



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89968 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519

A61P 9/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ПІРОЛО[3,2-D]-ПІРИМІДИН-4-ОНУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ У ТЕРАПІЇ

1

2

(21) а200705136

(22) 05.12.2005

(24) 25.03.2010

(86) PCT/SE2005/001835, 05.12.2005

(31) 0402972-4

(32) 06.12.2004

(33) SE

(31) 0501093-9

(32) 13.05.2005

(33) SE

(46) 25.03.2010, Бюл.№ 6, 2010 р.

(72) БЕГ'ЕВІГ АНДЕРС, SE, ЛО-АЛЬФРЕДССОН
ІВОНН, SE, ПІВОНКА ДОНАЛД, US, ТІДЕН АННА-
КАРІН, SE

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(56) WO 03089430 A1, 30.10.2003

WO 9940091 A1, 12.08.1999

WO 0059449 A2, 12.10.2000

WO 2005037835 A1, 28.04.2005

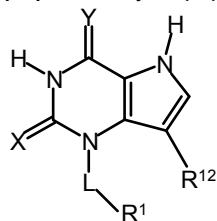
WO 03000694 A1, 03.01.2003

WO 03082873 A1, 09.10.2003

WO 2005042534 A2, 12.05.2005

WO 9618400 A1, 20.06.1996

(57) 1. Сполука формули (I)



(I)

де:

принаймні один з X та Y - S, а інший - O або S;

L - безпосередній зв'язок або C1-7алкілен, вказаний алкілен, як варіант, містить гетероатом, вибраний з O, S(O)_n та NR⁶, вказаний алкілен, як варіант, містить один або два подвійні зв'язки карбон-карбон, і вказаний алкілен, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи: OH, галоген, CN та NR⁴R⁵, C1-6алкіл та C1-6алкоксил, вказаний алкоксил, як варіант, містить поруч з оксигеном карбоніл;

n - ціле число 0,1 або 2;

R¹ - гідроген або

i) насичене або частково ненасичене 3-7-членне кільце, яке, як варіант, містить один або два гетероатоми, вибрані незалежно з O, N та S, яке, як варіант, містить карбоніл, та, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, SO₂R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, OH, C1-7алкіл, C1-7алкоксил, CN, CONR²R³, NR²COR³ та COR³, вказаний алкоксил, як варіант, крім того заміщено C1-6алкоксил, а вказаний алкоксил, як варіант, містить поруч з оксигеном карбоніл, і вказаний алкіл, як варіант, крім того заміщено гідроксидом або C1-6алкоксил, а вказаний алкіл або алкоксил, як варіант, містить карбоніл поруч з оксигеном або на будь-якій позиції в алкілі; або

ii) ароматична кільцева система, вибрана з фенілу, біфенілу, нафтилу або моноциклічної або біциклічної гетероароматичної кільцевої структури з вмістом 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних з O, N та S, вказану ароматичну кільцеву систему, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, SO₂R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, OH, C1-7алкіл, C1-7алкоксил, CN, CONR²R³, NR²COR³ та COR³;

вказаний алкоксил, як варіант, крім того заміщено C1-6алкоксил, а вказаний алкоксил, як варіант, містить поруч з оксигеном карбоніл та, як варіант, крім того заміщений гідроксидом або C1-6алкоксил, а вказаний алкіл або алкоксил, як варіант, містить карбоніл поруч з оксигеном або на будь-якій позиції в алкілі;

R¹² - гідроген, галоген або карбон, як варіант, заміщений одним-трьома атомами галогену;

у кожному випадку R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹ та R¹⁰, незалежно, - гідроген, C1-6алкіл або C1-6алкоксил, вказаний алкоксил, як варіант, містить поруч із оксигеном карбоніл, вказаний алкіл, як варіант, крім того заміщено галогеном, C1-6алкоксил, CHO, C2-6алканол, OH, CONR⁷R⁸ та NR⁷COR⁸, або групи NR²R³, NR⁴R⁵ та NR⁹R¹⁰, кожна незалежно, - 5-7-членне насичене азациклічне кільце, яке, як варіант, містить один додатковий гетероатом, вибраний з O, S та NR¹¹, вказане кільце, як варіант, крім того заміщено галогеном, C1-6алкоксил, CHO, C2-6алканол, OH, CONR⁷R⁸ та NR⁷COR⁸;

(13) C2

(11) 89968

(19) UA

у кожному випадку R^7 , R^8 та R^{11} , незалежно, - гідроген чи С1-балкіл, або група NR^7R^8 - 5-7-членне насичене азіациклічне кільце, яке, як варіант, містить один додатковий гетероатом, вибраний з О, S та NR^{11} ;

та її фармацевтично прийнятні солі;

за умови, що виключені сполуки 1- β -Д-рибофуранозил-2-оксопіроло[3,2-d]піримідин-4(3Н,5Н)-тіон, 1-(2,3,5-три-О-бензоіл-1- β -Д-рибофуранозил)-2-оксопіроло[3,2-d]піримідин-4(3Н,5Н)-тіон та 5,7-димеркапто-1,4,6-триазаїнден.

2. Сполука за п. 1, де R^1 - гідроген.

3. Сполука за п. 1 або 2, де X - S, а Y - O.

4. Сполука за п. 1 або 2, де Y - S, а X - O.

5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, де L - безпосередній зв'язок або -С1-7алкілен; вказаний алкілен, як варіант, заміщено одним або більше С1-балкоксілами.

6. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, де L - С1-Залкілен, вказаний алкілен, як варіант, заміщено одним або більше С1-балкоксілами.

7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, де R^1 - насичене або частково ненасичене 3-7-членне кільце, яке, як варіант, містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з О, N та S, та яке, як варіант, містить карбоніл; вказане кільце, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, С1-балкіл та С1-балкоксил, вказаний алкоксил, як варіант, крім того заміщено С1-балкоксілом.

8. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, де R^1 - ароматична кільцева система, вибрана з фенілу, біфенілу, нафтилу або п'яти- або шестичленного гетероароматичного кільця з вмістом 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних з О, N та S, вказане ароматичне кільце, як варіант, заміщено одним, або більше замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, С1-балкіл та С1-балкоксил, вказаний алкоксил, як варіант, крім того заміщено С1-балкоксілом.

9. Сполука за п. 1, де L - як варіант, заміщений С1-Залкілен, а R^1 - насичене або частково ненасичене 3-7-членне кільце, яке, як варіант, містить один або два гетероатоми, вибрані незалежно з О, N та S та, як варіант, містить карбоніл, вказане кільце, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, С1-балкіл та С1-балкоксил, вказаний алкоксил, як варіант, крім того заміщено С1-балкоксілом.

10. Сполука за п. 1, де L - як варіант, заміщений С1-Залкілен, а R^1 - ароматична кільцева система, вибрана з фенілу, біфенілу, нафтилу або п'яти- або шестичленного гетероароматичного кільця з вмістом 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних з О, N та S, вказане ароматичне кільце, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, С1-балкіл та С1-балкоксил, вказаний алкоксил, як варіант, крім того заміщено С1-балкоксілом.

11. Сполука за п. 1, де X - S, Y - O, L - як варіант, заміщений С1-Залкілен, а R^1 - як варіант, заміщений феніл.

12. Сполука за п. 1, де X - S, Y - O, L - як варіант, заміщений С1-Залкілен, а R^1 - як варіант, заміщений піридил.

13. Сполука за п. 1, де X - S, Y - O, L - С1-Залкілен, заміщений С1-балкоксил, а R^1 - гідроген.

14. Сполука, де вказана сполука вибрана з:

1-бутил-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-ізобутил-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(піридин-2-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(2-флуоробензил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-[2-(2-метоксіетокси)-3-пропоксибензил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(6-етоксіпіридин-2-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-піперидин-3-ілметил-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-бутил-4-тіоксо-1,3,4,5-тетрагідро-2Н-піроло[3,2-d]піримідин-2-он;

1-(2-ізопропоксиетил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(2-метокси-2-метилпропіл)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(2-етокси-2-метилпропіл)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(піперидин-4-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-[(1-метилпіперидин-3-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-[2-гідрокси-2-(4-метоксифеніл)етил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(2-метоксибензил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(3-метоксибензил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(2,4-диметоксибензил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-[(3-(2-етоксіетокси)піридин-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-[(6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(1Н-індол-3-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(1Н-бензимидазол-2-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-[(5-хлоро-1Н-індол-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-[(5-флуоро-1Н-індол-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(1Н-індол-6-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(1Н-індол-5-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-[(5-флуоро-1Н-індол-3-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(1Н-імідазол-5-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(1Н-імідазол-2-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-[(5-хлоро-1Н-бензимидазол-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-[(4,5-диметил-1Н-бензимидазол-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-[(4,5-диметил-1Н-бензимидазол-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он;

7-бромо-1-ізобутил-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он та 1-(3-хлорфеніл)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-он. та її фармацевтично прийнятні солі.

15. Сполука формули (I) за будь-яким із пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування як медикаменту.

16. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) за будь-яким із пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятну сіль, як варіант, у суміші з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

17. Спосіб лікування або зменшення ризику хвороб або станів, де є корисним інгібування ферменту МПО, в якому вводять особі, що потерпає від вказаної хвороби або стану або має ризик цього, терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятної солі.

18. Спосіб лікування або зменшення ризику нейрозапальних розладів, в якому вводять особі, що потерпає від вказаної хвороби або стану або має ризик цього, терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятної солі.

19. Спосіб за п. 18, де вказаний нейрозапальний розлад є розсіяним склерозом.

20. Спосіб за п. 17, де вказана хвороба або стан є атеросклерозом.

21. Спосіб за п. 17, де вказана хвороба або стан є ХОХР.

22. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для лікування або

профілактики хвороб або станів, де є корисним інгібування ферменту МПО.

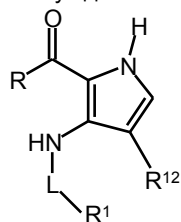
23. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятної солі, у виробництві медикаменту для лікування або профілактики нейрозапальних розладів.

24. Застосування за п. 23, де вказаний нейрозапальний розлад є розсіяним склерозом.

25. Застосування за п. 22, де вказана хвороба або стан є атеросклерозом.

26. Застосування за п. 22, де вказана хвороба або стан - ХОХР.

27. Спосіб отримання сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятної солі, енантіомера, діастереомеру або рацемату, в якому здійснюють реакцію сполуки формули (II)



(II)

де R¹ та L визначено в п. 1, а R - C1-балкоксил або NH₂;

з C1-балкоксилкарбонілізотіоціанатом або з фенілкарбонілізотіоціанатом;

а, коли необхідно, перетворення утвореної сполуки формули (I) або іншої її солі у її фармацевтично прийнятну сіль; або перетворення утвореної сполуки формули (I) у іншу сполуку формули (I); і, коли потрібно, перетворення утвореної сполуки формули (I) у її оптичний ізомер.

Заявлений винахід стосується нових похідних піроло[3,2-d]піримідин-4-ону, способів їх отримання, композицій з їх вмістом та їх застосування в терапії.

Мієлопероксидаза (МПО) є гемовмісним ферментом, знайденим переважно у поліморфонуклеарних лейкоцитах (ПМН). МПО є одним членом білкової родини різноманітних пероксидаз ссавця, що також охоплює еозинофіль-пероксидазу, тироїдин-пероксидазу, слинну пероксидазу, лактопероксидазу, простагландин-Н-синтазу та інші. Стиглий фермент - димер з ідентичних половин. Кожна половина молекули містить ковалентно зв'язаний гем, що виявляє незвичайні спектральні властивості, що відповідають за зелений колір МПО. Розщеплення дисульфідного містка, що зв'язує дві половини МПО, дає гемі-фермент, що виявляє спектральні та каталітичні властивості, що не відрізняються від властивостей цілого ферменту. Фермент використовує гідроген пероксид для окиснення хлориду до гіпохлоритної кислоти. Інші галогеніди та псевдогалогеніди (типу тіоціанату) також є фізіологічними субстратами для МПО.

ПМН мають особливу важливість для боротьби з інфекціями. Ці клітини містять МПО із добре задокументованою мікробіологічною дією. ПМН неспецифічно діє фагоцитозом на поглинання мік-

роорганізмів, введення їх у вакуолі, названі фагосомами, котрі зливаються із гранулами з вмістом мієлопероксидази для утворення фаголізосом. У фаголізосомах ферментна активність мієлопероксидази призводить до утворення гіпохлоритної кислоти, потужної бактерицидної сполуки. Сама гіпохлоритна кислота окиснюється та найбільш активно реагує з тіолами та тіоетерами, але також перетворює аміни в хлораміни та хлорує ароматичні амінокислоти. Макрофаги є великими фагоцитарними клітинами, котрі подібно ПМН є здатними до фагоцитозу мікроорганізмів. Макрофаги можуть генерувати гідроген пероксид, а при активації також продукують мієлопероксидазу. МПО та гідроген пероксид також можуть бути вивільненими назовні із клітини, де реакція із хлоридом може індукувати пошкодження сусідньої тканини.

Зв'язок активності мієлопероксидази із хворобою є причетним до неврологічних хвороб із нейрозапальною реакцією, охоплюючи розсіяний склероз, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона та інсульт, а також інших запальних хвороб або станів типу астми, хронічної обструктивної хвороби легень, кистозного фіброзу, атеросклерозу, запальної хвороби кишківника, гломерулярного пошкодження нирок та ревматоїдного артрити. Рак

легень також наводить на думку про зв'язок із високими рівнями МПО.

Розсіяний склероз (РС)

Надзвичайно багато клітин із позитивною МПО присутні у циркуляції та у тканині, що зазнає запалення. Зокрема, МПО з вмістом макрофагів та мікроглії задокументовано у ЦНС протягом хвороб: розсіяного склерозу (Nagra RM, et al. *Journal of Neuroimmunology*; 78(1-2):97-107), хвороби Паркінсона (Choi D-K. et al. *Neuroimmunology*. 2005; 25(28):6594-600) та хвороби Альцгеймера (Green PS. et al. *Journal of Neurochemistry*. 2004; 90(3):724-33). Припускають, що деякі аспекти хронічного запалення призводять до переважаючого руйнування, де агенти від реакцій МПО грають важливу роль.

Фермент вивільнюється зовнішньоклітинно, а також у фаголізосомах у нейтрофілах (Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. *Blood* 1998; 92(9):3007-17). Передумовою для активності МПО є присутність гідроген пероксиду, генерованого NADPH-оксидазою та наступною дисмутацією супероксиду. Окиснений фермент є здатним діяти на величезну кількість різних субстратів, з котрих хлорид є найбільш визнаним. У цій реакції утворюється сильний нерадикальний окисник - гіпохлоритна кислота (HOCl). HOCl дуже ефективно окиснює амінокислоти з вмістом сульфуру типу цистеїну та метіоніну (Peskin AV, Winterbourn CC. *Free Radical Biology and Medicine* 2001; 30(5):572-9). Вона також утворює хлораміни з аміногрупами у білках та інших біомолекулах (Peskin AV. et al. *Free Radical Biology and Medicine* 2004; 37(10):1622-30). Вона хлорує феноли (типу тирозину) (Hazen SL et al. *Mass Free Radical Biology and Medicine* 1997; 23(6):909-16) та ненасичені зв'язки в ліпідах (Albert CJ. et al. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(26):23733-41), окиснює ферум-центри (Rosen H, Klebanoff SJ. *Journal of Biological Chemistry* 1982; 257(22):13731-354) та зшиває білки (Fu X, Mueller DM, Heinecke JW. *Biochemistry* 2002; 41(4):1293-301).

Протеолітичні каскади приймають участь у інфільтруванні клітин через BBB, а також руйнуванні BBB, мієліну та нервових клітин (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.). Активація матриксної металопротеїнази (ММП) можна досягти дією розташованої у каскаді вище протеази, а також через окиснення дисульфідного містка (Fu X. et al. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(44):41279-87; Gu Z. et al. *Science* 2002; 297(5584):1186-90). Це окиснення може бути нітрозилюванням або окисненням, опосередкованим HOCl. Обидва можуть бути наслідком активності МПО. У кількох повідомленнях припускають роль загалом ММП та зокрема ММП-9 як вплив на інфільтрування клітин, а також на пошкодження тканин (розклад та демієлінізація BBB), у РС та ЕАЕ (дивись Yong VW. et al., вище). Важливість цих конкретних видів механізмів у РС отримують із досліджень, де ідентифіковано збільшену активність та присутність протеази у РС тканин мозку та CSF. Підтримку даних також створюють виконанням досліджень ЕАЕ мишей, дефектних відносно деякої з протеаз, залучених до участі у

РС-патології, або застосуванням фармакологічних підходів.

Припускають, що демієлінізація залежить від цитотоксичних Т-клітин та токсичних продуктів, генерованих активованими фагоцитами (Lassmann H. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(6):695-7). Таким чином, аксональні втрати знаходяться під впливом протеаз та інтермедіатів реакційноздатного оксигену та нітрогену. Коли є наявними МПО, вони, звичайно, мають здатність активувати протеази (безпосередньо, а також через розгальмування, впливаючи на інгібітори протеаз), а створювати реакційноздатні різновиди.

Хронічна обструктивна хвороба легень (ХОХР)

Хронічна обструктивна хвороба легень (ХОХР) є хворобливим станом, що характеризується обмеженням потоку повітря, що не є повністю оборотним. Обмеження потоку повітря звичайно є поступовим та асоційованим з аномальною запальною реакцією легень на шкідливі частинки або газу. ХОХР є головною громадською проблемою здоров'я. Вона є четвертою головною причиною хронічної захворюваності та смертності у Сполучених Штатах Америки 1, та проєктують, що займе п'яте місце у 2020 як поширена в усьому світі хвороба. В Сполученому Королівстві поширеність ХОХР дорівнює 1,7% у чоловіків та 1,4% у жінок. ХОХР охоплює межі суворості від слабкої до дуже суворої, з вартістю лікування, що швидко збільшується і зростанням суворості.

Рівні МПО у мокротинні та BAL є набагато більшими у пацієнтів з ХОХР щодо нормальних контролів, що не палять (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). Рівні МПО подальше підвищуються протягом загострень хвороби (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 імовірно є більш важливою при загостреннях ХОХР (Sharon S.D. et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:349-355).

На додаток до деструктивних властивостей МПО існує стійкий клінічний зв'язок з хворобою судин (Baldus S. et al. *Circulation* 2003; 108:1440-5). Дисфункціональні поліморфізми МПО асоціюються зі зменшеним ризиком смертності від коронарної артеріальної хвороби (Nikroor B. et al. *Am Heart J* 2001; 142:336), а пацієнти з високими рівнями сироватки МПО мають збільшений ризик гострого коронарного синдрому. Дія МПО на судинну хворобу може простиратися на ХОХР, оскільки існує вагомий доказ, що легенева судинна система є одною з початкових ділянок залучення у легені курців. Описано різні зміни у інтимі легневих артерій, що показує залежність дози від паління (Hale K.A., Niewoehner D.E., Cosio M.G. *Am Rev Resp Dis* 1980; 122:273-8). Фізіологічні функції МПО асоційовані з притаманим хазяїну захистом. Ця роль, однак, не є критичною, бо у найбільшості випадків дефіциту МПО пацієнти мають відносно доброякісні симптоми (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). У підсумку, існує важливе свідчення, що підвищені рівні МПО у ХОХР можуть сприяти хворобі через кілька механізмів. Тому мо-

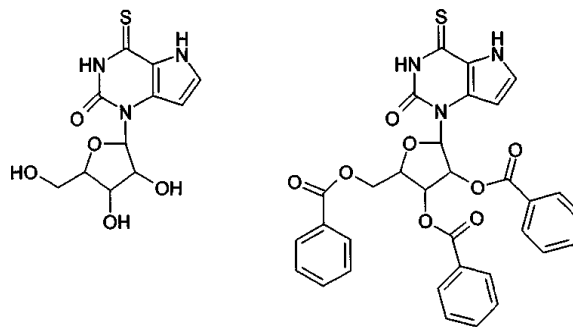
жна очікувати, що селективний інгібітор МПО полегшуватиме гострі та хронічні запалення ХОХР та може зменшувати розвиток емфіземи.

Атеросклероз

Інгібітор МПО повинен був би зменшувати атеросклеротичну важкість та/або уразливість існуючих атеросклеротичних ушкоджень і, таким чином, зменшувати ризик гострого інфаркту міокарду, нестабільної стенокардії або інсульту. Кілька серій даних підтримують роль МПО у атеросклерозі. МПО експресується у плечових регіонах та некротичній серцевині атеросклеротичних ушкоджень людини, та активний фермент виділяють із розтинів зразків ушкоджень людини (Daugherty, A. et al. (1994) *J Clin Invest* 94(1):437-44). В еродованих та розірваних ушкодженнях людини продемонстровано збільшене число макрофагів, експресуючих МПО, у порівнянні з прожилками жиру, що вказує на особливу роль МПО у гострих коронарних синдромах (Sugiyama, S. et al. (2001) *Am J Pathol* 158(3):879-91). Пацієнти з встановленою коронарною артеріальною хворобою мають вищі рівні МПО у плазмі та лейкоцитах, ніж здорові контролі (Zhang, R. et al. (2001) *Jama* 286(17):2136-42). Більш того, у двох великих наступних дослідженнях рівнів МПО у плазмі прогнозовано ризик майбутніх коронарних випадків або ревазуляризації (Baldus, S. et al. (2003) *Circulation* 108(12):1440-5; Brennan, M. et al. (2003) *N Engl J Med* 349(17):1595-604). Загальний дефіцит МПО у людей превалює у 1 з 2000-4000 осіб. Ці особи виглядають в основному здоровими, але повідомлено про небагату кількість випадків суворої кандиди-інфекції. Цікаво, що МПО-дефіцитні люди є менш ураженими серцево-судинною хворобою, ніж контролі з нормальними рівнями МПО (Kutter, D. et al. (2000) *Acta Haematol* 104(1)). Поліморфізм у промоторі МПО вражає експресію, що призводить до високо та низько експресуючих МПО осіб. У трьох відмінних дослідженнях генотип з високою експресією асоційовано із збільшеним ризиком серцево-судинної хвороби (Nikroo, 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). Дані, нагромаджені протягом останніх десяти років, вказують, що проатерогенні дії МПО охоплюють окиснення ліпопротеїнів, індукування ендотеліальної дисфункції через поглинання нітроген оксиду та дестабілізацію атеросклеротичних ушкоджень активацією протеази (Nicholls, S. J. та S. L. Hazen (2005) *Arterioscler Thromb Vase Biol* 25(6):1102-11). Нещодавно кілька досліджень зосереджено на нітро- та хлортирозиновій модифікації ліпопротеїнів ЛПНГ та ЛПВГ. Оскільки модифікації хлортирозинову можна генерувати *in vivo* тільки гіпохлоритною кислотою, продукованою МПО, ці модифікації вважають специфічними маркерами активності МПО (Hazen, S. L. та J. W. Heinecke (1997) *J Clin Invest* 99(9):2075-81). Частинки ЛПНГ, відкриті до МПО *in vitro*, стають сукупними, що призводить до полегшення поглинання через рецептори збирача макрофагу та утворення пінних клітин (Hazzell, L. J.

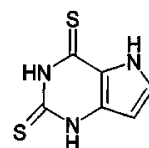
та R. Stacker (1993) *Biochem J* 290 (Pt 1):165-72). Модифікація хлортирозином ароА1, головного аполіпопротеїну холестерину ЛПВГ, призводить до порушення функції акцептору холестерину (Bergt, C., S. et al. (2004) *Proc Natl Acad Sci U S A*; Zheng, L. et al. (2004) *J Clin Invest* 114(4):529-41). Систематичні дослідження цих механізмів показали, що МПО зв'язується та переміщується з ароА1 у плазмі. Більш того, МПО специфічно націлюється на ті залишки тирозину в ароА1, що фізично взаємодіють з транспортером касети макрофагу ABCA1 протягом витоку холестерину із макрофагу (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 чином, здається, що МПО мають двоїсту погіршувальну роль у атеросклеротичних ушкодженнях, збільшуючи накопичення ліпиду через агрегацію частинок ЛПНГ та зменшуючи реверс транспорту холестерину атакою на ЛПВГ-білок ароА1.

1-β-D-рибофуранозил-2-оксипіроло[3,2-d]пиримідин-4(3H,5H)-тіон та 1-(2,3,5-три-О-бензоїл-1-β-D-рибофуранозил)-2-оксипіроло[3,2-d]пиримідин-4(3H,5H)-тіон



розкрито у *J. Heterocyclic Chemistry*, 1992, 29, 343-354. Жодної фармакологічної активності не приписано цим сполукам.

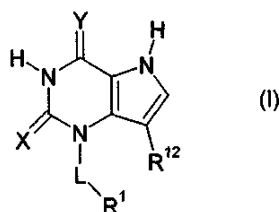
5,7-Димеркапто-1,4,6-триазаїнден



розкрито у *Chem. Pharm. Bull.*, 1964, 12, 1030-1042 та у патенті Японії JP 02160235 A2. Жодної фармакологічної активності не приписано цій сполуці.

Заявлений винахід охоплює нові похідні піроло[3,2-d]пиримідин-4-ону, що несподівано виявляють корисні властивості як інгібітори ферменту МПО. Ці сполуки також виявляють селективність проти споріднених ферментів, наприклад, лактопероксидази (LPO), а тироїдинпероксидази (TPO).

Заявлений винахід стосується сполуки формули (I)



де:

принаймні один з X та Y - S, а інший - O або S;

L - безпосередній зв'язок або C1-7 алкілен, вказаний алкілен, як варіант, містить гетероатом, вибраний з O, S(O)_n та NR⁶, вказаний алкілен, як варіант, містить один або два подвійні зв'язки карбон-карбон та вказаний алкілен, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: OH, галоген, CN та NR⁴R⁵, C1-6 алкіл та C1-6 алкоксил, вказаний алкоксил, як варіант, містить поруч з оксигеном карбоніл;

n - ціле число 0, 1 або 2;

R¹ - гідроген, або

i) насичене або частково ненасичене 3-7 членне кільце, що як варіант, містить один або два гетероатоми, вибрані незалежно з O, N та S, та яке, як варіант, має в собі карбоніл, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, SO₂R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, OH, C1-7 алкіл, C1-7 алкоксил, CN, CONR²R³, NR²COR³ та COR³, вказаний алкоксил, як варіант, крім того заміщено C1-6 алкоксил, а вказаний алкоксил, як варіант, містить поруч з оксигеном карбоніл та, як варіант, крім того заміщений гідроксильом або C1-6 алкоксильом, а вказаний алкіл або алкоксил, як варіант, містить карбоніл поруч з оксигеном або на будь-якій позиції в алкілі; або

ii) ароматична кільцева система, вибрана з фенілу, біфенілу, нафтілу або моно-циклічної або біциклічної гетероароматичної кільцевої структури з вмістом 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних з O, N та S, вказану ароматичну кільцеву систему, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, SO₂R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, OH, C1-7 алкіл, C1-7 алкоксил, CN, CONR²R³, NR²COR³ та COR³; вказаний алкоксил, як варіант, крім того заміщено C1-6 алкоксильом, а вказаний алкоксил, як варіант, містить поруч з оксигеном карбоніл та, як варіант, крім того заміщений гідроксильом або C1-6 алкоксильом, а вказаний алкіл або алкоксил, як варіант, містить карбоніл поруч з оксигеном або на будь-якій позиції в алкілі;

R¹² - гідроген або галоген або карбон, як варіант, заміщений одним - трьома атомами галогену;

у кожному випадку, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹ та R¹⁰, незалежно, - гідроген, C1-6 алкіл або C1-6 алкоксил, вказаний алкоксил, як варіант, містить поруч з оксигеном карбоніл, вказаний алкіл, як варіант, крім того заміщено галогеном, C1-6 алкоксильом, CHO, C2-6 алканойлом, OH, CONR⁷R⁸ та NR⁷COR⁸;

або групи NR²R³, NR⁴R⁵ та NR⁹R¹⁰ кожна, незалежно, - 5-7-членне насичене азациклічне кільце, що як варіант, містить один додатковий гетероатом, вибраний з O, S та NR¹¹, вказане кільце, як варіант, крім того заміщено галогеном, C1-6

алкоксильом, CHO, C2-6 алканойлом, OH, CONR⁷R⁸ та NR⁷COR⁸;

у кожному випадку R⁷, R⁸ та R¹¹, незалежно, - гідроген або C1-6 алкіл, або група NR⁷R⁸ - 5-7-членне насичене азациклічне кільце, що як варіант, містить один додатковий гетероатом, вибраний з O, S та NR¹¹;

та її фармацевтично прийнятних солей;

за умови, що виключені сполуки 1-β-D-рибофуранозил-2-оксопіроло[3,2-d]піримідин-4(3H,5H)-тіон, 1-(2,3,5-три-О-бензоїл-1-β-D-рибофуранозил)-2-оксопіроло[3,2-d]піримідин-4(3H,5H)-тіон та 5,7-димеркапто-1,4,6-триазаїден.

Сполуки формули (I) можуть існувати у енантіомерних формах. Слід розуміти, що усі енантіомери, діастереомери, рацемати, таутомери та їх суміші охоплено рамками винаходу.

Сполуки формули (I) можуть існувати у таутомерних формах. Усі такі таутомери та суміші таутомерів охоплено рамками заявленого винаходу.

Якщо не вказане інше, термін "C1-6 алкіл", як тут позначено, означає алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має 1-6 атомів карбону. Приклади таких груп охоплюють, але без обмеження: метил, етил, 1-пропіл, н-бутил, ізо-бутил, трет-бутил, пентил та гексил. Термін "C1-7 алкіл" інтерпретовано аналогічно.

Якщо не вказане інше, термін "C1-7 алкілен", як тут позначено, означає алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має 1-7 атомів карбону і має дві вільні валентності. Приклади таких груп охоплюють, але без обмеження: метилен, етилен, пропілен, гексаметилен та етилетилен. Термін "C1-3 алкілен" інтерпретовано аналогічно.

Якщо не вказане інше, термін "C1-6 алкоксил", як тут позначено, означає алкоксил з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має 1-6 атомів карбону. Приклади таких груп охоплюють, але без обмеження: метоксил, етоксил, 1-етоксил, 2-пропоксил (ізо-етоксил), трет-бутоксил та пентоксил. Термін "C1-7 алкоксил" інтерпретовано аналогічно.

Якщо не вказане інше, термін "C2-6 алканойл", як тут позначено, означає алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має 1-5 атоми карбону з довільною позицією карбонілу на алкілі. Приклади таких груп охоплюють, але без обмеження: ацетил, пропіоніл та півалоїл.

Якщо не вказане інше, термін "галоген", як тут позначено, означає флуор, хлор, бром та йод.

Приклади моноциклічних або біциклічних гетероароматичних кільцевих структур з вмістом 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних з O, N та S, охоплюють, але без обмеження, фуран, тіофен, пірол, оксазол, ізоксазол, тіазол, імідазол, піразол, триазол, тетразол, піридин, піразин, піримідин, піридазин, бензофуран, індол, ізоіндол та бензимидазол.

Приклади 5-7-членного насиченого азациклічного кільця, що містить, як варіант, один додатковий гетероатом, вибраний з O, S та NR¹¹, охоплюють, але без обмеження, піролідін, піперидин, піперазин, морфолін та тіоморфолін.

У визначенні L, "C1-7 алкілен; вказаний алкілен, як варіант, містить гетероатом, вибраний з O, S(O)_n та NR⁶; вказаний алкілен, як варіант, містить

один або два подвійні зв'язки карбон-карбон" має насичений або ненасичений, лінійний або розгалужений ланцюг з 1-7 атомами карбону, що має дві вільні валентності, та де будь-які два окремо зв'язані атоми карбону, як варіант, є розділеними O, S або NR⁶. Таким чином, визначення, наприклад, охоплює метилен, етилен, пропілен, гексаметилен, етилетилен,

-CH₂=CH₂-, -CH₂CH=CH-CH₂-, -CH(CH₃)=CH₂-, -CH₂=CH₂-CH₂O-, -CH₂O-,
-CH₂CH₂O-CH₂-, -CH₂CH₂O-CH₂-CH₂-, -CH₂CH₂S- та -CH₂CH₂NR⁶-.

В одному втіленні R¹ - гідроген.

У ще одному втіленні X - S, а Y - O.

У ще одному втіленні Y - S, а X - O.

У ще одному втіленні L - безпосередній зв'язок або - C1-7 алкілен, вказаний алкілен, як варіант, містить гетероатом, вибраний з O, S(O)_n та NR⁶, вказаний алкілен, як варіант, містить один або два подвійні зв'язки карбон-карбон, та вказаний алкілен, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: OH, C1-6 алкоксил, галоген, CN та NR⁴R⁵.

У ще одному втіленні L - безпосередній зв'язок або - C1-7 алкілен; вказаний алкілен, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: OH, C1-6 алкоксил, галоген, CN та NR⁴R⁵.

У ще одному втіленні L - безпосередній зв'язок або - C1-7 алкілен; вказаний алкілен, як варіант, заміщено одним або більше C1-6 алкоксилами.

У ще одному втіленні L - безпосередній зв'язок або - C1-3 алкілен; вказаний алкілен, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: OH, C1-6 алкоксил, галоген, CN та NR⁴R⁵.

У ще одному втіленні L - C1-3 алкілен; вказаний алкілен, як варіант, заміщено одним або більше C1-6 алкоксилами.

У ще одному втіленні L - безпосередній зв'язок, або як варіант, заміщений метилен (-CH₂-).

У ще одному втіленні L - безпосередній зв'язок, або як варіант, заміщений етилен (-CH₂CH₂-).

У ще одному втіленні R¹ - насичене або частково ненасичене 3-7 членне кільце, яке, як варіант, містить один або два гетероатоми, вибрані незалежно з O, N та S, та яке, як варіант, містить карбоніл, вказане кільце, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, SO₂R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, OH, C1-6 алкіл, C1-6 алкоксил, CN, CONR²R³, NR²COR³ та COR³, вказаний алкоксил, як варіант, крім того заміщено C1-6 алкоксилом; а вказаний алкіл, як варіант, крім того заміщено гідроксилом або C1-6 алкоксилом.

У ще одному втіленні R¹ - насичене або частково ненасичене 3-7 членне кільце, яке, як варіант, містить один або два гетероатоми, вибрані незалежно з O, N та S, та яке, як варіант, містить карбоніл; вказане кільце, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, C1-6 алкіл та C1-6 алкоксил, вказаний алкоксил, як варіант, крім того заміщено C1-6 алкоксилом.

У ще одному втіленні R¹ - ароматична кільцева система, вибрана з фенілу, біфенілу, нафтилу або моноциклічної або біциклічної гетероароматичної

кільцевої структури з вмістом 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних з O, N та S, вказане ароматичне кільце, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, SO₂R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, OH, C1-6 алкіл, C1-6 алкоксил, CN, CONR²R³, NR²COR³ та COR³, вказаний алкоксил, як варіант, крім того заміщено C1-6 алкоксилом, а вказаний алкіл, як варіант, крім того заміщено гідроксилом або C1-6 алкоксилом.

У ще одному втіленні R¹ - ароматична кільцева система, вибрана з фенілу, біфенілу, нафтилу або п'яти або шестичленного гетероароматичного кільця з вмістом 1-3 гетероатомів, вибрані незалежно з O, N та S, вказане ароматичне кільце, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, C1-6 алкіл та C1-6 алкоксил, вказаний алкоксил, як варіант, крім того заміщено C1-6 алкоксилом.

У ще одному втіленні R¹ - як варіант, заміщений феніл.

У ще одному втіленні R¹ - як варіант, заміщений піридил.

У ще одному втіленні L - C1-7 алкілен, а R¹ - H.

У ще одному втіленні L - як варіант, заміщений C1-3 алкілен, а R¹ - насичене або частково ненасичене 3-7-членне кільце, яке, як варіант, містить один або два гетероатоми, вибрані незалежно з O, N та S, та яке, як варіант, містить карбоніл, вказане кільце, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, SO₂R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, OH, C1-6 алкіл, C1-6 алкоксил, CN, CONR²R³, NR²COR³ та COR³, вказаний алкоксил, як варіант, крім того заміщено C1-6 алкоксилом, а вказаний алкіл, як варіант, крім того заміщено гідроксилом або C1-6 алкоксилом.

У ще одному втіленні L - як варіант, заміщений C1-3 алкілен, а R¹ - насичене або частково ненасичене 3-7-членне кільце, яке, як варіант, містить один або два гетероатоми, вибрані незалежно з O, N та S, та яке, як варіант, містить карбоніл, вказане кільце, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, C1-6 алкіл та C1-6 алкоксил, вказаний алкоксил, як варіант, крім того заміщено C1-6 алкоксилом.

У ще одному втіленні L - як варіант, заміщений C1-3 алкілен, а R¹ - ароматична кільцева система, вибрана з фенілу, біфенілу, нафтилу або п'яти- або шестичленного гетероароматичного кільця з вмістом 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних з O, N та S; вказане ароматичне кільце, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, SO₂R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, OH, C1-6 алкіл, C1-6 алкоксил, CN, CONR²R³, NR²COR³ та COR³, вказаний алкоксил, як варіант, крім того заміщено C1-6 алкоксилом, а вказаний алкіл, як варіант, крім того заміщено гідроксилом або C1-6 алкоксилом.

У ще одному втіленні L - як варіант, заміщений C1-3 алкілен, а R¹ - ароматична кільцева система, вибрана з фенілу, біфенілу, нафтилу або п'яти- або шестичленного гетероароматичного кільця з вмістом 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних з O, N та S, вказане ароматичне кільце, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, C1-6 алкіл та C1-6

алкоксил, вказаний алкоксил, як варіант, крім того заміщено С1-6 алкоксилом.

У ще одному втіленні Х - S, Y - O, L - як варіант, заміщений С1-3 алкілен, а R¹ - як варіант, заміщений феніл.

У ще одному втіленні Х - S, Y - O, L - як варіант, заміщений С1-3 алкілен, а R¹ - як варіант, заміщений піридил.

У ще одному втіленні Х - S, Y - O, L - С1-3 алкілен, заміщений С1-6 алкоксил, а R¹ - гідроген.

Особливі сполуки винаходу охоплюють:

1-бутил-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-ізобутил-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(піридин-2-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(2-флуоро-бензил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-[2-(2-метоксіетокси)-3-пропоксібенил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(6-етокси-піридин-2-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-піперидин-3-ілметил-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-бутил-4-тіоксо-1,3,4,5-тетрагідро-2Н-піроло[3,2-d]піримідин-2-он;

1-(2-ізопропoxіетил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(2-метокси-2-метилпропіл)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(2-етокси-2-метилпропіл)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(піперидин-4-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-[(1-метилпіперидин-3-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-[2-гідрокси-2-(4-метоксифеніл)етил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(2-метоксибензил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(3-метоксибензил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(2,4-диметоксибензил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-[(3-(2-етоксіетокси)піридин-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-[(6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(1Н-індол-3-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(1Н-бензимидазол-2-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-[(5-хлоро-1Н-індол-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-[(5-флуоро-1Н-індол-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(1Н-індол-6-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(1Н-індол-5-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-[(5-флуоро-1Н-індол-3-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(1Н-імідазол-5-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(1Н-імідазол-2-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-[(5-хлоро-1Н-бензимидазол-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-[(4,5-диметил-1Н-бензимидазол-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

7-бромо-1-ізобутил-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он; та

1-(3-хлорфеніл)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он.

а їх фармацевтично прийнятних солей.

Наступним підходом винаходу є застосування нової сполуки формули (I) як медикаменту.

Наступним підходом винаходу є застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту, для лікування або профілактики хвороб або станів, де є корисним інгібування ферменту МПО.

Наступним підходом винаходу є застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту, для лікування або профілактики нейрозапальних розладів, кардіо- та церебрально-васкулярних атеросклеротичних розладів, хвороби периферійних артерій та респіраторних розладів, як-то хронічної обструктивної хвороби легень.

Ще одним підходом винаходу є застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для лікування або профілактики розсіяного склерозу. Лікування може охоплювати уповільнення прогресування хвороби.

Ще один підхід заявленого винаходу стосується застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для лікування або профілактики атеросклерозу попередженням та/або зменшенням утворення нових атеросклеротичних ушкоджень або бляшок та/або попередженням або уповільненням прогресування існуючих ушкоджень та бляшок.

Ще один підхід заявленого винаходу стосується застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для лікування або профілактики атеросклерозу зміною складу бляшок для зменшення ризику розриву бляшок та атеротромботичних явищ.

Ще один підхід заявленого винаходу стосується застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для лікування або профілактики респіраторних розладів, як-то хронічної обструктивної хвороби легень. Лікування може охоплювати уповільнення прогресування хвороби.

Згідно з винаходом, тут також запропоновано спосіб лікування або зменшення ризику хвороб або станів, є корисним де інгібування ферменту МПО, котрий полягає у застосуванні особою, що потерпає від вказаної хвороби або стану або при

ризик цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Крім того, тут також запропоновано спосіб лікування або зменшення ризику нейрозапальних розладів, кардіо- та церебрально-васкулярних атеросклеротичних розладів або хвороби периферійних артерій або респіраторних розладів, як-то хронічна обструктивна хвороба легень, у особи, що потерпає від вказаної хвороби або стану або при ризику цього, цей спосіб полягає у застосуванні особою терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Крім того, тут також запропоновано спосіб лікування або зменшення ризику розсіяного склерозу у особи, що потерпає від вказаної хвороби або стану або при ризику цього, цей спосіб полягає у застосуванні особою терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Тут також запропоновано спосіб лікування або зменшення ризику атеросклерозу попередженням та/або зменшенням утворення нових атеросклеротичних ушкоджень або бляшок та /або попередженням або уповільненням прогресування існуючих ушкоджень та бляшок у особи, що потерпає від вказаної хвороби або стану або при ризику цього, цей спосіб полягає у застосуванні особою терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Тут також запропоновано спосіб лікування або зменшення ризику атеросклерозу зміною складу бляшок як-то для зменшення ризику розриву бляшок та атеротромботичних явищ у особи, що потерпає від вказаної хвороби або стану або при ризику цього, цей спосіб полягає у застосуванні особою терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з ще одним підходом винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у суміші з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм для застосування у лікуванні або профілактиці хвороб або станів, де є корисним інгібування ферменту МПО.

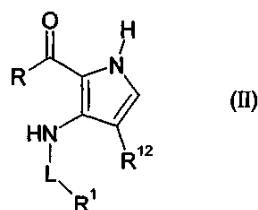
Згідно з наступним підходом винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у суміші з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм для застосування у лікуванні або профілактиці нейрозапальних розладів.

Згідно з наступним підходом винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у суміші з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм для застосування у лікуванні або профілактиці розсіяного склерозу, кардіо- та церебрально-васкулярних атеросклеротичних розладів та хвороби периферійних артерій та респіраторних розладів, як-то хронічна обструктивна хвороба легень.

Згідно з ще одним підходом заявлений винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у суміші з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм для застосування у лікуванні або профілактиці атеросклерозу попередженням та зменшенням утворення нових атеросклеротичних ушкоджень та/або бляшок та/або попередженням або уповільненням прогресування існуючих ушкоджень та бляшок.

Згідно з ще одним підходом заявлений винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у суміші з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм для застосування у лікуванні або профілактиці атеросклерозу зміною складу бляшок як-то для зменшення ризику розриву бляшок та атеротромботичних явищ.

Згідно з винаходом, тут також запропоновано спосіб отримання нових сполук формули (I), або їх фармацевтично прийнятної солі, таутомеру, енантіомеру, діастереомеру або рацемату, котрий полягає у реакції сполуки формули (II),

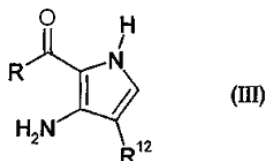


де R^1 , R^{12} та L визначено у формулі (I), а R - C1-6 алкоксил з киснем у безпосередньому зв'язку з карбонілом у формулі (II), з алкоксиллом, який визначено вище, або NH_2 ;

з C1-6 алкоксилкарбонілізотіоціанатом або з фенілкарбонілізотіоціанатом, де феніл, як варіант, замінено одною або більше групами, вибраними незалежно із C1-6 алкілу, галогену C1-6 алкоксилу, NO_2 , OH, CN, C1-6 алкіламіно або NH_2 ; а де необхідно, перетворення утвореної сполуки формули (I) або іншої її солі у її фармацевтично прийнятну сіль; або перетворення утвореної сполуки формули (I) у наступну сполуку формули (I); а за потребою перетворення утвореної сполуки формули (I) у її оптичний ізомер.

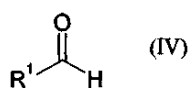
У способі сполука формули (II) та алкоксилкарбонілізотіоціанат або фенілкарбонілізотіоціанат розчиняють або суспендують у придатному сухому органічному розчиннику, як-то дихлорметан, та перемішують при 0-30 градусах, наприклад, при зовнішній температурі, до закінчення реакції, звичайно у межах 5-60хв., але якщо необхідно, - протягом ночі. Переважно алкоксилкарбонілізотіоціанат є етоксикарбонілізотіоціанатом, а фенілкарбонілізотіоціанат переважно є бензоїлізотіоціанатом. Після стандартної обробки проміжний продукт, як варіант, далі очищають перед обробкою основою, як-то натрій етоксидом в етанолі, водним натрій гідроксидом або аміаком у розчині, аміаком у метанолі, що дає потрібну сполуку формули (I). Циклізацію проводять при підвищеній температурі у масляній бані або у мікрохвильово-

му реакторі. Дивись, наприклад, Norman et al., J. Med. Chem, 2000, 43, 4288-4312. Коли застосовують аміак у метанолі, переважно застосовують посудину для високого тиску.

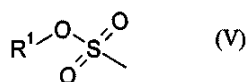


Сполуки формули (II) можна отримати реакцією сполуки формули (III),

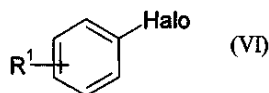
де R^{12} визначено у формулі I, R визначено у формулі II (дивись наприклад Furneaux et al., J. Org. Chem. 1999, 64, 8411-8412), це можна проводити, застосовуючи



а) відновне амінування. У способі сполуку формули (III) можна змішувати з альдегідом формули (IV), де R^1 визначено як у формулі I, у присутності відновнику, як-то натрій ціаноборгідриду або натрій триацетоксиборгідриду. Для каталізу реакції можна додавати кислоту, переважно оцтову кислоту. Реакцію можна проводити у розчиннику, як-то метанолі, між зовнішньою температурою та 50°C , переважно при зовнішній температурі. Після стандартної обробки продукт, як варіант, очищають флеш-хроматографією на колонці. Дивись наприклад Suzuki et al., Chem. Pharm. Bull. 2002, 50, 1163-1168, або Furneaux, R.H., Tyler, P.C., J. Org. Chem. 1999, 64, 8411-8412.



б) алкілювання. У способі мезилат формули (V), де R^1 визначено вище, можна додавати при перемішуванні до розчину сполуки формули (III), калій йодиду та основи, переважно калій карбонату. Реакцію можна проводити у розчиннику, як-то N,N-диметилформаміді, при підвищеній температурі, переважно при 85°C . Реакційну суміш можна обробляти екстракцією і тоді очищати флеш-хроматографією на колонці для отримання сполуки формули (II).



с) перехресне сполучення сполуки формули (III) з придатним арилом сполуки (VI), де R^1 визначено вище, а Halo є галогеном, переважно бромом, для отримання сполуки формули (II). Реакцію можна проводити, застосовуючи, придатний паладієвий каталізатор, як-то $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ або $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ разом з придатним лігандом, як-то BINAP. У реакції, котру проводять при температурі 80°C - 100°C у придатному розчиннику, як-то тетрагідрофурані,

діоксани або толуолі можна застосовувати придатну основу, як-то цезій карбонат. Дивись наприклад, J.P. Wolfe, S.L. Buchwald J. Org. Chem. 2000, 65, 1144-1157.

Сполуки формули (II) є відомими у літературі або їх можна отримати, застосовуючи, відомі способи, що зрозуміло фахівцям. Дивись, наприклад, Suzuki et al., Chem. Pharm. Bull. 2002, 50, 1163-1168, або Furneaux, R.H., Tyler, P.C., J. Org. Chem. 1999, 64, 8411-8412.

Сполуки формули (IV), (V), а (VI) є комерційно доступними або їх можна отримати, застосовуючи способи, добре відомі у літературі.

Заявлений винахід охоплює сполуки формули (I) у формі солей. Придатні солі охоплюють солі, утворені з органічних та неорганічних кислот або органічних та неорганічних основ. Таким солям, звичайно, слід бути фармацевтично прийнятними, хоча солі фармацевтично неприйнятних кислот або основ можуть бути корисними в отриманні та очищенні розглянутої сполуки. Таким чином, переважні кислотно-адитивні солі охоплюють солі, утворені з хлоридної, бромідної, сульфатної, фосфатної, лимонної, винної, молочної, піровиноградної, оцтової, бурштинової, фумарової, малеїнової, метансульфонової та бензолсульфонової кислот. Переважні основно-адитивні солі охоплюють такі, де катіон - натрій, калій, кальцій, алюміній, літій, магній, цинк, холін, етаноламін або діетиламін.

Солі сполук формули (I) можна отримувати реакцією сполуки або солі, її енантіомеру або рацемату з одним або більше еквівалентами прийнятної кислоти або основи. Реакцію можна проводити у розчиннику або середовищі, де сіль є нерозчинною, або у розчиннику, де сіль є розчинною, наприклад, воді, діоксани, етанолі, тетрагідрофурані або діетилетері, або суміші розчинників, котрі можна видаляти у вакуумі або сублімаційною сушкою. Реакція також може бути обмінним процесом або її можна проводити на іонообмінній смолі.

Сполуки винаходу та інтермедіати, крім того, можна виділити з їх реакційної суміші та, якщо необхідно, наступним очищенням стандартними способами.

Сполуки формули (I) можуть існувати у енантіомерних формах. Тому, усі енантіомери, діастереомери, рацемати, таутомери та їх суміші охоплено рамками винаходу. Різні оптичні ізомери можна виділяти розділенням рацемічної суміші сполук, застосовуючи звичайні способи, наприклад, фракційну кристалізацію, або ВЕРХ. Альтернативно, різні оптичні ізомери можна отримати безпосередньо, застосовуючи оптично активні вихідні матеріали.

Проміжні сполуки можуть також існувати у енантіомерних формах та їх можна застосовувати як очищені енантіомери, діастереомери, рацемати або суміші.

Сполуки формули (I) можуть існувати у таутомерних формах. Усі такі таутомери та суміші таутомерів охоплено рамками винаходу.

Проміжні сполуки можуть також існувати у таутомерних формах та їх можна застосовувати як очищені таутомери або суміші.

Сполуки формули (I), а їх фармацевтично прийнятні солі є корисними, оскільки вони мають фармакологічну активність як інгібітори ферменту МПО.

Сполуки формули (I), а їх фармацевтично прийнятні солі показані для застосування у лікуванні або профілактиці хвороб або станів, де є бажаною модуляція активності ферменту мієлопероксидази (МПО). Зокрема, взаємозв'язок МПО активності з хворобою залучено у нейрозапальні хвороби. Тому сполуки заявленого винаходу є особливо показаними для застосування у лікуванні нейрозапальних станів або розладів у ссавців, охоплюючи людину. Також показано, що сполуки є корисними у лікуванні кардіо- та церебрально-васкулярних атеросклеротичних розладів або хвороб периферійних артерій. Також показано, що сполуки є корисними у лікуванні респіраторних розладів, як-то розладів респіраторного тракту з групи: обструктивні хвороби дихальних шляхів, охоплюючи: астму, як-то бронхіальна, алергічна, інфекційно-алергічна, зовнішня, викликана фізичними навантаженнями, індукована ліками (охоплюючи аспірин та нестероїдні протизапальні засоби), та астма, індукована пилом, як періодична, так і стійка усіх ступенів тяжкості, та іншими причинами гіперчутливості дихальних шляхів; хронічна обструктивна хвороба легень (ХОХР); бронхіт, охоплюючи інфекційний та еозинофільний бронхіт; емфізема; бронхоектаз; кистозний фіброз; саркоїдоз; легені фермера та пов'язані з цим хвороби; гіперчутливий пневмоніт; фіброз легень, охоплюючи криптогенний фіброзуючий альвеоліт, ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії, антінеопластична терапія фіброзного ускладнення та хронічна інфекція, охоплюючи туберкульоз та аспергілез та інші грибові інфекції; ускладнення від легеневої трансплантації; васкулітні та тромботичні розлади легеневої судинної системи та легенева гіпертензія; активність проти кашлю, охоплюючи лікування хронічного кашлю, асоційованого з запальними та секреторними станами дихальних шляхів, та ятрогенний кашель; гострий та хронічний риніт, охоплюючи риніт медикаментозний та вазомоторний риніт; багаторічний та сезонний алергічний риніт, охоплюючи риніт нервоза (сінна лихоманка); назальний поліпоз; гостра вірусна інфекція, охоплюючи застуду та інфекцію, обумовлену респіраторним синцитіальним вірусом, інфлюенцею, коронавірусом (охоплюючи SARS), а аденовірусом. Так стани або розлади є зрозумілими фахівцям у рівні техніки.

Стани або розлади, які можна конкретно привести, охоплюють розсіяний склероз, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз та інсульт, а також інші запальні хвороби або стани, як-то астма, хронічна обструктивна хвороба легень, кистозний фіброз, ідіопатичний легеневий фіброз, гострий респіраторний дистресивний синдром, синусит, риніт, псоріаз, дерматит, увеїт, гінгівіт, атеросклероз, інфаркт міокарду, інсульт, коронарна хвороба серця, ішемічна серцева хвороба, рестеноз, запальна хвороба кишківника, гломерулярне пошкодження нирок, фіброз печінки, сепсис, проктит, ревматоїдний артрит та запалення, асоційовані з реперфузійним

пошкодженням, пошкодження спинного мозку та пошкодження/рубцювання/адгезія/відторгнення тканин. Рак легень також припускають асоційованим з високими рівнями МПО. Очікується, що сполуки також є корисними у лікуванні болю.

Очікують, що профілактика є особливо важливою для лікування осіб, які зазнали попереднього випадку хвороби, інакше кажучи, при збільшеному ризику розглянутої хвороби або стану. Особи з ризиком розвитку особливої хвороби або стану загалом охоплюють тих, хто має родинну історію хвороби або стану, або тих, кого ідентифіковано генетичним тестуванням або скринінгом як особливо чутливих до розвитку хвороби або стану.

Для вищезгаданих терапевтичних показань застосовувані дозування, безсумнівно, слід варіювати згідно з застосованою сполукою, режимом застосування та потребою лікування.

Однак, загалом, відповідні результати отримують, коли сполуки застосовують при дозі твердої форми 1-2000мг на добу.

Сполуки формули (I) та їхні фармацевтично прийнятні похідні можна застосовувати як такі або у формі прийнятої фармацевтичної композиції, де сполука або похідне є у суміші з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм. Таким чином, ще один підхід винаходу стосується фармацевтичної композиції, що містить нову сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятні солі у суміші з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм. Застосування може бути, але без обмеження, ентéraleним (охоплюючи пероральне, під'язикове або ректальне), інтраназальним, інгаляційним, внутрішньовенним, місцевим або іншими парентеральними шляхами. Звичайні способи вибору та отримання придатних фармацевтичних композицій описано, наприклад, у "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988. Фармацевтична композиція переважно містить менше 80%, а більш переважно менше 50% сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі.

Тут також запропоновано спосіб отримання такої фармацевтичної композиції, котрий полягає у змішуванні компонентів.

Приклади фармацевтичної композиції

Наступні дані ілюструють репрезентативні фармацевтичні форми дозування, що містять сполуки формули I, або їхні солі, сольвати або сольватовані солі, (далі - сполука X), для попереджувального або терапевтичного застосування ссавцями:

(a): Таблетка	мг/таблетку
Сполука X	100
Лактоза	182,75
Натрій-кроскармелоза	12,0
Паста кукурудзяного крохмалю (5мас./об.% паста)	2,25
Магній стеарат	3,0

(b): Капсула	мг/капсула
Сполука X	10
Лактоза	488,5
Магній стеарат	1,5

(с): Ін'єкція	(50 мг/мл)
Сполука Х	5,0мас./об.%
1М Розчин натрій гідроксиду	15,0% за об'ємом
0,1М Хлоридна кислота	(для підгонки рН до 7,6)
Поліетиленгліколь 400	4,5мас./об.%
Вода для ін'єкції	до 100%

Вищенаведені композиції можна отримати звичайними способами, добре відомими у фармацевтичній техніці.

Винахід подалі стосується комбінованого лікування, де сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтичну композицію або рецептуру, що містить сполуку формули (I), застосовують одночасно або послідовно з терапією та/або агентом для лікування будь-якого з кардіо- та церебрально-васкулярних атеросклеротичних розладів та хвороб периферійних артерій.

Зокрема, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятні солі можна застосовувати в асоціації зі сполуками з одної або більше наступних груп:

1) антизапальні агенти, наприклад,

а) нестероїдні протизапальні засоби (наприклад, ацетилсаліцилова кислота, ібупрофен, напроксен, флубіпрофен, диклофенак, індометацин);

б) інгібітори синтезу лейкотриєну (5-LO-інгібітори, наприклад, AZD4407, зилеутон, лікофелон, CJ13610, CJ13454; FLAP-інгібітори, наприклад, BAY-Y-1015, DG-031, MK591, MK886, A81834; інгібітори LTA4-гідролази, наприклад, SC₅6938, SC₅7461A);

с) антагоністи рецептору лейкотриєну (наприклад, CP195543, амелубант, LY293111, аколлат, MK571);

2) протигіпертензивні агенти, наприклад

а) бета-блокатори (наприклад, метопролол, атенолол, соталол);

б) інгібітори ферменту перетворення ангіотензину (наприклад, каптоприл, раміприл, хінаприл, еналаприл);

с) блокатори каналів кальцію (наприклад, верапаміл, дилтіазем, фелодипін, амлодипін);

д) антагоністи рецептору ангіотензину II (наприклад, ібесартан, кандесартан, телемісартан, лосартан);

3) антикоагулянти, наприклад

а) інгібітори тромбіну (наприклад, ксимелагетран), гепарини, інгібітори фактору Ха;

б) інгібітори агрегації тромбоцитів (наприклад, клопідрогель, тиклопідин, празугель, AZ4160);

4) модулятори метаболізму ліпиду, наприклад

а) сенсibilізатори інсуліну, як-то агоністи PPAR (наприклад, піоглітазон, росиглітазон, галіда, мураглітазар, гефемрозил, фенофібрат);

б) інгібітори HMG-CoA-редуктази, статини (наприклад, симвастатин, правастатин, аторвастатин, розувастатин, флувастатин);

с) інгібітори поглинання холестерину (наприклад, езетиміб);

д) інгібітори IBAT (наприклад, AZD-7806);

е) агоністи LXR (наприклад, GW-683965A, T-0901317);

ф) модулятори рецептору FXR;

г) інгібітори фосфоліпази;

5) антистенокардіальні агенти, наприклад, нітрати та нітриди;

6) модулятори оксидативного стресу, наприклад, антиоксиданти (пробукол).

Загальні способи

Усі застосовані розчинники були аналітичної марки, а для реакцій застосовували комерційно доступні безводні розчинники. Звичайно, реакції перебігали в інертній атмосфері азоту або аргону.

¹H та ¹³C ЯМР-спектри реєстрували при 400МГц для протону та 100МГц для карбону-13, на ЯМР-спектрометрі Varian Unity+ 400 з вимірювальною головкою 5мм BBO з Z-градієнтами або ЯМР-спектрометрі Bruker Avance 400 з вимірювальною головкою з 60мкл двоїстим інверсним потоком з Z-градієнтами, або ЯМР-спектрометрі Bruker DPX400 з 4-центровою вимірювальною головкою з Z-градієнтами. Якщо не вказано конкретно у прикладах, спектри реєстрували при 400МГц для протону та 100МГц для карбону-13. Застосовували наступні опорні сигнали: центральна лінія DMSO-d₆ δ 2,50 (¹H), δ 39,51 (¹³C); центральна лінія CD₃OD δ 3,31 (¹H) або δ 49,15 (¹³C); ацетон-d₆ 2,04 (¹H), 206,5 (¹³C); та CDCl₃ δ 7,26 (¹H), центральна лінія CDCl₃ δ 77,16 (¹³C) (якщо не вказане інше).

Мас-спектри реєстрували на Waters PXMC, що складається з Alliance 2795 (PX), Waters PDA 2996 та детектора ELS (Sedex 75) та одиночного квадрупольного мас-спектрометра ZMD. Мас-спектрометр був з джерелом іонізації електророзпилюванням (ES), керований у режимі позитивного або негативного іону. Вольтаж капіляру - 3кВ та вольтаж конусу - 30В. Мас-спектрометр сканував m/z 100-600 з часом сканування 0,7сек. Ступінь нагрівання встановлено до 40°C. Детектор Diode Array сканував від 200-400нм. Температуру детектора ELS доводили до 40°C та тиск встановлено, до 1,9бар. Лінійний градієнт для РХ-розділення наносили, починаючи з 100% А (А: 10мМ NH₄OAc у 5% MeCN) та закінчуючи при 100% В (В: MeCN) через чотири хвилини. Застосовували колонку X-Terra MC C₈, 3,0×50; 3,5мм (Waters), перебіг - 1,0мл/хвил.

Альтернативно, мас-спектри робили на GX-MS (GX 6890, 5973N MSD), постаченому Agilent Technologies. Застосовували колонку VF-5 MC, ID 0,25мм×30м, 0,25мм (Varian Inc.). Лінійний градієнт температури наносили, починаючи з 40°C (утримання -1 хвилина) та закінчуючи при 300°C (утримання - 1 хвилина), 25°C/хвилина. MC був з іонним джерелом CI, газом-реагентом був метан. MC сканував m/z 50-500 та швидкість сканування встановлено до 3,25сканувань/сек. MC був з іонним джерелом EI. MC сканував m/z 50-500, швидкість сканування встановлено до 3,25сканувань/сек. Електронний вольтаж встановлено до 70eV.

ВЕРХ-аналізи проводили на системі Agilent HP1100, що складається з мікровакуумного дегазатору G1379A, подвійного насосу G1312A, комп'ютерного планшета з автоматичним пробовідбірником G1367A, G1316A відділом термостатованої колонки та G1315B детектором діодної матриці. Колонка: X-Terra MS, Waters, 3,0×100мм, 3,5мм.

Температуру колонки встановлено до 40°C та швидкість потоку до 1,0мл/хвил. Детектор з діодною матрицею сканував 210-300нм, шаг та ширину піку встановлено 2нм та 0,05 хвилин, відповідно. Лінійний градієнт наносили, починаючи з 100% А (А: 10мМ NH₄OAc у 5% MeCN) та закінчуючи при 100% В (В: MeCN) за 6 хвилин.

Мікрохвильове нагрівання проводили у ініціаторі або СВЧ-резонаторі одномодового синтезатору Сміта, що дає безперервне опромінення при 2450МГц.

Типовий спосіб обробки після реакції складався з екстракції продукту розчинником, як-то етилацетатом, промивання водою, а потім сушки органічної фази над MgSO₄ або Na₂SO₄, фільтрування та концентрування розчину у вакуумі.

Тонкошарову хроматографію (ТШХ) проводили на Merck ТШХ-планшетах (силікагель 60 F₂₅₄) з УФ-візуалізацією плям. Флеш-хроматографію на колонці виконували на Combi Flash® Companion™, застосовуючи нормально-фазові флеш-колонки RediSep™. Типові розчинники, застосовані для флеш-хроматографії на колонці, - суміші хлороформ/метанол, дихлорметан/метанол та гептан/етилацетат.

Препаративну хроматографію проводили на ВЕРХ з автоочисткою Waters, з детектором з діодною матрицею. Колонка: XTerra MC C₈, 19×300мм, 10мкм. Застосовували точні градієнти - MeCN/(95:5 0,1М NH₄OAc:MeCN) при швидкості потоку 20мл/хвил. Альтернативно, застосовували ще одну колонку; колонка Atlantis C₁₈ 19×100мм, 5мкм. Градієнт - ацетонітрил/0,1М амоній ацетат у 5% ацетонітрилі у MilliQ Water, перебіг 0% - 35-50% ацетонітрилу, у 15хвил. Швидкість потоку:

15мл/хвил. Альтернативно, очистку виконували напівпрепаративною ВЕРХ Shimadzu PX-8A з УФ-віз.-детектором Shimadzu SPD-10A, з колонкою Waters Symmetry®- (C18, 5мм, 100мм×19мм). Застосовували вузькі градієнти MeCN/0,1% трифлуороцтова кислота у MilliQ Water при швидкості потоку 10мл/хвил.

Звичайно, перекристалізацію проводили у розчинниках або суміші розчинників, як-то етер, етилацетат/гептан та метанол/вода.

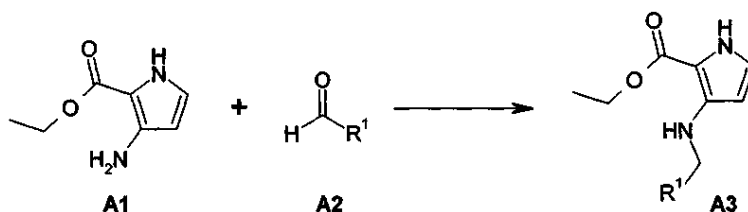
Застосовано наступні скорочення:

BINAP 2,2'біс(дифенілфосфіно)-1,1'бінафтил
ДМФ N,N-диметилформамід;
DMSO диметилсульфоксид;
DIBAL діізобутилалюмогідрид;
Et₃N триетиламін;
HOAc оцтова кислота;
NaBH₄ натрій боргідрид;
NaCNBH₃ натрій ціаноборгідрид;
Pd₂(dba)₃ трис(дифенілдіацетон)дипаладій;
Pd(OAc)₂ паладій діацетат;
TBDMSCl трет-бутилдиметилсилілхлорид;
TEMPO 2,2,6,6-тетраметил-1-піперидинілоксил
ТГФ тетрагідрофуран.

Застосовані вихідні матеріали були доступними з комерційних джерел або їх отримували згідно з літературними способами та мали експериментальні дані згідно з цими повідомленнями. Наступний приклад - приклад отримання вихідного матеріалу:

Естер 3-аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти: Furneaux, R.H., Tyler, P.C., J. Org. Chem. 1999, 64, 8411-8412.

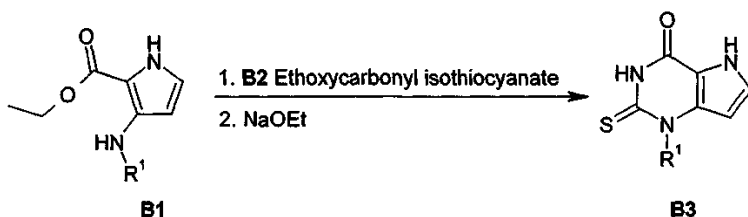
Загальний спосіб А



Реакційну суміш амінопірол-естеру A1 (1,0екв.), альдегіду A2 (1,0-2,0екв.) та NaCNBH₃ (1,0екв.) у метанолі перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. У деяких прикладах для каталізу реакції додавали оцтову кислоту (1-2екв.). Якщо реакція не завершилася після 24 годин (перевіряли ТШХ або РХ-МС), додавали

більше альдегіду A2 та суміш перемішували при кімнатній температурі до завершення реакції. Тоді суміш випарювали на силікагелі та очищали флеш-хроматографією на колонці.

Загальний спосіб В



Етоксикарбонілізотіоціанат B2 (1,0-1,2екв.) додавали до амінопірол-естеру B1 (1,0екв.) у CH₂Cl₂ та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5-60хвил. або протягом ночі. Додавали воду та водну фазу екстрагували CH₂Cl₂. Органіч-

ну фазу комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували. Сирий інтермедіат з відкритим кільцем очищали флеш-хроматографією на колонці. Інтермедіат розчиняли у 1М NaOEt у EtOH (1,1-1,5екв.) та гріли у мікрохвильовому реакторі протягом

10хвил. при 120°C. Доводили рН до нейтрального рН за допомогою 2М НСІ; твердий продукт збирали фільтруванням та промивали водою. Сирий продукт очищали, застосовуючи препаративну ВЕРХ, або флеш-хроматографію на колонці або перекристалізацією.

Винахід далі ілюстровано прикладами, але без обмеження. Окрім того, де вказане інше, сполуки прикладів 1а-4а та 5с та 7b отримували, застосовуючи загальний спосіб А, сполуки прикладів 1b-4b та 5d та 7с отримували, застосовуючи загальний спосіб В.

Приклад 1

1-Бутил-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

(а) 3-(Бутиламіно)-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер

Заголовну сполуку отримували як масло з 60% виходом, починаючи з 3-аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,81г, 5,26ммоль) та бутиральдегіду (0,47+0,55мл, 11,4ммоль).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 10,71 (1Н, br s), 6,74 (1Н, t, J=3,1Гц), 5,62 (1Н, t, J=2,6Гц) 5,19 (1Н, s), 4,17 (2Н, q, J=7,0Гц), 3,04 (2Н, q, J=6,6Гц), 1,50 (2Н, m), 1,34 (2Н, m), 1,25 (3Н, t, J=7,0Гц), 0,90 (3Н, t, J=7,3Гц);

МС (ІЕР) m/z 211 (M+1).

(b) 1-Бутил-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Заголовну сполуку отримували як твердий матеріал з 44% виходу, починаючи з 3-(бутиламіно)-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,10г, 0,48ммоль) та етоксикарбонілізотіоціанату (0,06мл, 0,58ммоль).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 12,38 (1Н, s), 12,10 (1Н, s), 7,37 (1Н, d, J=2,9), 6,31 (1Н, d, J=2,6Гц), 4,36 (2Н, m), 1,69 (2Н, m), 1,38 (2Н, m), 0,92 (3Н, t, J=7,5Гц);

МС (ІЕР) m/z 224 (M+1).

Приклад 2

1-ізобутил-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

(а) 3-(ізобутиламіно)-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру

Заголовну сполуку отримували як масло з 71% виходу, починаючи з 3-аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,40г, 2,59ммоль) та ізобутиральдегіду (0,26+0,07мл, 3,61ммоль).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 10,68 (1Н, s), 6,74 (1Н, t, J=3,0Гц), 5,62 (1Н, t, J=2,4Гц), 5,30 (1Н, brs), 4,18 (2Н, q, J=7,2Гц), 2,88 (2Н, t, J=6,4Гц), 1,79 (1Н, m), 1,26 (3Н, t, J=7,1Гц), 0,90 (3Н, s), 0,89 (3Н, s);

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 160,9, 124,2, 95,0, 58,2, 52,4, 27,9, 20,0, 14,7;

МС (ІЕР) m/z 211 (M+1).

(b) 1-ізобутил-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Заголовну сполуку отримували як твердий матеріал з 24% виходу, починаючи з 3-(ізобутиламіно)-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,38г, 1,79ммоль) та етоксикарбонілізотіоціанату (0,24мл, 2,15ммоль).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 12,36 (1Н, br s), 12,13 (1Н, br s), 7,35 (1Н, d, J=2,8Гц), 6,34 (1Н, d, J=2,8Гц), 4,21 (2Н, d, J=7,33Гц), 2,44 (1Н, m), 0,91 (3Н, s), 0,90 (3Н, s);

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 172,8, 152,4, 137,3, 127,7, 113,6, 97,1, 56,2, 26,4, 19,7;

МС (ІЕР) m/z 224 (M+1).

Приклад 3

1-(Піридин-2-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

(а) 3-[(Піридин-2-ілметил)аміно]-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру

Заголовну сполуку отримували як масло з 54% виходу, починаючи з 3-аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,40г, 2,59ммоль) та 2-піридинкарбоксальдегіду (0,27+0,07мл, 3,55ммоль).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 10,77 (1Н, br s), 8,52 (1Н, d, J=4,0Гц), 7,80-7,67 (1Н, m), 7,35 (1Н, d, J=7,8Гц), 7,25 (1Н, dd, J=7,3, 5,0Гц), 6,71 (1Н, t, J=3,0Гц), 6,10 (1Н, br s), 5,57 (1Н, t, J=2,4Гц), 4,37 (2Н, d, J=5,8Гц), 4,21 (2Н, q, J=7,2Гц), 1,29 (3Н, t, J=7,1Гц);

МС (ІЕР) m/z 246 (M+1).

(b) 1-(Піридин-2-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Заголовну сполуку отримували як твердий матеріал з 14% виходу, починаючи з 3-[(піридин-2-ілметил)аміно]-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,34г, 1,39ммоль) та етоксикарбонілізотіоціанату (0,19мл, 1,66ммоль).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 12,34 (2Н, brs), 8,49 (1Н, d, J=4,5Гц), 7,73 (1Н, m), 7,29 (1Н, d, J=2,8Гц), 7,27 (1Н, m), 7,21 (1Н, d, J=7,8Гц), 6,09 (1Н, d, J=2,8Гц), 5,75 (2Н, s);

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ 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 (ІЕР) m/z 259 (M+1).

Приклад 4

1-(2-флуоро-бензил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

(а) 3-(2-флуоро-бензиламіно)-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру

Заголовну сполуку отримували як масло з кількісним виходом, починаючи з 3-аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,50г, 3,2ммоль) та 2-флуорбензальдегіду (0,34мл, 3,2ммоль), застосовуючи загальний спосіб А, але з наступними модифікаціями. Через 5 годин додавали більше NaCNBH $_3$ (100мг, 1,6ммоль) та потім - більше 2-флуорбензальдегіду (120мг, 1ммоль) і тоді реакційну суміш перемішували протягом ночі.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 10,76 (1Н, br s), 7,47 (1Н, m), 7,38 (1Н, m), 7,28 (2Н, m), 6,70 (1Н, m), 5,74 (1Н, br s), 5,61 (1Н, m), 4,34 (2Н, m), 4,18 (2Н, q, J=7,1Гц), 1,25 (3Н, t, J=7,1Гц);

МС (ЕС) m/z 263 (M+1).

(b) 1-(2-флуоро-бензил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Заголовну сполуку отримували як твердий матеріал з 45% виходу, починаючи з 3-(2-флуоро-бензиламіно)-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,85г, 3,2ммоль) та етоксикарбонілізотіоціанату (0,44мл, 3,9ммоль).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 12,41 (2Н, br s), 7,33 (2Н, m), 7,24 (1Н, m), 7,10 (1Н, m, J=7,5, 7,5Гц), 7,01 (1Н, m, J=7,1Гц, 7,1 Гц), 6,12 (1Н, d, J=2,8Гц), 5,72 (2Н, s);

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

МС (ІЕР) m/z 276 (M+1).

Приклад 5

1-[2-(2-Метоксіетокси)-3-пропоксибензил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

(а) 3-Гідрокси-2-(2-метоксіетокси)бензальдегід 2-Хлоретилметил-етер (4,63мл, 50,7ммоль) додавали краплями до суміші 2,3-дигідроксибензальдегіду (7,0г, 50,7ммоль), калій йодиду (8,41г, 50,69ммоль) та калій карбонату (7,71г, 55,8ммоль) у ДМФ (80мл). Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі під атмосферою азоту протягом 2 діб та при 70°C протягом 2 діб. Реакційну суміш розподіляли між насиченим амоній хлоридом (водн.) та CH_2Cl_2 . Водну фазу реекстрагували CH_2Cl_2 та комбіновані органічні фази промивали розсоллом, сушили (Na_2SO_4) та випарювали на силікагелі. Очищення флеш-хроматографією на колонці (градієнт гептан/етилацетат; 0-30% етилацетат) дало сире масло, котре потім очищали флеш-хроматографією на колонці (градієнт гептан/етилацетат; 0-40% етилацетат) з отриманням заголовної сполуки (3,13г, 31%) як масла.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ мл $^{-1}$ 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}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ мл $^{-1}$ 190,5, 150,7, 149,6, 129,9, 124,1, 122,6, 116,9, 72,1, 70,9, 57,9;

МС (ІЕР) m/z 197 (M+1).

(b) 2-(2-Метоксіетокси)-3-пропоксибензальдегід 1-Йодпропан (3,09мл, 31,60ммоль) додавали до розчину 3-гідрокси-2-(2-метоксіетокси)бензальдегіду (3,1г, 15,8ммоль) та калій карбонату (4,37г, 31,60ммоль) у ДМФ (80мл) і суміш перемішували при 100°C протягом ночі під атмосферою азоту. Реакційну суміш розподіляли між насиченим амоній хлоридом (водн.) та CH_2Cl_2 . Органічну фазу промивали розсоллом, сушили (Na_2SO_4) та концентрували для отримання заголовної сполуки з кількісним виходом (3,8г) як масла. Це матеріал застосовували на наступному етапі без наступної очистки.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ мл $^{-1}$ 10,37 (1H, s), 7,36 (1H, m, J=8,0Гц), 7,26 (1H, m), 7,17 (1H, t, J=7,8Гц), 4,28 (2H, m), 4,02 (2H, t, J=6,3Гц), 3,62 (2H, m), 3,26 (3H, s), 1,80 (2H, m), 1,02 (3H, t, J=7,3Гц);

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ мл $^{-1}$ 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 (ІЕР) m/z 239 (M+1).

(с) 3-[[2-(2-Метоксіетокси)-3-пропоксибензил]аміно]-1H-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру

Заголовну сполуку отримували як масло з кількісним виходом, починаючи з 3-аміно-1H-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,35г, 2,27ммоль) та 2-(2-метоксіетокси)-3-пропоксибензальдегіду (0,47+0,08г, 3,06ммоль).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ мл $^{-1}$ 10,69 (1H, br s), 7,13 (1H, s), 7,6,99 (2H, m), 6,70 (1H, m), 5,63 (1H, m), 4,92 (1H, t, J=5,7Гц), 4,52 (2H, d, J=5,8Гц), 4,19 (2H,

m), 4,05 (2H, m), 3,92 (2H, t, J=6,4Гц), 3,59 (2H, m), 3,32 (3H, s), 1,76 (2H, m), 1,26 (3H, t, J=7,1Гц), 1,00 (3H, m);

МС (ІЕР) m/z 377 (M+1).

(d) 1-[2-(2-Метоксіетокси)-3-пропоксибензил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Заголовну сполуку отримували як твердий матеріал з 13% виходом, починаючи з 3-[[2-(2-метоксіетокси)-3-пропоксибензил]аміно]-1H-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,87г, 2,31ммоль) та етоксикарбонілізотіоціанату (0,26мл, 2,31ммоль).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ мл $^{-1}$ 12,43 (1H, br s), 12,31 (1H, br s), 7,29 (1H, d, J=3,0Гц), 6,96-6,85 (2H, m), 6,41 (1H, dd, J=7,3, 1,5Гц), 6,02 (1H, d, J=2,8Гц), 5,71 (2H, s), 4,23 (2H, m), 3,95 (2H, t, J=6,3Гц), 3,65 (2H, m), 3,33 (3H, s), 1,82-1,72 (2H, m), 1,02 (3H, t, J=7,4Гц);

МС (ІЕР) m/z 390 (M+1).

Приклад 6

1-(6-Етокси-піридин-2-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

(а) 6-Етокси-піридин-2-карбонової кислоти етил-естер

Етил йодид (2,3мл, 28,8ммоль) додавали до суспензії 6-гідрокси-піридин-2-карбонової кислоти (1,0г, 7,2ммоль) та аргентум(I) карбонату (4,0г, 14,4ммоль) у CHCl_3 (70мл). Суспензію перемішували при зовнішній температурі протягом 3 діб. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням та промивали CHCl_3 . Фільтрат концентрували для отримання заголовного продукту з кількісним виходом (1,5г) як масла. Цей матеріал застосовували на наступному етапі без наступної очистки.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ мл $^{-1}$ 7,65 (2H, m), 6,88 (1H, m), 4,45 (2H, q, J=7,0Гц), 4,41 (2H, q, J=7,3Гц), 1,40 (6H, m);

МС (ІЕР) m/z 196 (M+1).

(b) (6-Етокси-піридин-2-іл)-метанол

NaBH_4 (5,7г, 151ммоль) додавали порціями протягом 35хвил. до 6-етокси-піридин-2-карбонової кислоти етил-естеру (1,5г, 7,5ммоль) у EtOH (75мл). Утворену суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 2 діб. Додавали воду та суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Органічну фазу сушили (Na_2SO_4), фільтрували і тоді концентрували для отримання заголовного продукту (0,85г) з 74% виходу як масла. Цей матеріал застосовували на наступному етапі без наступної очистки.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ мл $^{-1}$ 7,55 (1H, m), 6,77 (1H, d, J=7,4Гц), 6,61 (1H, d, J=8,1Гц), 4,66 (2H, d, J=5,3Гц), 4,38 (2H, q, J=7,1Гц), 3,46 (1H, t, J=5,2Гц), 1,41 (3H, t, J=7,1Гц).

(с) 6-Етокси-піридин-2-карбальдегід

ДМСО (0,50мл, 6,4ммоль) у CH_2Cl_2 (10мл) додавали краплями до розчину оксалілхлориду (2М у CH_2Cl_2 , 3,1мл, 6,1ммоль) у CH_2Cl_2 (20мл) при -60°C. Утворену суміш перемішували при -60°C протягом 10хвил. Додавали краплями (6-Етокси-піридин-2-іл)-метанол (0,85г, 5,6ммоль) у CH_2Cl_2 (5мл) та ДМСО (4мл). Суміш перемішували при -60°C протягом 3 годин і тоді давали нагрітисся до -20°C та додавали Et_3N (6мл). Утворений розчин перемішували при зовнішній температурі протягом 40хвил. Додавали воду та суміш екстрагували

CH₂Cl₂. Органічну фазу промивали розсоллом, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. До залишку додавали діетилетер та нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням. Фільтрат концентрували з отриманням заголовної сполуки (0,60г) з 70% виходу як твердого матеріалу. Цей сирий продукт застосовували на наступному етапі без наступної очистки.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ мн⁻¹ 9,93 (1H, s), 7,71 (1H, m), 7,53 (1H, d, J=7,1Гц), 6,94 (1H, d, J=8,3Гц), 4,46 (2H, d, J=7,1Гц), 1,42 (3H, t, J=7,1Гц).

(d) 3-[(6-Етоксипіридин-2-ілметил)-аміно]-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру

Оцтову кислоту (0,3мл) додавали до 6-етоксипіридин-2-карбальдегіду (0,59г, 3,9ммоль) та 3-аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,30г, 1,9ммоль) в етанолі (10мл). Через 1,5 години додавали NaCNBH₃ (0,24г, 3,9ммоль) та утворену суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 19 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, до залишку додавали етилацетат та нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням. Фільтрат концентрували та сирий продукт очищали флеш-хроматографією на колонці (градієнт гептан/етилацетат; 0-35% етилацетат), отримуючи 0,25г (45%) заголовного продукту як твердого матеріалу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ мн⁻¹ 8,16 (1H, br s), 7,50 (1H, m), 6,89 (1H, d, J=7,3Гц), 6,70 (1H, br s), 6,57 (1H, d, J=8,1Гц), 4,45 (2H, q, J=7,0Гц), 5,71 (1H, m), 4,38 (5H, m), 1,37 (6H, m);

МС (ІЕР) m/z 290 (M+1).

(e) 1-(6-Етоксипіридин-2-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Етоксикарбонілізотіоціанат (0,12г, 0,90ммоль) додавали до 3-[(6-Етоксипіридин-2-ілметил)-аміно]-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,24г, 0,82ммоль) у CH₂Cl₂ (5мл) та розчин перемішували при зовнішній температурі протягом 35хв. Розчинник випарювали та до залишку додавали 0,4М NaOEt в етанолі (3мл, 1,2ммоль) і суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 1 години, додавали більше NaOEt (0,4М в етанолі, 1,5мл, 0,6ммоль) і розчин гріли при кипінні під зворотним холодильником ще 1,5 години. Розчинник випарювали, залишок розчиняли у воді та рН доводили до нейтрального рН 1М HCl. Утворену тверду речовину збирали, промивали та сушили для отримання сирого продукту. Цей матеріал очищали препаративною ВЕРХ з отриманням заголовної сполуки (38мг, 15%) як твердого матеріалу.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 12,32 (2H, br s), 7,62 (1H, m), 7,29 (1H, d, J=3,0Гц), 6,78 (1H, d, J=7,3Гц), 6,64 (1H, d, J=8,3Гц), 6,13 (1H, d, J=2,8Гц), 5,65 (2H, s), 4,17 (2H, q, J=7,1Гц), 1,19 (3H, t, J=7,0Гц);

¹³C ЯМР (DMSO-d₆) δ 173,5, 162,7, 152,8, 152,5, 139,6, 137,2, 127,8, 113,9, 113,6, 109,0, 97,0, 61,0, 53,8, 14,3;

МС (ІЕР) m/z 303 (M+1).

Приклад 7

1-Піперидин-3-ілметил-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

(a) 3-Форміл-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутил-естер

DMCO (0,18мл, 2,6ммоль) у CH₂Cl₂ (5мл) додавали краплями до розчину оксалілхлориду (2М у CH₂Cl₂, 0,65мл, 1,3ммоль) у CH₂Cl₂ (4мл) при -78°C. Утворену суміш перемішували при -68°C протягом 15хв. Додавали краплями 3-гідроксиметил-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутил-естер (Dean A. Wacker et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2002, 12, 1785-1789) (0,22г, 1,0ммоль) у CH₂Cl₂ (4мл) та протягом 15 хвилин перемішування при -78°C додавали Et₃N (6мл). Утворений розчин перемішували при зовнішній температурі протягом 16 годин. Додавали воду та суміш екстрагували діетилетером, органічний прошарок сушили (Na₂SO₄) та концентрували для отримання продукту як жовтого масла (0,20г, 92% виходу). Цей сирий продукт застосовували на наступному етапі без наступної очистки.

МС (ІЕР) m/z 214 (M+1).

(b) 3-[(2-Етоксикарбоніл-1Н-пірол-3-іламіно)-метил]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутил-естер

Заголовну сполуку отримували як масло з 30% виходу, починаючи з 3-аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,14г, 0,92ммоль) та 3-форміл-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутил-естеру (0,20г, 0,92ммоль).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ мн⁻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=13,2Гц), 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=6,8Гц), 1,22 (1H, m);

МС (ІЕР) m/z 352 (M+1).

(c) 1-Піперидин-3-ілметил-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Заголовну сполуку отримували як твердий матеріал з 20% виходу, застосовуючи 3-[(2-етоксикарбоніл-1Н-пірол-3-іламіно)-метил]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутил-естер (97мг, 0,27ммоль) та етоксикарбонілізотіоціанат (36мг, 0,27ммоль), застосовуючи загальний спосіб В, з наступною модифікацією. Після опосередкованої основою реакції циклізації до реакційної суміші додавали 6М HCl (0,3мл) та потім нагрівали у мікрохвильовому реакторі протягом 4хв. при 100°C. Розчинник видаляли у вакуумі та твердий залишок очищали препаративною ВЕРХ, застосовуючи колонку Atlantis C₁₈19×100мм, 5мкм. Градієнт - ацетонітрил/0,1М амоній ацетат у 5% ацетонітрилі у MilliQ Water, перебіг 0%-50% ацетонітрил за 15хв. Швидкість потоку: 15мл/хв.

¹H ЯМР (Метанол-d₄) δ мн⁻¹ 7,23 (1H, d, J=3,2Гц), 6,21 (1H, d, J=3,2Гц), 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);

¹³C ЯМР (Метанол-d₄) δ 178,8, 154,7, 139,3, 129,5, 115,3, 97,8, 53,7, 48,0, 45,2, 34,5, 27,6, 23,2;

МС (ІЕР) m/z 265 (M+1).

Приклад 8

1-Бутил-4-тіоксо-1,3,4,5-тетрагідро-2Н-піроло[3,2-d]піримідин-2-он

Етоксикарбонілізотіоціанат (0,13мл, 1,1ммоль) додавали до 3-(бутиламіно)-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,23г, 1,1ммоль) у толуолі (5мл) та суміш гріли при 90°C протягом 1 години. Осад відфільтровували та промивали гексаном.

Продукт інтермедиату обробляли калій гідроксидом (0,55г, 9,9ммоль) у воді (9мл) та гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 15 годин. Після охолодження до зовнішньої температури доводили рН до 5 за допомогою 12М HCl. Утворений осад збирали фільтруванням та промивали водою. Сирий продукт очищали, застосовуючи препаративну ВЕРХ для отримання заголовної сполуки (16мг, 6%) як твердого матеріалу.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 12,04 (1H, brs), 11,95 (1H, br s), 7,40 (1H, s), 6,23 (1H, d, J=2,7Гц), 3,84 (2H, t, J=7,2Гц), 1,66-1,56 (2H, m), 1,32 (2H, m), 0,89 (3H, t, J=7,3Гц);

МС (ІЕР) m/z 224 (M+1).

Приклад 9

1-(2-ізопропоксіетил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

(а) 3-[(2-ізопропоксіетил)аміно]-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер

Трихлорціанурову кислоту (1,84г, 7,93ммоль) додавали до розчину 2-ізопропоксіетанолу (0,75г, 7,21ммоль) у CH_2Cl_2 (3мл). Реакційну суміш охолоджували до 0°C та невеликими порціями обережно додавали ТЕМРО (0,022г, 0,14ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20хв., тоді фільтрували через целіт та промивали CH_2Cl_2 . Фільтрат протягом фільтрування тримали холодним при 0°C. До перемішуваної суміші 3-аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти естеру (0,83г, 5,41ммоль) та НОАс (0,62мл, 10,8ммоль) у метанолі (5мл) при 0°C додавали розчин альдегіду. Суміш перемішували протягом 20хв., тоді додавали NaCNBH_3 (0,34г, 5,41ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин розчин випаровували на сілікагелі та очищали флеш-хроматографією на колонці (градієнт гептан/етилацетат; 0-100% етилацетат) з отриманням заголовної сполуки (0,75г, 58%) як масла.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 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=7,0Гц), 3,59-3,49 (3H, m), 3,15 (2H, q, J=5,6Гц), 1,26 (3H, t, J=7,0Гц), 1,10 (3H, s), 1,08 (3H, s);

МС (ІЕР) m/z 241 (M+1).

(b) 1-(2-ізопропоксіетил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Заголовну сполуку (0,17г, 23%) отримували згідно із загальним способом В, застосовуючи 3-[(2-ізопропоксіетил)аміно]-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер (0,7г, 2,91ммоль) та етоксикарбонілізотіоціанат (0,40мл, 3,50ммоль).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 12,74 (2H, br s), 7,35 (1H, d, J=2,8Гц), 6,29 (1H, d, J=3,0Гц), 4,49 (2H, t, J=6,3Гц), 3,72 (2H, t, J=6,3Гц), 3,60-3,58 (1H, m), 1,02 (3H, s), 1,01 (3H, s);

МС (ІЕР) m/z 254 (M+1).

Приклад 10

1-(2-метокси-2-метилпропіл)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

(а) 3-[(2-метокси-2-метилпропіл)аміно]-1Н-пірол-2-карбонової кислоти естер

Заголовну сполуку отримували як масло з 75% виходу, починаючи з 3-аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,250г, 1,62ммоль) та 2-метокси-2-метилпропаналю (США 3,652,579) (0,331г, 3,24ммоль), застосовуючи загал-

льний спосіб А але з наступними модифікаціями. Через 6 годин додавали ще 2-метокси-2-метилпропаналь (0,165г, 1,62ммоль) і тоді реакційну суміш перемішували протягом ночі.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 10,69 (1H, br s), 6,74 (1H, t, J=3,0Гц), 5,64 (1H, t, J=2,6Гц), 5,33 (1H, br s), 4,17 (2H, q, J=7,1Гц), 3,11 (3H, s), 3,03 (2H, d, J=5,8Гц), 1,26 (3H, t, J=7,1Гц), 1,13 (6H, s);

МС (ІЕР) m/z 241 (M+1).

(b) 1-(2-метокси-2-метилпропіл)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Заголовну сполуку отримували як твердий матеріал з 3% виходу, починаючи з 3-[(2-етокси-2-метилпропіл)аміно]-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,283г, 1,18ммоль) та етоксикарбонілізотіоціанату (0,13мл, 1,18ммоль), застосовуючи загальний спосіб В, але з наступною модифікацією. Реакцію проводили у мікрохвильовому реакторі повні 35хв.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 12,29 (1H, brs), 12,17 (1H, brs), 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 (ІЕР) m/z 254 (M+1).

Приклад 11

1-(2-Етоксис-2-метилпропіл)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

(а) 2-Бромо-1,1-діетоксис-2-метилпропан

Продукт синтезували згідно з модифікованим способом, описаним у США 3,652,579. Бромну воду (2,95мл, 57,6ммоль) додавали краплями до ізобутиральдегіду (4,82г, 66,8ммоль) в етанолі (22мл) та утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40хв. Додавали більше бромної води (0,3мл, 5,86ммоль). Реакційну суміш нейтралізували додаванням кальцій карбонату (3,5г, 25,3ммоль). Залишковий кальцій карбонат відфільтровували та фільтрат виливали у суміш лід-вода. Водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 , сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували. Після вакуумної перегонки отримано заголовний продукт (10,10г, 67%).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 4,43 (1H, s), 3,80-3,73 (2H, m), 1,64 (6H, s), 1,15 (6H, t, J=7,1Гц).

(b) 2-Етоксис-2-метилпропаналь

Продукт синтезували способом, описаним у США 3,652,579.

2-Етоксис-2-метилпропаналь (5,63г, 25ммоль) додавали краплями до калій гідротартрату (2,35г, 12,5ммоль) у киплячій деіонізованій воді (22,5мл) протягом 50хв. Утворену суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 70хв. Розчинник та продукт відганяли. До суміші продукту у розчиннику додавали амоній сульфат (повні 8,5г) Суміш перемішували і тоді дві фази розділяли, верхню фазу відганяли від кальцій хлориду, отримуючи заголовний продукт (1,60г, 55%).

МС (СІ) m/z 117 (M+1).

(с) 3-[(2-Етоксис-2-метилпропіл)аміно]-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру

Заголовну сполуку отримували як масло з 63% виходу, починаючи з 3-аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,200г, 1,30ммоль) та 2-етоксис-2-метилпропілальдегід (0,292г, 2,86ммоль), застосовуючи загальний спосіб А, але з наступною модифікацією. Реакційну

суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 6,74 (1H, br s), 5,70 (1H, br s), 4,32 (2H, q, $J=7,4\text{Гц}$), 3,54-3,47 (2H, m), 3,44 (2H, q, $J=7,6\text{Гц}$), 3,12 (2H, d, $J=4\text{Гц}$), 1,25 (6H, s), 1,20 (3H, t, $J=7,4\text{Гц}$), 1,19 (3H, $J=7,6\text{Гц}$);

МС (ІЕР) m/z 255 ($M+1$).

(d) 1-(2-Етоксид-2-метилпропіл)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

3-(2-метокси-2-метил)-пропіламіно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер (0,200г, 0,79ммоль) розчиняли у CH_2Cl_2 (2мл) при кімнатній температурі під атмосферою азоту. Додавали краплями етоксикарбонілізотіоціанат (0,12мл, 1,02ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарювали, додавали натрій етоксид (1Мб етанолі, 0,94мл, 0,94ммоль) та реакційну суміш гріли до 40°C протягом 48 годин. Додавали воду (2мл) та рН доводили до нейтрального за допомогою 2М HCl . Осад збирали фільтруванням та очищали препаративною ВЕРХ для отримання заголовної сполуки з 6% виходу (0,12г).

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 12,22 (1H, br s), 7,30 (1H, d, $J=2,8\text{Гц}$), 6,35 (1H, d, $J=3\text{Гц}$), 4,60 (2H, br s), 3,40-3,34 (3H, m), 1,22 (6H, s), 1,04 (3H, t, $J=7,0\text{Гц}$);

МС (ІЕР) m/z 267 ($M+1$).

Приклад 12

1-(Піперидин-4-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

(a) 4-[(2-(Етоксикарбоніл)-1Н-пірол-3-іламіно)-метил]піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутил-естер

Заголовну сполуку (0,156г, 10%) отримували згідно із загальним способом А, починаючи з 3-аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,68г, 4,4ммоль) та 4-формілпіперидин-1-карбонової кислоти трет-бутил-естеру (P. C. Ting et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001, 11, 491-494) (0,98г, 4,6ммоль).

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

МС (ІЕР) m/z 352 ($M+1$).

(b) 1-(Піперидин-4-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Етоксикарбонілізотіоціанат (0,058г, 0,44ммоль) додавали при перемішуванні до розчину 4-[(2-(етоксикарбоніл)-1Н-пірол-3-іламіно)-метил]піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутил-естеру (0,156г, 0,44ммоль) у CH_2Cl_2 (2мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок переносили в етанол (1мл) з вмістом натрію (0,015г, 0,66ммоль). Утворену суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 10хв. Додавали 6М HCl (0,5мл) та реакційну суміш знов гріли у мікрохвильовому реакторі при 100°C протягом 3хв. Доводили рН до нейтрального за допомогою 2М HCl та розчин концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали препаративною ВЕРХ для отримання заголовної сполуки (0,038г, 14%) як білого твердого продукту.

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 7,36 (1H, d, $J=2,8\text{Гц}$), 6,33 (1H, d, $J=2,8\text{Гц}$), 4,27 (2H, br s), 2,95 (2H, d, $J=12,0\text{Гц}$), 2,40 (2H, t, $J=10,4\text{Гц}$), 2,25-2,15 (1H, m), 1,50 (2H, d, $J=10,8\text{Гц}$), 1,37-1,20 (2H, m);

^{13}C ЯМР (DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 173,2, 152,9, 137,6, 128,1, 114,0, 97,5, 55,2, 45,5, 34,7, 30,0;

МС (ІЕР) m/z 265 ($M+1$).

Приклад 13

1-[(1-Метилпіперидин-3-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

1-Піперидин-3-ілметил-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он (Приклад 7) (0,092г, 0,35ммоль) розчиняли у метанолі (2мл) та додавали мурашину кислоту (37% водн., 0,059мл, 0,7ммоль). Через 5хв. перемішування при кімнатній температурі утворено осад. Додавали NaCNBH_3 (0,026г, 0,42ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник видаляли у вакуумі та залишкову тверду речовину очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку (0,022г, 22%) як білий твердий продукт.

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 12,22 (1H, br s), 7,36 (1H, d, $J=2,8\text{Гц}$), 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);

^{13}C ЯМР (DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 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 (ІЕР) m/z 279 ($M+1$).

Приклад 14

1-[2-Гідрокси-2-(4-метоксифеніл)етил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

(a) Метил {[трет-бутил(диметил)силіл]окси}(4-метоксифеніл)ацетат

TBDMSCl (1,5г, 9,94ммоль) та імідазол (1,0г, 14,6ммоль) додавали до розчину метилгідрокси-(4-метоксифеніл)ацетату (Teodozj Kolasa et al., J. Org. Chem., 1987, 22, 4978-4984) (1,3г, 6,62ммоль) у ДМФ (8мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали воду та суміш екстрагували діетилетером. Органічний прошарок промивали розсоллом, сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували для отримання заголовної сполуки (2,0г, 97%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 7,39 (2H, d, $J=8,8\text{Гц}$), 6,88 (2H, d, $J=8,8\text{Гц}$), 5,19 (1H, s), 3,81 (3H, s), 3,69 (3H, s), 0,92 (9H, s), 0,11 (3H, s), 0,03 (3H, s).

(b) {[трет-Бутил(диметил)силіл]окси}(4-метоксифеніл)ацетальдегід

Метил {[трет-бутил(диметил)силіл]окси}(4-метоксифеніл)ацетат (0,5г, 1,61ммоль) розчиняли у толуолі (10мл) та охолоджували до -78°C під атмосферою азоту. Додавали повільно DIBAL (1,0М у толуолі, 1,9мл, 1,93ммоль) та суміш перемішували при -78°C протягом 1 години. Реакційну суміш виливали у суміш льоду (20г) та CHCl_3 (20мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30хв. Прошарки розділяли та водну фазу екстрагували CHCl_3 . Органічну фазу промивали розсоллом, сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували, отримуючи 99% (0,45г) заголовної сполуки. Продукт застосовували безпосередньо на наступному етапі без наступної очистки.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 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).

(с) 3-[[2-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси]-2-(4-метоксифеніл)етил]аміно]-1H-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер

Заголовну сполуку (0,13г, 19%) отримували згідно із загальним способом А, застосовуючи 3-аміно-1H-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер (0,16г, 1,07ммоль) та [[трет-бутил(диметил)силіл]окси](4-метоксифеніл)ацетальдегід (0,3г, 1,07ммоль).

МС (ІЕР) m/z 417 (M+1).

(d) 1-[2-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси]-2-(4-метоксифеніл)етил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Заголовну сполуку (0,07г, 90%) отримували згідно із загальним способом В, застосовуючи 3-[[2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(4-метоксифеніл)етил]аміно]-1H-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер (0,13г, 0,31ммоль) та етоксикарбонілізотіоціанат (0,042мл, 0,37ммоль).

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 12,28-12,23 (2H, m), 7,42 (2H, d, $J=8,6\text{Гц}$), 7,34-7,33 (1H, m), 6,96 (2H, d, $J=8,6\text{Гц}$), 6,33 (1H, br s), 5,53-5,50 (1H, m), 4,57 (1H, br s), 4,15 (1H, br s), 3,76 (3H, s), 0,61 (9H, s), 0,31 (3H, s), 0,39 (3H, s);

МС (ІЕР) m/z 432 (M+1).

(е) 1-[2-Гідрокси-2-(4-метоксифеніл)етил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Тетра-н-бутиламоній флуорид (1М у ТГФ, 1,27мл, 1,27ммоль) додавали до 1-[2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(4-метоксифеніл)етил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-ону (0,065г, 0,152ммоль) у ТГФ (8мл). Суміш перемішували при 50°C протягом ночі. Етилацетат додавали та органічну фазу промивали водою та розсоллом, сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували. Цей сирий матеріал очищали препаративною ВЕРХ з отриманням заголовної сполуки (0,018г, 37%) як твердого матеріалу.

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 12,20 (2H, br s), 7,40 (2H, d, $J=8,5\text{Гц}$), 7,29 (1H, d, $J=2,8\text{Гц}$), 6,91 (2H, d, $J=8,8\text{Гц}$), 6,27 (1H, d, $J=2,8\text{Гц}$), 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 (ІЕР) m/z 316 (M-1).

Приклад 15

1-(2-Метоксибензил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

(а) 3-[(2-Метоксибензил)аміно]-1H-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер

Заголовну сполуку отримували як білий твердий продукт з кількісним виходом, починаючи з 3-аміно-1H-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,350г, 2,27ммоль) та орто-анісальдегіду (0,37г, 2,71ммоль), застосовуючи загальний спосіб А, але з наступними модифікаціями. Після перемішування протягом ночі, реакційну суміш випарювали. Сирий твердий продукт переносили CHCl_3 , фільтрували та розчинник випарювали у вакуумі, та цей сирий продукт застосовували на наступному етапі без наступної очистки.

МС (ІЕР) m/z 275 (M+1).

(b) 1-(2-Метоксибензил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Заголовну сполуку отримували як твердий матеріал з 16% виходу, починаючи з 3-[(2-метоксибензил)аміно]-1H-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,622г, 2,27ммоль) та етоксикарбонілізотіоціанату (0,26мл, 2,27ммоль), застосовуючи загальний спосіб В, але з наступною модифікацією. Розчин сирого інтермедиату розчиняли у 1М NaOEt (2,27мл, 2,27ммоль) та перемішували при 80°C протягом 3 годин.

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 12,36 (2H, br s), 7,27 (1H, d, $J=2,8\text{Гц}$), 7,27-7,21 (1H, m), 7,06 (1H, d, $J=8,1\text{Гц}$), 6,82 (1H, t, $J=7,3\text{Гц}$), 6,79-6,75 (1H, m), 5,96 (1H, d, $J=2,8\text{Гц}$), 5,61 (2H, s), 3,89 (3H, s);

МС (ІЕР) m/z 288 (M+1).

Приклад 16

1-(3-Метоксибензил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

(а) 3-[(3-Метоксибензил)аміно]-1H-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер

Заголовну сполуку отримували як масло з 57% (0,508г) виходом та отримували згідно із загальним способом А, застосовуючи 3-аміно-1H-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер (0,50г, 3,24ммоль) та м-анісовий альдегід (0,47мл, 3,89ммоль).

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,73 (1H, br s), 7,24-7,20 (1H, m), 6,90-6,86 (1H, m), 6,80-6,77 (1H, m), 6,71-6,69 (1H, m), 5,75 (1H, br s), 5,59-5,58 (1H, m), 4,46 (1H, d, $J=5,8\text{Гц}$), 4,25 (2H, d, $J=6,3\text{Гц}$), 4,19 (2H, q, $J=7,1\text{Гц}$), 3,72 (3H, s), 1,26 (3H, t, $J=7,1\text{Гц}$);

МС (ІЕР) m/z 275 (M+1).

(b) 1-(3-Метоксибензил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Заголовну сполуку отримували як твердий матеріал з 3% (0,014г) виходом згідно із загальним способом В, застосовуючи 3-[(3-метоксибензил)аміно]-1H-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер (0,494г, 1,80ммоль) та етоксикарбонілізотіоціанат (0,20мл, 1,18ммоль).

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 12,41-12,34 (2H, m), 7,29 (1H, d, $J=2,7\text{Гц}$), 7,23 (1H, t, $J=8,0\text{Гц}$), 6,93-6,91 (1H, m), 6,86 (1H, d, $J=7,8\text{Гц}$), 6,83 (1H, dd, $J=8,2, 2,4\text{Гц}$), 6,14 (1H, d, $J=2,8\text{Гц}$), 5,67 (2H, s), 3,71 (3H, s);

МС (ІЕР) m/z 288 (M+1).

Приклад 17

1-(2,4-Диметоксибензил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

(а) 3-[(2,4-Диметоксибензил)аміно]-1H-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер

Заголовну сполуку отримували як масло з 85% (0,838г) виходом згідно із загальним способом А, застосовуючи 3-аміно-1H-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер (0,50г, 3,24ммоль) та 2,4-диметоксибензальдегід (0,647г, 3,89ммоль).

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,69 (1H, br s), 7,14 (1H, d, $J=8,3\text{Гц}$), 6,71 (1H, t, $J=3,0\text{Гц}$), 6,54 (1H, d, $J=2,3\text{Гц}$), 6,44 (1H, dd, $J=8,3\text{Гц}$), 5,66 (1H, t, $J=2,5\text{Гц}$), 5,59 (1H, br s), 4,20-4,13 (4H, m), 3,80 (3H, s), 3,73 (3H, s), 1,25 (3H, t, $J=7,1\text{Гц}$);

^{13}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 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 (ІЕР) m/z 303 (M-1).

(b) 1-(2,4-Диметоксибензил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Заголовну сполуку отримували як твердий матеріал з 14% (0,118г) виходом та отримували згідно із загальним способом В, застосовуючи 3-[(2,4-диметоксибензил)аміно]-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,828г, 2,72ммоль) та етоксикарбонілізотіоціанату (0,31мл, 2,72ммоль).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 12,41 (1H, br s), 12,27 (1H, s), 7,27 (1H, t, J=2,9Гц), 6,77 (1H, d, J=8,3Гц), 6,61 (1H, d, J=2,3Гц), 6,41 (1H, dd, J=8,5, 2,4Гц), 5,95 (1H, t, J=2,3Гц), 5,54 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,72 (3H, s);

МС (ІЕР) m/z 318 (M+1).

Приклад 18

1-[(3-Хлорпіридин-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

(a) 3-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер

Заголовну сполуку отримували як твердий матеріал з 91% (0,225г) виходом згідно із загальним способом А, застосовуючи 3-аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер (0,231г, 1,50ммоль) та 3-хлорпіридин-2-карбальдегід (Nadeem Iqbal et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 1827-1837) (0,212г, 1,50ммоль).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 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=5,5Гц), 4,20-4,15 (2H, m), 1,30-1,27 (3H, m);

МС (ІЕР) m/z 280 (M+1).

(b) 1-[(3-Хлорпіридин-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Заголовну сполуку отримували як твердий матеріал з 5% (0,011г) виходом згідно із загальним способом В, застосовуючи 3-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер (0,215г, 0,77ммоль) та етоксикарбонілізотіоціанат (0,09мл, 0,77ммоль).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 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=3,0Гц), 6,16 (1H, d, J=2,8Гц), 5,80 (2H, s);

МС (ІЕР) m/z 293 (M+1).

Приклад 19

1-[[3-(2-Етоксіетокси)піридин-2-іл]метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

(a) 3-(2-Етоксіетокси)-2-метилпіридин

Калій карбонат (2,20г, 15,9ммоль) додавали при перемішуванні до розчину 3-гідрокси-2-метилпіридину (1,45г, 13,3ммоль) та 2-хлоретил-етил-етеру (1,75мл, 15,9ммоль) у ДМФ (7мл) та суміш перемішували при 70°C протягом ночі. Реакція не завершилася і додавали додатково 2-хлоретил-етил-етер (1екв.) та калій карбонат (1екв.), суміш перемішували при 85°C протягом 8 годин. Додавали воду та етилацетат, водний прошарок екстрагували етилацетатом. Органічний прошарок сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на колонці (градієнт гептан/етилацетат; 0-50% етилацетат), отримуючи 1,80г (75%) заголовної сполуки.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 8,03-7,99 (1H, m), 7,33-7,31 (1H, m), 7,18-7,14 (1H, m), 4,13411 (2H,

m), 3,73-3,71 (2H, m), 3,52 (2H, q, J=7,0Гц), 2,35 (3H, s), 1,12 (3H, t, J=6,9Гц);

МС (ІЕР) m/z 182 (M+1).

(b) 3-(2-Етоксіетокси)піридин-2-карбальдегід

Суміш 3-(2-етоксіетокси)-2-метилпіридину (0,506г, 2,79ммоль) та селен діоксиду (0,31г, 2,79ммоль) у 1,4-діоксані (10мл) гріли при 75°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували та твердий продукт промивали етилацетатом. Розчинник видаляли у вакуумі. Реакція не завершилася і твердий продукт розчиняли у 1,4-діоксані (15мл) та додавали селен діоксид (0,31г, 2,79ммоль). Суміш гріли при 110°C протягом ночі. Додавали етилацетат (10мл) і суміш фільтрували. Чорну тверду речовину промивали етилацетатом та фільтрат випарювали у вакуумі. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на колонці (градієнт гептан/етилацетат; 0-100% етилацетат), отримуючи 0,21г (39%) заголовної сполуки.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 10,23 (1H, s), 8,35 (1H, d, J=4,3Гц), 7,77 (1H, d, J=8,6Гц), 7,66-7,62 (1H, m), 4,29 (2H, m), 3,75 (2H, m), 3,55-3,49 (2H, m), 1,14-1,09 (3H, m).

(c) 3-[[3-(2-Етоксіетокси)піридин-2-іл]метил]аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер

Заголовну сполуку (0,17г, 73%) отримували згідно із загальним способом А, застосовуючи 3-(2-етоксіетокси)піридин-2-карбальдегід (0,21г, 1,08ммоль) та 3-аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер (0,11г, 0,717ммоль).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 10,76 (1H, s), 8,13-8,12 (1H, m), 7,46-7,44 (1H, m), 7,30-7,28 (1H, m), 6,76-6,75 (1H, m), 6,29 (1H, br s), 5,71-5,70 (1H, m), 4,32-4,31 (2H, m), 4,22-4,17 (4H, m), 3,77-3,74 (2H, m), 3,57-3,51 (2H, m), 1,30 (3H, t, J=7,0Гц), 1,15-1,12 (3H, m);

МС (ІЕР) m/z 334 (M+1).

(d) 1-[[3-(2-Етоксіетокси)піридин-2-іл]метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Заголовну сполуку (0,051г, 28%) отримували згідно із загальним способом В, застосовуючи 3-[[3-(2-етоксіетокси)піридин-2-іл]метил]аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер (0,17г, 0,52ммоль) та етоксикарбонілізотіоціанат (0,07мл, 0,62ммоль).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 12,32-12,19 (2H, m), 7,92 (1H, d, J=4,0Гц), 7,47 (1H, d, J=7,8Гц), 7,32-7,14 (2H, m), 5,98 (1H, d, J=2,8Гц), 5,73 (2H, s), 4,26-4,23 (2H, m), 3,78-3,76 (2H, m), 3,55 (2H, q, J=7,1Гц), 1,14 (3H, t, J=6,9Гц);

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

МС (ІЕР) m/z 347 (M+1).

Приклад 20

1-[(6-Оксо-1,6-дигідропіридин-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

(a) 3-[[6-Оксо-1,6-дигідропіридин-2-іл]метил]аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер

6-Оксо-1,6-дигідропіридин-2-карбальдегід (WO 2002/006272) (0,31г, 2,5ммоль) розчиняли у EtOH

(10мл). Додавали 3-аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер (0,19г, 1,3ммоль) та потім НО-Ас (0,14мл, 2,5ммоль). Суміш перемішували протягом 75хв. при кімнатній температурі і тоді додавали NaCNBH_3 (0,16г, 2,5ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарювали у вакуумі та сирий продукт очищали флеш-хроматографією на колонці (градієнт CH_2Cl_2 /метанол; 0-10% метанол), отримуючи 0,288г (85%) заголовного продукту як масла, що кристалізувалося після стояння.

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 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, $J=7,1\text{Гц}$), 4,09-4,08 (2H, m), 1,27 (3H, t, $J=7,1\text{Гц}$);

МС (ІЕР) m/z 262 ($M+1$).

(b) 1-[(6-Оксо-1,6-дигідропіридин-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Бензоїлізотіоціанат (0,27г, 1,6ммоль) розчинений у CH_2Cl_2 (3мл) додавали до 3-[(6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-іл)метил]аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,25г, 0,96ммоль) у CH_2Cl_2 (7мл). Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок розчиняли у метанолі (15мл) та додавали калій карбонат (0,50г, 3,6ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 6,5 годин. Після охолодження до кімнатної температури краплями додавали 1М HCl до отримання нейтрального рН. Утворений осад збирали, промивали метанолом та очищали препаративною ВЕРХ для отримання заголовної сполуки (0,097г, 37%) як твердого матеріалу.

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 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}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 173,6, 162,7, 152,5, 140,6, 136,7, 128,0, 113,6, 96,6;

МС (ІЕР) m/z 275 ($M+1$).

Приклад 21

1-(1Н-Індол-3-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

(a) Етил 3-[(1Н-індол-3-ілметил)аміно]-1Н-пірол-2-карбоксилат

Реакційну суміш 3-аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,075г, 0,49ммоль), індол-3-карбоксальдегіду (0,085г, 0,58ммоль), NaCNBH_3 (0,031г, 0,49ммоль) та НО-Ас (0,056мл, 0,97ммоль) у метанолі (3мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували у вакуумі та сирий продукт суміш застосовували на наступному етапі без наступної очистки.

МС (ІЕР) m/z 284 ($M+1$).

(b) 1-(1Н-Індол-3-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Суміш сирого етил 3-[(1Н-індол-3-ілметил)аміно]-1Н-пірол-2-карбоксилату (максимум 0,49ммоль) додавали до CH_2Cl_2 (5мл). Додавали кілька крапель метанолу для збільшення розчинності. Додавали бензоїлізотіоціанат (0,072г, 0,53ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш концентрували у вакуумі. Додавали аміак (7N у метанолі,

3мл) та суміш гріли при 80°C протягом 2 годин. Суміш концентрували та очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку (0,030г, 21%) як твердий матеріал.

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 12,13 (2H, br s), 11,08 (1H, s), 7,87 (1H, d, $J=8,1\text{Гц}$), 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, $J=2,8\text{Гц}$), 5,88 (2H, s);

^{13}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 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; МС (ІЕР) m/z 295 ($M+1$).

Приклад 22

1-(1Н-Бензімідазол-2-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

(a) Етил 3-[(1Н-бензімідазол-2-ілметил)аміно]-1Н-пірол-2-карбоксилат

Реакційну суміш 3-аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,77г, 4,99ммоль), 1Н-бензоімідазол-2-карбоксальдегіду (0,88г, 5,99ммоль), NaCNBH_3 (0,31г, 4,99ммоль) та НОАс (0,57мл, 9,99ммоль) у метанолі (15мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Тоді суміш гріли при 50°C протягом 5 годин. Охолоджували до кімнатної температури та випарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті та промивали водою. Водну фазу екстрагували етилацетатом (двічі). Комбіновані органічні прошарки сушили (MgSO_4) та концентрували. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на колонці (гептан/етилацетат (1:0-0:1), отримуючи 1,15г (81%) заголовної сполуки.

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 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, $J=3,0\text{Гц}$), 5,99 (1H, br s), 5,60 (1H, t, $J=2,7\text{Гц}$), 4,48 (2H, d, $J=5,8\text{Гц}$), 4,22 (2H, q, $J=7,1\text{Гц}$), 1,29 (3H, t, $J=7,1\text{Гц}$);

МС (ІЕР) m/z 285 ($M+1$).

(b) 1-(1Н-Бензімідазол-2-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Етил 3-[(1Н-бензімідазол-2-ілметил)аміно]-1Н-пірол-2-карбоксилат (0,33г, 1,16ммоль) додавали до CH_2Cl_2 (3 л) та додавали метанол до отримання прозорого розчину. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали бензоїлізотіоціанат (0,73мл, 0,46ммоль) та після перемішування при кімнатній температурі протягом 30хв. суміш концентрували. Залишок розчиняли у аміаку (7N у метанолі, 7мл) та суміш гріли при 80°C у закритому сталевому контейнері протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури осаджений продукт фільтрували та промивали метанолом, діетилетером та етилацетатом, отримуючи 0,23г (66%) заголовної сполуки як білого твердого продукту.

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 12,27 (3H, br s), 7,61-7,37 (2H, m), 7,43-7,27 (1H, m), 7,18-7,07 (2H, m), 6,19 (1H, d, $J=2,8\text{Гц}$), 5,89 (2H, s);

МС (ІЕР) m/z 298 ($M+1$).

Приклад 23

1-[(5-хлоро-1Н-індол-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

5-хлоро-1Н-індол-2-карбальдегід (0,15г, 0,76ммоль), NaCNBH_3 (0,040г, 0,63ммоль) та Et_3N (0,088мл, 0,63ммоль) додавали при перемішуванні

до розчину 3-аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер хлориду (0,12г, 0,63ммоль) у метанолі (3мл). Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гріли до 50°C. Додатково додавали NaCNBH_3 (0,5екв.) та суміш перемішували при 50°C протягом 3 годин. Додавали кілька крапель HOAc та через 1 годину реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у CH_2Cl_2 (2мл) та метанолі (2мл). Додавали бензоїлізотіоціанат (0,093мл, 0,69ммоль) та після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у аміаку (7Н у метанолі, 3мл) та гріли при 80°C протягом 2 годин. Осаджений продукт фільтрували та промивали метанолом та діетилетером, а потім очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи 0,063г (30%) заголовної сполуки як твердого матеріалу.

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 12,41 (2H, brs), 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}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 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; $\text{MC (IEP) } m/z$ 331 (M+1).

Приклад 24

1-[(5-флуоро-1Н-індол-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Заголовну сполуку отримували як твердий матеріал з 19% (0,038г) виходом згідно із загальним способом прикладу 23, застосовуючи 3-аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер хлорид (0,12г, 0,63ммоль), 5-флуоро-1Н-індол-2-карбальдегід (0,12г, 0,76ммоль), NaCNBH_3 (0,040г, 0,63ммоль, +0,5екв.), Et_3N (0,088мл, 0,63ммоль) та бензоїлізотіоціанат (0,093мл, 0,69ммоль).

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 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}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 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; $\text{MC (IEP) } m/z$ 315 (M+1).

Приклад 25

1-(1Н-Індол-6-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Заголовну сполуку отримували як твердий матеріал з 19% (0,035г) виходом згідно із загальним способом прикладу 23, застосовуючи 3-аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер хлорид (0,12г, 0,63ммоль), 6-форміліндол (0,11г, 0,76ммоль), NaCNBH_3 (0,040г, 0,63ммоль, +0,5екв.), Et_3N (0,088мл, 0,63ммоль) та бензоїлізотіоціанат (0,093мл, 0,69ммоль).

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 12,37 (2H, br v), 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=2,8Гц), 5,79 (2H, s);

^{13}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 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; $\text{MC (IEP) } m/z$ 297 (M+1).

Приклад 26

1-(1Н-індол-5-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Заголовну сполуку отримували як твердий матеріал з 39% (0,073г) виходом згідно із загальним способом прикладу 23, застосовуючи 3-аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер хлорид (0,12г, 0,63ммоль), 5-форміліндол (0,11г, 0,76ммоль), NaCNBH_3 (0,040г, 0,63ммоль, +0,5екв.), Et_3N (0,088мл, 0,63ммоль) та бензоїлізотіоціанат (0,093мл, 0,69ммоль).

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 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}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 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; $\text{MC (IEP) } m/z$ 297 (M+1).

Приклад 27

1-[(5-флуоро-1Н-індол-3-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

3-Аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер хлорид (0,10г, 0,52ммоль) розчиняли у метанолі (4мл) та додавали 5-флуоро-1Н-індол-3-карбоксальдегід (0,10г, 0,63ммоль), NaCNBH_3 (0,033г, 0,52ммоль) та Et_3N (0,073г, 0,52ммоль). Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додатково додавали NaCNBH_3 (0,01г) та суміш гріли при 50°C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували у вакуумі. Сирій інтермедіат розчиняли у CH_2Cl_2 (3мл) та метанолі (1мл). Бензоїлізотіоціанат (0,078мл, 0,58ммоль) додавали та після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у аміаку (7Н у метанолі, 3мл) та гріли при 80°C протягом 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі та після очищення препаративною ВЕРХ, отримували заголовну сполуку (0,035г, 21%) як твердий матеріал.

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 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=2,8Гц), 5,84 (2H, s);

^{13}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 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; $\text{MC (IEP) } m/z$ 315 (M+1).

Приклад 28

1-(1Н-Імідазол-5-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

3-Аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер хлорид (0,10г, 0,52ммоль) розчиняли у метанолі (4мл) та додавали 4-формілімідазол (0,060г, 0,63ммоль), NaCNBH_3 (0,033г, 0,52ммоль) та Et_3N (0,073г, 0,52ммоль). Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок розчиняли у CH_2Cl_2 (3мл) та метанолі (1мл). Додавали бензоїлізотіоціанат (0,078мл, 0,58ммоль) та після перемішування при кімнатній температурі протягом 30хвил. суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у аміаку (7Н у метанолі, 3мл) та гріли при 80°C протягом 1 години. Осаджений

продукт фільтрували та промивали метанолом, а потім діетилетером. Сирий продукт очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи 0,017г (13%) заголовної сполуки як твердого матеріалу.

ОС 710/07

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 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);

МС (ІЕР) m/z 335 (M+1).

Приклад 29

1-(1H-Імідазол-2-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

(а) Етил 3-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-1H-пірол-2-карбоксилат

Реакційну суміш з 3-аміно-1H-пірол-2-карбонової кислоти етил-естером (0,2г, 1,30ммоль), 2-імідазолкарбоксальдегідом (0,15г, 1,53ммоль), NaCNBH_3 (0,082г, 1,30ммоль) та HOAc (0,15мл, 2,60ммоль) у метанолі (5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випарювали у вакуумі та залишок розчиняли в етилацетаті. Промивали водою та водний прошарок екстрагували двічі етилацетатом. Комбіновані органічні прошарки сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на колонці (градієнт CH_2Cl_2 /метанол; 0 до 20% метанол), отримуючи 0,30г (99%) заголовної сполуки.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 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 (ІЕР) m/z 235 (M+1).

(b) 1-(1H-Імідазол-2-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Бензоїлізотіоціанат (0,19мл, 1,41ммоль) додавали при перемішуванні до розчину етил 3-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-1H-пірол-2-карбоксилату (0,3г, 1,28ммоль) у CH_2Cl_2 (4мл) та метанолі (2мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник випарювали у вакуумі, залишок розчиняли у аміаку (7N у метанолі, 7мл) та гріли при 80°C протягом 1 години. Сирий продукт фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи 0,110г, (35%) заголовної сполуки як білого твердого продукту.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 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 (ІЕР) m/z 248 (M+1).

Приклад 30

1-[(5-хлоро-1H-бензимидазол-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

(а) Етил 3-[(5-хлоро-1H-бензимидазол-2-іл)метил]аміно-1H-пірол-2-карбоксилат

Реакційну суміш 3-аміно-1H-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,077г, 0,5ммоль), NaCNBH_3 (0,057г, 0,9ммоль) та HOAc (0,030г, 0,5ммоль) у метанолі (4мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5хв. перед додаванням 5-хлоро-1H-бензимидазол-2-карбальдегіду (0,144г, 0,8ммоль) а потім - CH_2Cl_2 (1мл) та ДМФ (0,4мл). Утворену суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі під атмосферою азоту. Додатково додавали 5-

хлоро-1H-бензимидазол-2-карбальдегід (0,030г) та NaCNBH_3 (0,015г) та реакційну суміш перемішували протягом 4 годин. Реакційну суміш нейтралізували 2M NaOH та розбавляли етилацетатом. Екстрагували водою та органічний прошарок сушили (Na_2SO_4) та концентрували. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на колонці (градієнт гептан/етилацетат; 0-100% етилацетат), отримуючи 0,074г (46%) заголовного продукту.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 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 (ІЕР) m/z 319 (M+1).

(b) 1-[(5-хлоро-1H-бензимидазол-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Розчин етил 3-[(5-хлоро-1H-бензимидазол-2-іл)метил]аміно-1H-пірол-2-карбоксилату (0,074г, 0,23ммоль) у CH_2Cl_2 перемішували протягом 5хв. Для підвищення розчинності додавали ДМФ (0,2мл). Додавали бензоїлізотіоціанат (0,045г, 0,28ммоль) та суміш перемішували протягом 1 години тоді концентрували у вакуумі. Сирий інтермедіат переносили у аміак (7N у метанолі, 2мл) та перемішували при 70°C протягом 1,5 годин у закритій посудині. Після охолодження до кімнатної температури осаджений продукт збирали за допомогою вакуумного фільтрування, промивали діетилетер та сушили, отримуючи 0,033г (43%) заголовного продукту як білий твердий продукт.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 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 (ІЕР) m/z 332 (M+1).

Приклад 31

1-[(4,5-Диметил-1H-бензимидазол-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

(а) 4,5-Диметил-1H-бензимидазол-2-карбальдегід

3,4-Диметилбензол-1,2-діамін (0,409г, 3,0ммоль) та дихлороцтову кислоту (0,768г, 6,0ммоль) у 4N HCl (10мл) гріли при 100°C протягом 2 діб. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували та маточний розчин екстрагували хлороформом (4 рази). Встановлювали рН 12, застосовуючи 2M NaOH , та утворений білий осад збирали фільтруванням. Сирий продукт застосовували на наступному етапі без наступної очистки.

МС (ІЕР) m/z 175 (M+1).

(b) Етил 3-[(4,5-диметил-1H-бензимидазол-2-іл)метил]аміно-1H-пірол-2-карбоксилат

3-Аміно-1H-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер (0,077г, 0,5ммоль), 4,5-диметил-1H-бензимидазол-2-карбальдегід (0,130г, 0,75ммоль) та HOAc (0,045г, 0,75ммоль) перемішували у метанолі (4мл) та потім додавали NaCNBH_3 . Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш нейтралізували 2M NaOH та розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті та екстрагували водою. Органічний прошарок сушили (Na_2SO_4) та концентрували. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на колонці (градієнт геп-

тан/етилацетат; 0-100% етилацетат), отримуючи білий твердий продукт 0,043г (27%) заголовної сполуки як таутомерної суміші (1:1).

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 12,15 (1H, s), 12,04 (1H, s), 10,81 (2H, s), 7,26 (1H, d, $J=8,4\text{Гц}$), 7,12 (1H, d, $J=8,0\text{Гц}$), 6,94 (2H, d, $J=8,4\text{Гц}$), 6,72 (2H, s), 5,93 (2H, s), 5,70 (1H, s), 5,61 (1H, s), 4,44 (4H, dd, $J=9,2, 6,0\text{Гц}$), 4,22 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,29 (6H, s), 1,30 (6H, m);

МС (IEP) m/z 313 (M+1).

(с) 1-[(4,5-Диметил-1Н-бензимидазол-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Етил 3-[(4,5-диметил-1Н-бензимидазол-2-іл)метил]аміно-1Н-пірол-2-карбоксилат (0,043г, 0,14ммоль) розчиняли у CH_2Cl_2 (1,5мл) та бензоїл-лізотіоціанат (0,026г, 0,16ммоль) додавали. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у аміаку (7Н у метанолі) та гріли до 70°C протягом 2 годин у закритій посудині. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи білий твердий продукт, 0,008г (18%) заголовної сполуки як таутомерної суміші (1:1).

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 12,18 (2H, s), 11,98 (2H, s), 7,28 (2H, t, $J=2,4\text{Гц}$), 7,19 (1H, d, $J=8,0\text{Гц}$), 7,08 (1H, d, $J=8,0\text{Гц}$), 6,92 (2H, t, $J=8,0\text{Гц}$), 6,14 (2H, dd, $J=8,0, 2,8\text{Гц}$), 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 (IEP) m/z 326 (M+1).

Приклад 32

7-бромо-1-ізобутил-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

(а) 3-Аміно-4-бромо-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер

3-Аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер (0,92г, 0,6ммоль) розчиняли у HOAc (1мл) та додавали бромну воду (0,96г, 0,6ммоль). Суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі та отриманий білий осад збирали фільтруванням та промивали діетилетером. Заголовну сполуку (0,136г, 97%) отримували як білий твердий продукт та застосовували у наступному етапі без наступної очистки.

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 11,67 (1H, s), 7,05 (1H, s), 6,02 (2H, br s), 4,25 (2H, q, $J=7,2\text{Гц}$), 1,28 (3H, J=7,2Гц);

МС (IEP) m/z 233 (M+1).

(b) 4-Бромо-3-(ізобутиламіно)-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер

3-Аміно-4-бромо-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естер (0,136г, 0,58ммоль) та ізобутиральдегід (0,067г, 0,93ммоль) перемішували у $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:1, 3мл) при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали NaCNBH_3 (0,065г, 1,04ммоль) та HOAc (0,035г, 0,58ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, і тоді перемішували при 50°C протягом 16 годин. Додавали додатково ізобутиральдегід (1екв.) та NaCNBH_3 (0,5екв.) та суміш продовжували перемішувати при 50°C протягом ночі. Реакційну суміш нейтралізували розчином 2М NaOH та розчинники видаляли у вакуумі. Залишок перенесли в етилацетат та екстрагували водою. Органічний прошарок сушили (Na_2SO_4) та концентрува-

ли. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією (градієнт гептан/етилацетат, 0-30% етилацетат), отримуючи заголовну сполуку (0,040г, 24%) як білий твердий продукт.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 6,75 (1H, s), 4,32 (2H, q, $J=7,2\text{Гц}$), 3,28 (2H, d, $J=6,8\text{Гц}$), 1,85 (1H, m), 1,35 (3H, t, $J=7,2\text{Гц}$), 0,97 (3H, d, $J=6,8\text{Гц}$);

МС (IEP) m/z 289 (M+1).

(с) 7-Бромо-1-ізобутил-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Бензоїллізотіоціанат (0,034г, 0,2ммоль) додавали до розчину 4-бромо-3-(ізобутиламіно)-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,050г, 0,17ммоль) у CH_2Cl_2 та утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години перед концентруванням у вакуумі. Залишок розчиняли у аміаку (7М у метанолі, 1,5мл) та перемішували при 70°C протягом 4 годин. Додатково додавали аміак (7М у метанолі, 1мл) та суміш перемішували при 80°C протягом 5 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури та осаджений продукт фільтрували та промивали діетилетером. Після перекристалізації з метанолу заголовну сполуку (0,028г, 55%) отримували як білий твердий продукт.

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 12 57 (2H, br s), 7,58 (1H, s), 4,92 (1H, br s), 4,42 (1H, br s), 2,39 (1H, m), 0,94 (6H, d, $J=6,4\text{Гц}$);

МС (IEP) m/z 303 (M+1).

Приклад 33

1-(3-Хлорфеніл)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

(а) Етил 3-[(3-хлорфеніл)аміно]-1Н-пірол-2-карбоксилат

Суміш 3-аміно-1Н-пірол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,20г, 1,3ммоль), 3-бромхлорбензолу (0,30г, 1,6ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,048г, 0,052ммоль), рац-BINAP (0,048г, 0,078ммоль) та цезій карбонату (0,59г, 1,8ммоль) гріли при 100°C у закритій мікрохвильовій ампулі під атмосферою азоту протягом ночі. Додатково додавали $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,10г, 0,11ммоль) та R,S-BINAP (0,11г, 0,18ммоль) і реакцію продовжували перемішувати при 100°C протягом ночі. Додатково додавали 3-бромхлорбензол (0,15г), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,098г) та R,S-BINAP (0,098г) і реакційну суміш продовжували перемішувати при 100°C протягом більше 3 діб. Реакційну суміш виливали у етанол та утворений розчин фільтрували. Фільтрат випарювали у вакуумі та залишок очищали флеш-хроматографією на колонці (градієнт гептан/етилацетат; 0-30% етилацетату), отримуючи 0,052г (15%) заголовної сполуки.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 8,42 (1H, br s), 7,17 (1H, t, $J=8,0\text{Гц}$), 7,14 (1H, t, $J=2,0\text{Гц}$), 6,96-6,94 (1H, m), 6,87-6,84 (1H, m), 6,82 (1H, t, $J=3,0\text{Гц}$), 6,32 (1H, t, $J=3,0\text{Гц}$), 4,35 (2H, q, $J=7,2\text{Гц}$), 1,38 (3H, J=7,1Гц);

МС (IEP) m/z 263 (M-1).

(b) 1-(3-Хлорфеніл)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

Бензоїллізотіоціанат (0,035г, 0,22ммоль) у CH_2Cl_2 (0,5мл) додавали до етил 3-[(3-хлорфеніл)аміно]-1Н-пірол-2-карбоксилату (0,052г, 0,20ммоль) у CH_2Cl_2 (0,5мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додатково через 6 годин додавали бензоїллізотіоціанат

(0,035г+0,035г+0,035г) та реакцію продовжували перемішувати при 50°C протягом 3 діб. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок розчиняли у аміаку (7N у метанолі, 4мл). Реакційну суміш гріли при 50°C протягом 2 годин. Сирий продукт очищали препаративною хроматографією, отримуючи 0,009г (15%) заголовної сполуки як твердого матеріалу.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ млн $^{-1}$ 12,41 (2H, br s), 7,60-7,57 (3H, m), 7,41-7,37 (1H, m), 7,25 (1H, d, J=2,8Гц), 5,36 (1H, d, J=2,8Гц);

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6) δ млн $^{-1}$ 173,8, 152,8, 141,5, 137,9, 133,5, 131,3 129,0, 128,6, 127,7, 127,3, 113,3, 96,7;

МС (ІЕР) m/z 278 (M+1).

Скринінг

Способи визначення інгібувальної активності МПО розкрито у заявці на патент WO 02/090575. Фармакологічну активність сполук згідно з винаходом тестували далі у скринінгу, де сполуки тестовано поодиноці або у присутності доданого тирозину:

Аналітичний буфер: 20мМ натрій/калій фосфатний буфер, рН 6,5 з вмістом 10мМ таурину та 100мМ NaCl.

Проявлювальний реагент: 2мМ 3,3',5,5'-тетраметилбензидин (ТМВ), 200мкМ KI, 200мМ ацетатний буфер рН 5,4 з 20 % ДМФ.

До 10мкл розбавлених у аналітичному буфері сполук, додавали 40мкл МПО людини (кінцева

концентрація 2,5нМ) з або без 20мкМ тирозину (кінцева концентрація, якщо присутній, 8мкМ), та суміш інкубували протягом 10хвил. при зовнішній температурі. Тоді додавали 50мкл H_2O_2 (кінцева концентрація 100мкМ) або аналітичний буфер поодиноці, як контроль. Після інкубування протягом 10хвил. при зовнішній температурі реакцію зупинили додаванням 10мкл 0,2мг/мл каталази (кінцева концентрація 18мкг/мл). Реакційну суміш залишали протягом ще 5хвил. перед додаванням 100мкл проявлювального реагенту ТМВ. Тоді кількість утвореного окисненого 3,3',5,5'-тетраметилбензидину вимірювали приблизно через 5хвил., застосовуючи абсорбційну спектроскопію приблизно при 650нМ. Тоді стандартними способами визначали величини IK_{50} .

При тестуванні принаймні, у одній версії вищезгаданої перевірки, сполуки прикладів 1-32 дали величини IK_{50} менше 60мкМ, вказуючи на те, що вони показують очікувану корисну терапевтичну активність. Характерні результати показані у наступній Таблиці.

Сполука	Інгібування МПО (у присутності тирозину) IK_{50} мкМ
Приклад 2	0,26
Приклад 5	0,22