 мл) и охлаждали до -78°C в атмосфере азота. Медленно добавляли DIBAL (1,0 М в толуоле, 1,9 мл, 1,93 ммоль) и перемешивали смесь в течение 1 ч при -78°C. Данную реакционную смесь выливали на смесь льда (20 г) и CHCl<sub>3</sub> (20 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 минут. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали CHCl<sub>3</sub>. Органическую фазу промывали рассолом, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали, получая 99% (0,45 г) соединения, указанного в заголовке. Данный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 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).

(в) Этиловый эфир 3-{[2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-(4-метоксифенил)этил]амино}-1 Н-пиррол-2-карбоновой кислоты

Соединение, указанное в заголовке (0,13 г, 19%), получали согласно общему способу А, используя этиловый эфир 3-амино-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,16 г, 1,07 ммоль) и {[трет-бутил(диметил)силил]окси}(4-метоксифенил)ацетальдегид (0,3 г, 1,07 ммоль).

МС(ЭРИ) m/z 417(M-1).

(г) 1-[2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-2-(4-метоксифенил)этил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

Соединение, указанное в заголовке (0,07 г, 90%), получали согласно общему способу Б, используя этиловый эфир 3-{[2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-(4-метоксифенил)этил]амино}-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,13 г, 0,31 ммоль) и этоксикарбонилзотиоцианат (0,042 мл, 0,37 ммоль).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 12.28-12.23 (2H, m), 7.42 (2H, d, J=8.6 Гц), 7.34-7.33 (1H, m), 6.96 (2H, d, J=8.6 Гц), 6.33 (1H, br s), 5.53-5.50 (1H, m), 4.57 (1H, br s), 4.15 (1H, brs), 3.76 (3H, s), 0.61 (9H, s), 0.31 (3H, s), 0.39 (3H, s);

МС(ЭРИ) m/z 432(M+1).

(д) 1-[2-Гидрокси-2-(4-метоксифенил)этил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

Фторид тетра-н-бутиламмония (1 М в THF, 1,27 мл, 1,27 ммоль) добавляли к 1-[2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-(4-метоксифенил)этил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ону (0,065 г, 0,152 ммоль) в THF (8 мл). Данную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Добавляли этилацетат, органическую фазу промывали водой и рассолом, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Это неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения,

указанного в заголовке (0,018 г, 37%) в виде твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.20 (2H, br s), 7.40 (2H, d,  $J=8.5$  Гц), 7.29 (1H, d,  $J=2.8$  Гц), 6.91 (2H, d,  $J=8.8$  Гц), 6.27 (1H, d,  $J=2.8$  Гц), 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);

МС(ЭРИ)  $m/z$  316(M-1).

Пример 15

1-(2-Метоксибензил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он  
(а) Этиловый эфир 3-[(2-метоксибензил)амино]-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты

Соединение, указанное в заголовке, получали в виде белого твердого вещества с количественным выходом, начиная с этилового эфира 3-амино-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,350 г, 2,27 ммоль) и орто-анисальдегида (0,37 г, 2,71 ммоль), используя общую методику А, но со следующими модификациями. После перемешивания в течение ночи реакционную среду упаривали. Неочищенное твердое вещество растворяли в  $\text{CHCl}_3$ , фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме, этот неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС(ЭРИ)  $m/z$  275(M+1).

(б) 1-(2-Метоксибензил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

Соединение, указанное в заголовке, получали в виде твердого вещества с 16%-ным выходом, начиная с этилового эфира 3-[(2-метоксибензил)амино]-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,622 г, 2,27 ммоль) и этоксикарбонилзотиоцианата (0,26 мл, 2,27 ммоль), используя общую методику Б, но со следующей модификацией. Промежуточный неочищенный продукт растворяли в 1 М NaOEt (2,27 мл, 2,27 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 3 ч.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.36 (2H, br s), 7.27 (1H, d,  $J=2.8$  Гц), 7.27-7.21 (1H, m), 7.06 (1H, d,  $J=8.1$  Гц), 6.82 (1H, t,  $J=7.3$  Гц), 6.79-6.75 (1H, m), 5.96 (1H, d,  $J=2.8$  Гц), 5.61 (2H, s), 3.89 (3H, s);

МС(ЭРИ)  $m/z$  288(M+1).

Пример 16

1-(3-Метоксибензил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он  
(а) Этиловый эфир 3-[(3-Метоксибензил)амино]-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты

Соединение, указанное в заголовке, получали в виде масла с 57%-ным (0,508 г) выходом и получали согласно общему способу А, используя этиловый эфир 3-амино-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,50 г, 3,24 ммоль) и м-анисальдегид (0,47 мл, 3,89 ммоль).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  10.73 (1H, brs), 7.24-7.20 (1H, m), 6.90-6.86 (1H, m), 6.80-6.77 (1H, m), 6.71-6.69 (1H, m), 5.75 (1H, br s), 5.59-5.58 (1H, m), 4.46 (1H, d,  $J=5.8$  Гц), 4.25 (2H, d,  $J=6.3$  Гц), 4.19 (2H, q,  $J=7.1$  Гц), 3.72 (3H, s), 1.26 (3H, t,  $J=7.1$  Гц);

МС(ЭРИ)  $m/z$  275(M+1).

(б) 1-(3-Метоксибензил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

Соединение, указанное в заголовке, получали в виде твердого вещества с 3%-ным (0,014 г) выходом и получали согласно общему способу Б, используя этиловый эфир 3-[(3-метоксибензил)амино]-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,494 г, 1,80 ммоль) и этоксикарбонилзотиоцианат (0,20 мл, 1,18 ммоль).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.41-12.34 (2H, m), 7.29 (1H, d,  $J=2.7$  Гц), 7.23 (1H, t,  $J=8.0$  Гц), 6.93-6.91 (1H, t), 6.86 (1H, d,  $J=7.8$  Гц), 6.83 (1H, dd,  $J=8.2, 2.4$  Гц), 6.14 (1H, d,  $J=2.8$  Гц), 5.67 (2H, s), 3.71 (3H, s);

МС(ЭРИ)  $m/z$  288(M+1).

Пример 17

1-(2,4-Диметоксибензил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

5 (а) Этиловый эфир 3-[(2,4-диметоксибензил)амино]-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты  
Соединение, указанное в заголовке, получали в виде масла с 85%-ным (0,838 г) выходом и получали согласно общему способу А, используя этиловый эфир 3-амино-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,50 г, 3,24 ммоль) и 2,4-диметоксибензальдегид (0,647 г, 3,89 ммоль).

10  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  10.69 (1H, br s), 7.14 (1H, d,  $J=8.3$  Гц), 6.71 (1H, t,  $J=3.0$  Гц), 6.54 (1H, d,  $J=2.3$  Гц), 6.44 (1H, dd,  $J=8.3$  Гц), 5.66 (1H, t,  $J=2.5$  Гц), 5.59 (1H, brs), 4.20-4.13 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.73 (3H, s), 1.25 (3H, t,  $J=7.1$  Гц);

15  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  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;

МС(ЭРИ)  $m/z$  303(M-1).

(б) 1-(2,4-Диметоксибензил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

20 Соединение, указанное в заголовке, получали в виде твердого вещества с 14%-ным (0,118 г) выходом и получали согласно общему способу Б, используя этиловый эфир 3-[(2,4-диметоксибензил)амино]-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,828 г, 2,72 ммоль) и этоксикарбонилзотиоцианат (0,31 мл, 2,72 ммоль).

25  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.41 (1H, br s), 12.27 (1H, s), 7.27 (1H, t,  $J=2.9$  Гц), 6.77 (1H, d,  $J=8.3$  Гц), 6.61 (1H, d,  $J=2.3$  Гц), 6.41 (1H, dd,  $J=8.5, 2.4$  Гц), 5.95 (1H, t,  $J=2.3$  Гц), 5.54 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.72 (3H, s);

МС(ЭРИ)  $m/z$  318(M+1).

Пример 18

30 1-[(3-Хлорпиридин-2-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

(а) Этиловый эфир 3-{[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]амино}-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты

35 Соединение, указанное в заголовке, получали в виде твердого вещества с 91%-ным (0,225 г) выходом и получали согласно общему способу А, используя этиловый эфир 3-амино-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,231 г, 1,50 ммоль) и 3-хлорпиридин-2-карбальдегид (Nadeem Iqbal et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 1827-1837) (0,212 г, 1,50 ммоль).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  10.81 (1H, br s), 8.53-8.51 (1H, m), 7.94-7.92 (1H, m), 7.40-7.36 (1H, m), 6.77-6.76 (1H, m), 5.74-5.73 (1H, m), 4.43 (1H, d,  $J=5.5$  Гц), 4.20-4.15 (2H, m), 1.30-1.27 (3H, m);

40 МС(ЭРИ)  $m/z$  280(M+1).

(б) 1-[(3-Хлорпиридин-2-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

45 Соединение, указанное в заголовке, получали в виде твердого вещества с 5%-ным (0,011 г) выходом и получали согласно общему способу Б, используя этиловый эфир 3-{[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]амино}-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,215 г, 0,77 ммоль) и этоксикарбонилзотиоцианат (0,09 мл, 0,77 ммоль).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.26 (1H, br s), 8.32-8.30 (1H, m), 7.96-7.93 (1H, m), 7.34-

7.30 (1H, m), 7.28 (1H, d, J=3.0 Гц), 6.16 (1H, d, J=2.8 Гц), 5.80 (2H, s);

МС(ЭРИ) m/z 293(M+1).

Пример 19

1-([3-(2-Этоксизтокси)пиридин-2-ил]метил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло  
5 [3,2-d]пиримидин-4-он

(а) 3-(2-Этоксизтокси)-2-метилпиридин

Карбонат калия (2,20 г, 15,9 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 3-  
гидрокси-2-метилпиридина (1,45 г, 13,3 ммоль) и 2-хлорэтилэтилового эфира (1,75 мл,  
15,9 ммоль) в DMF (7 мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакция не  
10 была завершена, добавляли дополнительное количество 2-хлорэтилэтилового эфира  
(1 экв.) и карбоната калия (1 экв.) и перемешивали данную смесь при 85°C в течение 8  
ч. Добавляли воду и этилацетат и водный слой экстрагировали этилацетатом.

Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный  
продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (градиент гептана/этилацетата;  
15 от 0 до 50% этилацетата), получая 1,80 г (75%) соединения, указанного в заголовке.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 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 Гц), 2.35 (3H, s), 1.12(3H, t, J=6.9 Гц);  
МС(ЭРИ) m/z 182(M+1).

(б) 3-(2-Этоксизтокси)пиридин-2-карбальдегид

Смесь 3-(2-этоксизтокси)-2-метилпиридина (0,506 г, 2,79 ммоль) и диоксида селена  
(0,31 г, 2,79 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) нагревали при 75°C в течение ночи. После  
охлаждения до комн. темп. данную смесь фильтровали и твердые вещества промывали  
этилацетатом. Растворитель удаляли в вакууме. Реакция не была завершена, и твердое  
25 вещество растворяли в 1,4-диоксане (15 мл) и добавляли диоксид селена (0,31 г, 2,79  
ммоль). Данную смесь нагревали при 110°C в течение ночи. Добавляли этилацетат (10  
мл) и смесь фильтровали. Черное твердое вещество промывали этилацетатом и фильтрат  
упаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-  
хроматографией (градиент гептана/этилацетата; от 0 до 100% этилацетата), получая  
30 0,21 г (39%) соединения, указанного в заголовке.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 10.23 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=4.3 Гц), 7.77 (1H, d, J=8.6 Гц),  
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).

(в) Этиловый эфир 3-([3-(2-этоксизтокси)пиридин-2-ил]метил)амино)-1H-пиррол-  
2-карбоновой кислоты

35 Соединение, указанное в заголовке (0,17 г, 73%), получали согласно общему способу  
А, используя 3-(2-этоксизтокси)пиридин-2-карбальдегид (0,21 г, 1,08 ммоль) и этиловый  
эфир 3-амино-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,11 г, 0,717 ммоль).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 10.76 (1H, s), 8.13-8.12 (1H, m), 7.46-7.44 (1H, m), 7.30-7.28  
40 (1H, m), 6.76-6.75 (1H, m), 6.29 (1H, br s), 5.71-5.70 (1H, m), 4.32-4.31 (2H, m), 4.22-4.17 (4H,  
m), 3.77-3.74 (2H, m), 3.57-3.51 (2H, m), 1.30 (3H, t, J=7.0 Гц), 1.15-1.12 (3H, m);

МС(ЭРИ) m/z 334(M+1).

(г) 1-([3-(2-Этоксизтокси)пиридин-2-ил]метил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло  
[3,2-c1]пиримидин-4-он

45 Соединение, указанное в заголовке (0,051 г, 28%), получали согласно общему способу  
Б, используя этиловый эфир 3-([3-(2-этоксизтокси)пиридин-2-ил]метил)амино)-1H-  
пиррол-2-карбоновой кислоты (0,17 г, 0,52 ммоль) и этоксикарбонилизотиоцианат (0,07  
мл, 0,62 ммоль).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.32-12.19 (2H, m), 7.92 (1H, d, J=4.0 Гц), 7.47 (1H, d, J=7.8 Гц), 7.32-7.14 (2H, m), 5.98 (1H, d, J=2.8 Гц), 5.73 (2H, s), 4.26-4.23 (2H, m), 3.78-3.76 (2H, m), 3.55 (2H, q, J=7.1 Гц), 1.14 (3H, t, J=6.9 Гц);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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;

МС(ЭРИ) m/z 347(M+1).

Пример 20

1-[(6-Оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло [3,2-d]пиримидин-4-он

(а) Этиловый эфир 3-[[[(6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)метил]амино]-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты

б-Оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбальдегид (WO 2002/006272) (0,31 г, 2,5 ммоль) растворяли в EtOH (10 мл). Добавляли этиловый эфир 3-амино-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,19 г, 1,3 ммоль), с последующим добавлением НОАс (0,14 мл, 2,5 ммоль). Данную смесь перемешивали в течение 75 минут при комн. темп. и затем добавляли NaCNBH<sub>3</sub> (0,16 г, 2,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (градиент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/метанола; от 0 до 10% метанола), получая 0,288 г (85%) продукта, указанного в заголовке, в виде масла, которое кристаллизовалось при отстаивании.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  11.57 (1H, br s), 10.77 (1H, br s), 7.34-7.30 (1H, m), 6.71-6.70 (1H, m), 6.16-6.13 (2H, m), 5.98 (1H, br s), 5.75 (1H, s), 5.64-5.63 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.1 Гц), 4.09-4.08 (2H, m), 1.27 (3H, t, J=7.1 Гц);

МС(ЭРИ) m/z 262(M+1).

(б) 1-[(6-Оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло [3,2-d]пиримидин-4-он

Бензоилизотиоцианат (0,27 г, 1,6 ммоль), растворенный в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл), добавляли к этиловому эфиру 3-[[[(6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)метил]амино]-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,25 г, 0,96 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 мл). Образующуюся смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в метаноле (15 мл) и добавляли карбонат калия (0,50 г, 3,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 6,5 ч. После охлаждения до комн. темп., добавляли по каплям 1 М HCl, пока не получали нейтральный pH. Образующийся осадок собирали, промывали метанолом и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (0,097 г, 37%), в виде твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.46-12.38 (2H, m), 11.69 (1H, br s), 7.34-7.29 (2H, m), 6.23 (2H, s), 5.75 (1H, br s), 5.49 (2H, s);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.6, 162.7, 152.5, 140.6, 136.7, 128.0, 113.6, 96.6;

МС(ЭРИ) m/z 275(M+1).

Пример 21

1-(1Н-Индол-3-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

(а) Этил-3-[(1Н-индол-3-илметил)амино]-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Реакционную смесь этилового эфира 3-амино-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты

(0,075 г, 0,49 ммоль), индол-3-карбоксальдегида (0,085 г, 0,58 ммоль),  $\text{NaCNBH}_3$  (0,031 г, 0,49 ммоль) и  $\text{HOAc}$  (0,056 мл, 0,97 ммоль) в метаноле (3 мл) перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Данную смесь концентрировали в вакууме и смесь неочищенного продукта использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

5  $\text{MS}(\text{ЭРИ}) m/z 284(\text{M}+1)$ .

(6) 1-(1Н-Индол-3-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

10 Неочищенную смесь этил-3-[(1Н-индол-3-илметил)амино]-1Н-пиррол-2-карбоксилата (максимум 0,49 ммоль) добавляли к  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл). Добавляли несколько капель метанола для повышения растворимости. Добавляли бензоилизотиоцианат (0,072 г, 0,53 ммоль) и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Данную смесь концентрировали в вакууме. Добавляли аммиак (7 н. в метаноле, 3 мл) и смесь нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Данную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ, получая соединение, указанное в заголовке (0,030 г, 21%), в виде твердого вещества.

15  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.13 (2H, br s), 11.08(1H, s), 7.87 (1H, d,  $J=8.1$  Гц), 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,  $J=2.8$  Гц), 5.88 (2H, s);

20  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  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;

$\text{MS}(\text{ЭРИ}) m/z 295(\text{M}-1)$ .

Пример 22

25 1-(1Н-Бензимидазол-2-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

(а) Этил-3-[(1Н-бензимидазол-2-илметил)амино]-1Н-пиррол-2-карбоксилат  
Реакционную смесь этилового эфира 3-амино-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,77 г, 4,99 ммоль), 1Н-бензимидазол-2-карбоксальдегида (0,88 г, 5,99 ммоль),  $\text{NaCNBH}_3$  (0,31 г, 4,99 ммоль) и  $\text{HOAc}$  (0,57 мл, 9,99 ммоль) в метаноле (15 мл) перемешивали при 30 комн. темп. в течение ночи. Данную смесь затем нагревали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 5 ч, охлаждали до комн. темп. и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате и промывали водой. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (дважды). Объединенные органические слои сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (гептан/этилацетат (от 1:0 до 0:1), получая 1,15 г 35 (81%) соединения, указанного в заголовке.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.27 (1H, s), 10.85 (1H, s), 7.63-7.37 (2H, m), 7.17-7.08 (2H, m), 6.71 (1H, t,  $J=3.0$  Гц), 5.99 (1H, br s), 5.60 (1H, t,  $J=2.7$  Гц), 4.48 (2H, d,  $J=5.8$  Гц), 4.22 (2H, q,  $J=7.1$  Гц), 1.29 (3H, t,  $J=7.1$  Гц);

$\text{MS}(\text{ЭРИ}) m/z 285(\text{M}+1)$ .

40 (б) 1-(1Н-Бензимидазол-2-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

Этил-3-[(1Н-бензимидазол-2-илметил)амино]-1Н-пиррол-2-карбоксилат (0,33 г, 1,16 ммоль) добавляли к  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) и добавляли метанол, пока не получали прозрачный 45 раствор. Данный раствор перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Добавляли бензоилизотиоцианат (0,73 мл, 0,46 ммоль) и концентрировали смесь после перемешивания при комн. темп. в течение 30 минут. Остаток растворяли в аммиаке (7 н. в метаноле, 7 мл) и смесь нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в герметично закрытом стальном контейнере в течение 2 ч. После охлаждения до комн. темп. осажденный продукт

фильтровали и промывали метанолом, диэтиловым эфиром и этилацетатом, получая 0,23 г (66%) соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.27 (3H, brs), 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 Гц), 5.89 (2H, s);

МС(ЭРИ) m/z 298(M+1).

Пример 23

1-[(5-Хлор-1H-индол-2-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

5-Хлор-1H-индол-2-карбальдегид (0,15 г, 0,76 ммоль), NaCNBH<sub>3</sub> (0,040 г, 0,63 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0,088 мл, 0,63 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гидрохлорида этилового эфира 3-амино-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,12 г, 0,63 ммоль) в метаноле (3 мл). Образующуюся смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь нагревали до 50°C. Добавляли дополнительное количество NaCNBH<sub>3</sub> (0,5 экв.) и смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Добавляли несколько капель НОAc и через 1 ч реакционную среду охлаждали до комн. темп. и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) и метаноле (2 мл). Добавляли бензоилизотиоцианат (0,093 мл, 0,69 ммоль) и после перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч данную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в аммиаке (7 н. в метаноле, 3 мл) и нагревали при 80°C в течение 2 ч. Осажденный продукт фильтровали и промывали метанолом и диэтиловым эфиром, с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ, получая 0,063 г (30%) соединения, указанного в заголовке, в виде твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.41 (2H, br s), 11.51-11.04 (1H, m), 7.51-7.46 (1H, m), 7.40-7.33 (1H, m), 7.33-7.30 (1H, m), 7.07-6.99 (1H, m), 6.34-6.27 (2H, m), 5.87-5.80 (2H, m);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  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;

МС (ЭРИ) m/z 331 (M+1).

Пример 24

1-[(5-Фтор-1H-индол-2-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

Соединение, указанное в заголовке, получали в виде твердого вещества с 19%-ным (0,038 г) выходом и получали согласно общему способу из Примера 23, используя гидрохлорид этилового эфира 3-амино-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,12 г, 0,63 ммоль), 5-Фтор-1H-индол-2-карбальдегид (0,12 г, 0,76 ммоль), MaCMBH<sub>3</sub> (0,040 г, 0,63 ммоль, +0,5 экв.), Et<sub>3</sub>N (0,088 мл, 0,63 ммоль) и бензоилизотиоцианат (0,093 мл, 0,69 ммоль).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.38 (2H, br s), 11.10 (1H, s), 7.41-7.26 (2H, m), 7.25-7.11 (1H, m), 6.96-6.79 (1H, m), 6.37-6.24 (2H, m), 5.83 (2H, s);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  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;

МС (ЭРИ) m/z 315 (M+1).

Пример 25

1-(1H-Индол-6-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

Соединение, указанное в заголовке, получали в виде твердого вещества с 19%-ным (0,035 г) выходом и получали согласно общему способу из Примера 23, используя гидрохлорид этилового эфира 3-амино-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,12 г, 0,63 ммоль), 6-формилиндол (0,11 г, 0,76 ммоль),  $\text{MgCNBH}_3$  (0,040 г, 0,63 ммоль, +0,5 экв.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,088 мл, 0,63 ммоль) и бензоилизотиоцианат (0,093 мл, 0,69 ммоль).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.37 (2H, br s), 11.01 (1H, s), 7.53-7.43 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.32-7.25 (2H, m), 7.09-7.03 (1H, m), 6.41- 6.34 (1H, m), 6.17 (1H, d,  $J=2.8$  Гц), 5.79 (2H, s);

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  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;

МС(ЭРИ)  $m/z$  297( $M+1$ ).

Пример 26

1-(1Н-Индол-5-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

Соединение, указанное в заголовке, получали в виде твердого вещества с 39%-ным (0,073 г) выходом и получали согласно общему способу из Примера 23, используя гидрохлорид этилового эфира 3-амино-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,12 г, 0,63 ммоль), 5-формилиндол (0,11 г, 0,76 ммоль),  $\text{NaCNBH}_3$  (0,040 г, 0,63 ммоль, +0,5 экв.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,088 мл, 0,63 ммоль) и бензоилизотиоцианат (0,093 мл, 0,69 ммоль).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.33 (2H, br s), 11.07 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.36-7.29 (2H, m), 7.29-7.25 (1H, m), 7.21-7.12 (1H, m), 6.39-6.34 (1H, m), 6.21-6.16 (1H, m), 5.77 (2H, s);

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  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;

МС(ЭРИ)  $m/z$  297( $M+1$ ).

Пример 27

1-[(5-Фтор-1Н-индол-3-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

Гидрохлорид этилового эфира 3-амино-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,10 г, 0,52 ммоль) растворяли в метаноле (4 мл) и добавляли 5-Фтор-1Н-индол-3-карбоксальдегид (0,10 г, 0,63 ммоль),  $\text{NaCNBH}_3$  (0,033 г, 0,52 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,073 г, 0,52 ммоль). Образующуюся смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Добавляли дополнительное количество  $\text{NaCNBH}_3$  (0,01 г) и нагревали смесь при 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали в вакууме.

Неочищенное промежуточное соединение растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли бензоилизотиоцианат (0,078 мл, 0,58 ммоль) и после перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч данную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в аммиаке (7 н. в метаноле, 3 мл) и нагревали при 80°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме и после очистки препаративной ВЭЖХ получали соединение, указанное в заголовке (0,035 г, 21%), в виде твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  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,  $J=2.81$ -H), 5.84 (2H, s);

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  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;

МС(ЭРИ)  $m/z$  315(M+1).

Пример 28

1-(1H-Имидазол-5-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

5 Гидрохлорид этилового эфира 3-амино-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,10 г, 0,52 ммоль) растворяли в метаноле (4 мл) и добавляли 4-формилимидазол (0,060 г, 0,63 ммоль),  $\text{NaCNBH}_3$  (0,033 г, 0,52 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,073 г, 0,52 ммоль). Образующуюся смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме и остаток растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли бензоилизотиоцианат  
10 (0,078 мл, 0,58 ммоль) и после перемешивания при комн. темп. в течение 30 минут данную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в аммиаке (7 н. в метаноле, 3 мл) и нагревали при 80°C в течение 1 ч. Выпавший в осадок продукт фильтровали и промывали метанолом с последующей промывкой диэтиловым эфиром. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая 0,017 г (13%)  
15 соединения, указанного в заголовке, в виде твердого вещества.

ОС 710/07

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 12.49-11.78 (3H, m), 7.53 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=2.8 Гц), 7.05 (1H, s), 6.36 (1H, d, J=3.0 Гц), 5.54 (2H, s);

20 МС(ЭРИ)  $m/z$  335(M+1).

Пример 29

1-(1H-Имидазол-2-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

(а) Этил-3-[(1H-имидазол-2-илметил)амино]-1H-пиррол-2-карбоксилат

25 Реакционную смесь с этиловым эфиром 3-амино-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,2 г, 1,30 ммоль), 2-имидазолкарбоксальдегидом (0,15 г, 1,53 ммоль),  $\text{NaCNBH}_3$  (0,082 г, 1,30 ммоль) и  $\text{OHAc}$  (0,15 мл, 2,60 ммоль) в метаноле (5 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Растворитель выпаривали в вакууме и остаток растворяли в этилацетате, промывали водой и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом.  
30 Объединенные органические слои сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (градиент  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /метанола; от 0 до 20% метанола), получая 0,30 г (99%) соединения, указанного в заголовке.

35  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 10.84 (1H, br s), 7.03 (2H, s), 6.79-6.64 (1H, m), 5.76 (1H, br s), 5.68-5.57 (1H, m), 4.29 (2H, d, J=5.8 Гц), 4.19 (2H, q, J=7.1 Гц), 3.16 (1H, s), 1.26 (3H, t, J=7.1 Гц);

МС(ЭРИ)  $m/z$  235(M+1).

40 (б) 1-(1H-Имидазол-2-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

Бензоилизотиоцианат (0,19 мл, 1,41 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору этил-3-[(1H-имидазол-2-илметил)амино]-1H-пиррол-2-карбоксилата (0,3 г, 1,28 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл) и метаноле (2 мл) и данную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Растворитель выпаривали в вакууме и остаток растворяли в аммиаке (7 н. в метаноле, 7 мл) и нагревали при 80°C в течение 1 ч. Неочищенный продукт  
45 фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ, получая 0,110 г (35%) соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.46-12.14 (2H, m), 11.81 (1H, brs), 7.28 (1H, d,  $J=2.5$  Гц), 6.99 (1H, s), 6.79 (1H, s), 6.13 (1H, d,  $J=2.8$  Гц), 5.67 (2H, s);  
МС(ЭРИ)  $m/z$  248(M+1).

Пример 30

1-[(5-Хлор-1H-бензимидазол-2-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

(а) Этил-3-{[(5-хлор-1H-бензимидазол-2-ил)метил]амино}-1H-пиррол-2-карбоксилат

Реакционную смесь этилового эфира 3-амино-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,077 г, 0,5 ммоль),  $\text{NaCNBH}_3$  (0,057 г, 0,9 ммоль) и  $\text{HOAc}$  (0,030 г, 0,5 ммоль) в метаноле (4 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 5 минут перед добавлением 5-хлор-1H-бензимидазол-2-карбальдегида (0,144 г, 0,8 ммоль) с последующим добавлением  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) и  $\text{DMF}$  (0,4 мл). Образующуюся смесь оставляли перемешиваться в течение 16 ч при комн. темп. в атмосфере азота. Добавляли дополнительное количество 5-хлор-1H-бензимидазол-2-карбальдегида (0,030 г) и  $\text{NaCNBH}_3$  (0,015 г) и перемешивали реакцию смесь в течение 4 ч. Данную реакцию смесь нейтрализовали 2 М  $\text{NaOH}$  и разбавляли этилацетатом. Экстрагировали водой и органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (градиент гептана/этилацетата; от 0 до 100% этилацетата), получая 0,074 г (46%) продукта, указанного в заголовке.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  8.28 (1H, br s), 7.52 (1H, s), 7.44 (1H, d,  $J=2.0$  Гц), 7.22 (1H, d,  $J=2.0$  Гц), 6.66 (1H, s), 5.61 (1H, t,  $J=2.4$  Гц), 4.67 (2H, s), 4.27 (2H, m), 1.33(3H, t,  $J=6.8$  Гц);  
МС(ЭРИ)  $m/z$  319(M+1).

(б) 1-[(5-Хлор-1H-бензимидазол-2-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло [3,2-d]пиримидин-4-он

Раствор этил-3-{[(5-хлор-1H-бензимидазол-2-ил)метил]амино}-1H-пиррол-2-карбоксилата (0,074 г, 0,23 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  перемешивали в течение 5 минут. Для повышения растворимости добавляли  $\text{DMF}$  (0,2 мл). Добавляли бензоилизотиоцианат (0,045 г, 0,28 ммоль) и перемешивали смесь в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное промежуточное соединение растворяли в аммиаке (7 н. в метаноле, 2 мл) и перемешивали при 70°C в течение 1,5 ч в герметично закрытом сосуде. После охлаждения до комн. темп. выпавший в осадок продукт собирали вакуумной фильтрацией, промывали диэтиловым эфиром и сушили, получая 0,033 г (43%) продукта, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.33 (3H, br s), 7.48 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.17 (1H, d,  $J=8.0$  Гц), 6.21 (1H, s), 5.88 (2H, s);  
МС(ЭРИ)  $m/z$  332(M+1).

Пример 31

1-[(4,5-Диметил-1H-бензимидазол-2-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло [3,2-d]пиримидин-4-он

(а) 4,5-Диметил-1H-бензимидазол-2-карбальдегид 3,4-Диметилбензол-1,2-диамин (0,409 г, 3,0 ммоль) и дихлоруксусную кислоту (0,768 г, 6,0 ммоль) в 4 н.  $\text{HCl}$  (10 мл) нагревали при 100°C в течение двух суток. После охлаждения до комн. темп. данную смесь фильтровали и маточный раствор экстрагировали хлороформом (4 раза). рН доводили до 12, используя 2 М  $\text{NaOH}$ , и образующийся белый осадок собирали фильтрацией. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей

очистки.

МС(ЭРИ)  $m/z$  175(M+1).

(б) Этил-3-[[4,5-диметил-1Н-бензимидазол-2-ил)метил]амино}-1Н-пиррол-2-карбоксилат

5 Этиловый эфир 3-амино-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,077 г, 0,5 ммоль), 4,5-диметил-1Н-бензимидазол-2-карбальдегид (0,130 г, 0,75 ммоль) и НОАс (0,045 г, 0,75 ммоль) перемешивали в метаноле (4 мл) с последующим добавлением  $\text{NaCNBH}_3$ .

Образующуюся смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовали 2 М NaOH и растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате и экстрагировали водой. Органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (градиент гептана/этилацетата; от 0 до 100% этилацетата), получая белое твердое вещество, 0,043 г (27%) соединения, указанного в заголовке, в виде смеси таутомеров (1:1).

15  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.15 (1H, s), 12.04 (1H, s), 10.81 (2H, s), 7.26 (1H, d, J=8.4 Гц), 7.12 (1H, d=8.0 Гц), 6.94 (2H, d, J=8.4 Гц), 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 Гц), 4.22 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.29 (6H, s), 1.30 (6H, m);

20 МС(ЭРИ)  $m/z$  313(M+1).

(в) 1-[[4,5-Диметил-1Н-бензимидазол-2-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло [3,2-d]пиримидин-4-он

Этил-3-[[4,5-диметил-1Н-бензимидазол-2-ил)метил]амино}-1Н-пиррол-2-карбоксилат (0,043 г, 0,14 ммоль) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,5 мл) и добавляли бензоилизотиоцианат (0,026 г, 0,16 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в аммиаке (7 н. в метаноле) и нагревали до 70°C в течение 2 ч в герметично закрытом сосуде. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали препаративной ВЭЖХ, получая белое твердое вещество, 0,008 г (18%) соединения, указанного в заголовке, в виде смеси таутомеров (1:1).

30  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.18 (2H, s), 11.98 (2H, s), 7.28 (2H, t, J=2.4 Гц), 7.19 (1H, d, J=8.0 Гц), 7.08 (1H, d, J=8.0 Гц), 6.92 (2H, t, J=8.0 Гц), 6.14 (2H, dd, J=8.0, 2.8 Гц), 5.89 (2H, s), 5.86 (2H, s), 2.41 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.28 (3H, s);

МС(ЭРИ)  $m/z$  326(M+1).

35 Пример 32

7-Бром-1-изобутил-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

(а) Этиловый эфир 3-амино-4-бром-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты

Этиловый эфир 3-амино-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,92 г, 0,6 ммоль) растворяли в НОАс (1 мл) и добавляли бромную воду (0,96 г, 0,6 ммоль). Данную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, образующийся белый осадок собирали фильтрацией и промывали диэтиловым эфиром. Соединение, указанное в заголовке (0,136 г, 97%) получали в виде белого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

45  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  11.67 (1H, s), 7.05 (1H, s), 6.02 (2H, br s), 4.25 (2H, q, J=7.2 Гц), 1.28 (3H, t, J=7.2 Гц);

МС(ЭРИ)  $m/z$  233(M+1).

(б) Этиловый эфир 4-бром-3-(изобутиламино)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты

Этиловый эфир 3-амино-4-бром-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,136 г, 0,58

ммоль) и изобутиральдегид (0,067 г, 0,93 ммоль) перемешивали в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (1:1, 3 мл) при комн. темп. в течение 2 ч. Добавляли  $\text{NaCNBH}_3$  (0,065 г, 1,04 ммоль) и  $\text{HOAc}$  (0,035 г, 0,58 ммоль), перемешивали смесь при комн. темп. в течение 2 ч и затем перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество изобутиральдегида (1 экв.) и  $\text{NaCNBH}_3$  (0,5 экв.) и продолжали перемешивание данной смеси при  $50^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали раствором 2 М  $\text{NaOH}$  и растворители удаляли в вакууме. Осадок растворяли в этилацетате и экстрагировали водой. Органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали.

Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (градиент гептана/этилацетата, от 0 до 30% этилацетата), получая соединение, указанное в заголовке (0,040 г, 24%), в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  6.75 (1H, s), 4.32 (2H, q,  $J=7.2$  Гц), 3.28 (2H, d,  $J=6.8$  Гц), 1.85 (1H, m), 1.35 (3H, t,  $J=7.2$  Гц), 0.97 (3H, d,  $J=6.8$  Гц);

МС(ЭРИ)  $m/z$  289(M+1).

(в) 7-Бром-1-изобутил-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он Бензоилизотиоцианат (0,034 г, 0,2 ммоль) добавляли к раствору этилового эфира 4-бром-3-(изобутиламино)-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,050 г, 0,17 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и образующуюся смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч перед ее концентрированием в вакууме. Остаток растворяли в аммиаке (7 М в метаноле, 1,5 мл) и перемешивали при  $70^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество аммиака (7 М в метаноле, 1 мл) и смесь перемешивали в течение при  $80^\circ\text{C}$  5 ч. Данную смесь охлаждали до комн. темп. и выпавший в осадок продукт фильтровали и промывали диэтиловым эфиром. После перекристаллизации с метанолом получали соединение, указанное в заголовке (0,028 г, 55%), в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.57 (2H, brs), 7.58 (1H, s), 4.92 (1H, brs), 4.42 (1H, brs), 2.39 (1H, m), 0.94 (6H, d,  $J=6.4$  Гц);

МС(ЭРИ)  $m/z$  303(M+1).

### Пример 33

1-(3-Хлорфенил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он

(а) Этил-3-[(3-хлорфенил)амино]-1H-пиррол-2-карбоксилат

Смесь этилового эфира 3-амино-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (0,20 г, 1,3 ммоль), 3-бромхлорбензола (0,30 г, 1,6 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,048 г, 0,052 ммоль), рац. -BINAP (0,048 г, 0,078 ммоль) и карбоната цезия (0,59 г, 1,8 ммоль) нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в герметично закрытом сосуде для облучения микроволнами в атмосфере азота в течение ночи. Добавляли дополнительное количество  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,10 г, 0,11 ммоль) и R,S-BINAP (0,11 г, 0,18 ммоль) и продолжали перемешивание реакционной смеси в течение ночи при  $100^\circ\text{C}$ . Добавляли дополнительное количество 3-бромхлорбензола (0,15 г),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,098 г) и R,S-BINAP (0,098 г) и продолжали перемешивание реакционной смеси при  $100^\circ\text{C}$  в течение еще трех суток. Реакционную смесь вливали в этанол и образующийся раствор фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (градиент гептана/этилацетата; от 0 до 30% этилацетата), получая 0,052 г (15%) соединения, указанного в заголовке.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  8.42 (1H, br s), 7.17 (1H, t,  $J=8.0$  Гц), 7.14 (1H, t,  $J=2.0$  Гц), 6.96-6.94 (1H, m), 6.87-6.84 (1H, m), 6.82 (1H, t,  $J=3.0$  Гц)', 6.32 (1H, t,  $J=3.0$  Гц), 4.35 (2H, q,  $J=7.2$  Гц), 1.38 (3H, t,  $J=7.1$  Гц);

МС(ЭРИ) m/z 263(M-1).

(б) 1-(3-Хлорфенил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он Бензоилизотиоцианат (0,035 г, 0,22 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 мл) добавляли к этил-3-[(3-хлорфенил)амино]-1Н-пиррол-2-карбоксилату (0,052 г, 0,20 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 мл).

Данную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Добавляли дополнительное количество бензоилизотиоцианата (0,035 г + 0,035 г + 0,035 г) в течение 6 ч, и продолжали перемешивание реакционной смеси в течение 3 суток при 50°C. Растворитель удаляли в вакууме и остаток растворяли в аммиаке (7 н. в метаноле, 4 мл). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч. Неочищенный продукт очищали препаративной хроматографией, получая 0,009 г (15%) соединения, указанного в заголовке, в виде твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.41 (2H, br s), 7.60-7.57 (3H, m), 7.41-7.37 (1H, m), 7.25 (1H, d, J=2.8 Гц), 5.36 (1H, d, J=2.8 Гц);

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  173.8, 152.8, 141.5, 137.9, 133.5, 131., 129.0, 128.6, 127.7, 127.3, 113.3, 96.7;

МС(ЭРИ) m/z 278(M+1).

Скрининги

Способы определения активности ингибирования МПО раскрыты в заявке на патент WO 02/090575. Фармакологическую активность соединений по изобретению тестировали в следующем скрининге, в котором соединения тестировали либо в отдельности, либо в присутствии добавленного тирозина:

Буфер для анализа: 20 мМ натриевого/калиевого фосфатного буфера, рН 6,5, содержащего 10 мМ таурина и 100 мМ NaCl.

Проявляющий реагент: 2 мМ 3,3',5,5'-тетраметилбензидина (ТМВ), 200 мкМ KI, 200 мМ ацетатного буфера, рН 5,4, с 20%-ным DMF.

К 10 мкл разбавленных соединений в буфере для анализа добавляли 40 мкл человеческой МПО (конечная концентрация 2,5 нМ), содержащей или не содержащей 20 мкМ тирозина (конечная концентрация, в случае его присутствия, 8 мкМ), и инкубировали данную смесь в течение 10 минут при температуре окружающей среды. Затем добавляли 50 мкл  $\text{H}_2\text{O}_2$  (конечная концентрация 100 мкМ) или только буфер для анализа в качестве контроля. После инкубации в течение 10 минут при температуре окружающей среды реакцию останавливали добавлением 10 мкл 0,2 мг/мл каталазы (конечная концентрация 18 мкг/мл). Реакционную смесь оставляли в течение дополнительных 5 минут перед добавлением 100 мкл проявляющего реагента ТМВ. Затем измеряли количество образовавшегося окисленного 3,3',5,5'-тетраметилбензидина примерно через 5 минут, используя абсорбционную спектроскопию при приблизительно 650 нм. Затем определяли значения  $\text{NK}_{50}$ , используя стандартные методики.

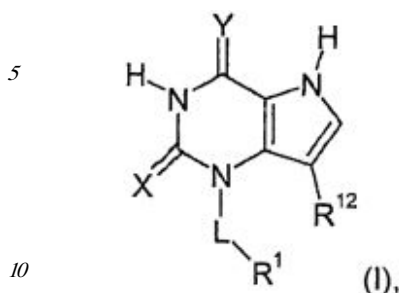
При тестировании в по меньшей мере одном варианте приведенного выше скрининга соединения из Примеров 1-32 давали значения  $\text{ИК}_{50}$  менее 60 мкМ, указывая на то, что они, как ожидается, показывают полезную терапевтическую активность.

Репрезентативные результаты показаны в следующей Таблице.

Соединение	Ингибирование МПО(в присутствии тирозина) $\text{ИК}_{50}$ , мкМ
Пример 2	0,26
Пример 5	0,22
Пример 11	1,1

## Формула изобретения

## 1. Соединение формулы (I)



его таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из них,  
где:

по меньшей мере один из X и Y представляет собой S и другой представляет собой  
O;

15 L представляет собой C<sub>1-7</sub>алкилен, возможно включающий гетероатом, выбранный из O, где указанный алкилен возможно замещен одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из OH, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>алкокси;

R<sup>1</sup> представляет собой водород или

20 1) частично ненасыщенное 6-членное кольцо, включающее один гетероатом, выбранный из N, и возможно включающее карбонильную группу; или

2) ароматическую кольцевую систему, выбранную из:  
фенила,

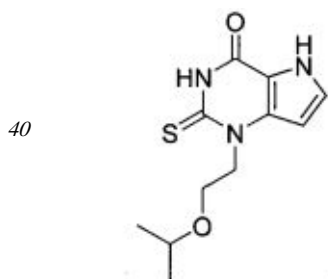
25 моноциклической 5- или 6-членной гетероароматической кольцевой структуры, содержащей 1-2 гетероатома, выбранных из N, и

бициклической гетероароматической кольцевой структуры, содержащей 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, где указанный гетероцикл конденсирован с бензольным кольцом,

30 где указанная ароматическая кольцевая система возможно замещена одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена, OH, C<sub>1-7</sub>алкила, C<sub>1-7</sub>алкокси; где указанный алкокси возможно дополнительно замещен C<sub>1-6</sub>алкокси и где указанный алкил возможно дополнительно замещен гидроксидом или C<sub>1-6</sub>алкокси;

R<sup>12</sup> представляет собой водород;

35 при условии, что указанное соединение не представляет собой 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он:



2. Соединение по п. 1, где R<sup>1</sup> представляет собой водород.

3. Соединение по п. 1, где X представляет собой S и Y представляет собой O.

4. Соединение по п. 1, где Y представляет собой S и X представляет собой O.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где L представляет собой C<sub>1-7</sub>алкилен, где

указанный алкилен возможно замещен одним или более чем одним  $C_{1-6}$ алкокси.

6. Соединение по п. 1, где L представляет собой  $C_{1-3}$ алкилен, возможно замещенный одним или более чем одним  $C_{1-6}$ алкокси.

5 7. Соединение по п. 1, где  $R^1$  представляет собой ароматическую кольцевую систему, выбранную из:

фенила и

пяти- или шестичленного гетероароматического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N,

10 где указанное ароматическое кольцо возможно замещено одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ алкокси, где указанный алкокси возможно дополнительно замещен  $C_{1-6}$ алкокси.

15 8. Соединение по п. 1, где L представляет собой  $C_{1-3}$ алкилен и  $R^1$  представляет собой частично ненасыщенное 6-членное кольцо, включающее один гетероатом, выбранный из N, и возможно включающее карбонильную группу.

9. Соединение по п. 1, где L представляет собой  $C_{1-3}$ алкилен и  $R^1$  представляет собой ароматическую кольцевую систему, выбранную из: фенила и

20 пяти- или шестичленного гетероароматического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N,

где указанное ароматическое кольцо возможно замещено одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ алкокси, где указанный алкокси возможно дополнительно замещен  $C_{1-6}$ алкокси.

25 10. Соединение по п. 1, где X представляет собой S, Y представляет собой O, L представляет собой  $C_{1-3}$ алкилен и  $R^1$  представляет собой возможно замещенный фенил.

11. Соединение по п. 1, где X представляет собой S, Y представляет собой O, L представляет собой  $C_{1-3}$ алкилен и  $R^1$  представляет собой возможно замещенный пиридил.

30 12. Соединение по п. 1, где X представляет собой S, Y представляет собой O, L представляет собой  $C_{1-3}$ алкилен, который возможно замещен  $C_{1-6}$ алкокси, и  $R^1$  представляет собой водород.

35 13. Соединение, представляющее собой:

1-бутил-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;

1-изобутил-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;

1-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;

1-(2-фтор-бензил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;

40 1-[2-(2-метоксиэтокси)-3-пропоксибензил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;

1-(6-этокси-пиридин-2-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;

1-пиперидин-3-илметил-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;

45 1-бутил-4-тиоксо-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-он;

1-(2-метокси-2-метилпропил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;

1-(2-этокси-2-метилпропил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;

- 1-(пиперидин-4-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-[(1-метилпиперидин-3-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 5 1-[2-гидрокси-2-(4-метоксифенил)этил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-(2-метоксибензил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-(3-метоксибензил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-(2,4-диметоксибензил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 10 он;
- 1-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-[[3-(2-этоксиэтокси)пиридин-2-ил]метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 15 1-[(6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-(1H-индол-3-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-(1H-бензимидазол-2-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 20 1-[(5-хлор-1H-индол-2-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-[(5-фтор-1H-индол-2-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 25 1-(1H-индол-6-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-(1H-индол-5-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-[(5-фтор-1H-индол-3-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 30 1-(1H-имидазол-5-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-(1H-имидазол-2-илметил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 35 1-[(5-хлор-1H-бензимидазол-2-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 1-[(4,5-диметил-1H-бензимидазол-2-ил)метил]-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он;
- 7-бром-1-изобутил-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он; и
- 40 1-(3-хлорфенил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он, и их фармацевтически приемлемые соли.
14. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, обладающие свойствами ингибитора фермента миелопероксидазы (МПО), для применения в качестве лекарственного средства.
- 45 15. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами ингибитора фермента миелопероксидазы (МПО), содержащая соединение формулы (I) по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве в смеси с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем.

16. Способ ингибирования фермента миелопероксидазы (МПО), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), как определено в любом из пп. 1-13, или его фармацевтически приемлемой соли.

17. Применение соединения формулы (I), как определено в любом из пп. 1-13, или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики заболеваний или состояний, при которых ингибирование фермента МПО является полезным.

18. Применение соединения формулы (I), как определено в любом из пп. 1-13, или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики нейровоспалительных расстройств.

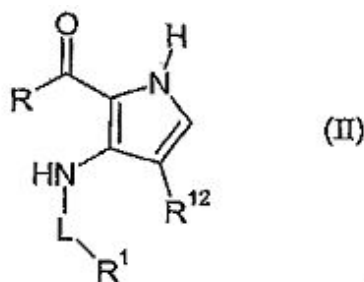
19. Применение по п. 18, где указанное нейровоспалительное расстройство представляет собой рассеянный склероз.

20. Применение по п. 17, где указанное заболевание или расстройство представляет собой атеросклероз.

21. Применение по п. 17, где указанное заболевание или расстройство представляет собой хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ).

22. Способ получения соединения формулы (I), как определено в любом из пп. 1-10, или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадию взаимодействия соединения формулы (II)

20



25

где  $R^1$ , L и  $R^{12}$  являются такими, как определено в п. 1, и R представляет собой  $C_{1-6}$ алкокси; с  $C_{1-6}$ алкоксикарбонилзотиоцианатом или с

30

фенилкарбонилзотиоцианатом; и, где необходимо, превращение полученного соединения формулы (I) или его другой соли в его фармацевтически приемлемую соль.

35

40

45