



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 118**

51 Int. Cl.:
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05751417 .6**
96 Fecha de presentación : **13.06.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1757610**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.02.2007**

54 Título: **Derivado de pirimidina condensado e inhibidor de xantina oxidasa.**

30 Prioridad: **14.06.2004 JP 2004-175798**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.10.2011

73 Titular/es: **NIPPON CHEMIPHAR Co., Ltd.**
2-2-3, Iwamoto-cho, Chiyoda-ku
Tokyo 101-0032, JP

72 Inventor/es: **Yoshida, Shinichi;**
Kobayashi, Kunio;
Mochiduki, Nobutaka;
Yamakawa, Tomio;
Kobayashi, Tadashi y
Shinohara, Yoriko

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 367 118 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivado de pirimidina condensado e inhibidor de xantina oxidasa

[CAMPO DE LA INVENCION]

La presente invención se refiere a un inhibidor de xantina oxidasa.

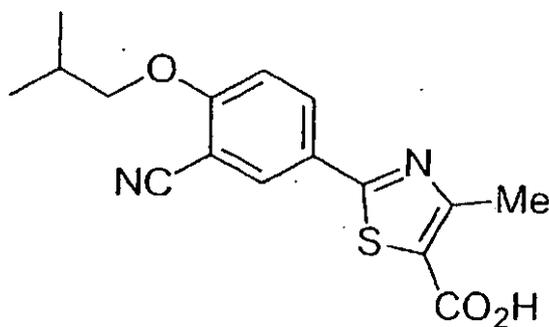
5 [ANTECEDENTES DE LA INVENCION]

La hiperuricemia provoca gota e insuficiencia renal y está considerada además como un factor que provoca enfermedad coronaria. Adicionalmente, se ha sugerido que la hiperuricemia está estrechamente relacionada con el desarrollo de enfermedades de las personas adultas, tales como hipertensión. Por tanto, el tratamiento de la hiperuricemia puede ser eficaz no sólo para tratar la gota sino también para prevenir diversas enfermedades relacionadas con la nutrición diaria y que se desarrollan con el avance de la edad.

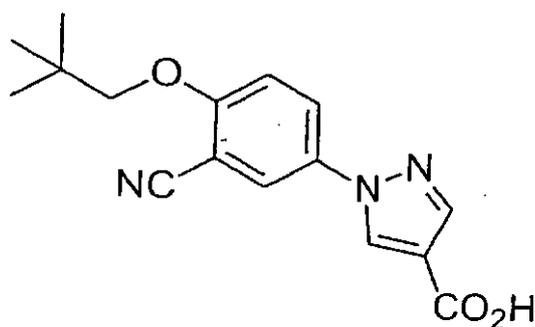
En la actualidad, la hiperuricemia se trata utilizando un inhibidor para inhibir la producción de ácido urémico, tal como alopurinol, y un acelerador para el uricotelismo, tal como benzbromalona. Sin embargo, es bien sabido que el alopurinol provoca efectos secundarios tales como lesión, hepatopatía, y problemas mielogenéticos. El alopurinol y su producto metabólico (oxipurinol) son excretados por el riñón. No obstante, si la excreción de ácido úrico disminuye, la excreción de estos compuestos disminuye también, y aumentan sus concentraciones en sangre. Por consiguiente, aumenta la probabilidad de provocar efectos secundarios.

Se ha comunicado que la benzbromalona también provoca hepatopatía. En consecuencia, se desea desarrollar nuevos agentes farmacéuticos a fin de que los especialistas puedan seleccionar productos farmacéuticos más apropiados.

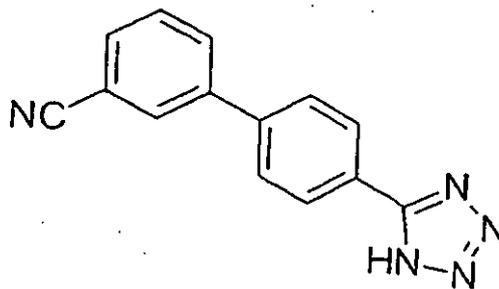
20 Recientemente, se han dado a conocer los inhibidores de xantina oxidasa mencionados más abajo que carecen de núcleo de purina, tales como TMX-67 (Teijin Corporation, Publicación 1 de Patente: WO 92/09279), Y-700 (Mitsubishi Wellpharma Corporation, Publicación 2 de Patente: WO 98/18765) y KT651 (Kotobuki Corporation, Publicación 3 de Patente: JP-A-12-1431):



TMX-67



Y-700



KT651

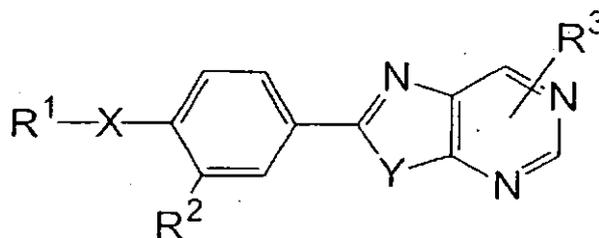
Los presentes inventores llevaron a cabo estudios sobre heteroanillos condensados bicíclicos que tienen una estructura que difiere de las estructuras mencionadas anteriormente, y presentaron una solicitud de patente (Publicación 4 de Patente: WO 03/042185, que corresponde al documento EP 1452528).

- 5 Los inventores llevaron a cabo adicionalmente estudios y descubrieron que los compuestos de la fórmula (I) mencionada más abajo, que son 4-hidroxi-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidina o 4-hidroxi-2-feniloxazolo[5,4-d]pirimidina, en las que su grupo fenilo tiene ciano en la posición 3 y fenoxi o similar en la posición 4, tienen un efecto inhibidor de xantina oxidasa. La presente invención se ha completado basándose en el descubrimiento.

[DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN]

- 10 La presente invención tiene como objeto proporcionar compuestos de la fórmula (I) mencionada más abajo que tienen un efecto inhibidor de xantina oxidasa (XOD).

La invención se basa en los compuestos de la siguiente fórmula (I) y sus sales:



en la que

- 15 R^1 representa un grupo arilo que tiene 6-10 átomos de carbono, o un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo y átomo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo alquilo sustituido con halógeno que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene 1-8 átomos de carbono que está sustituido con un grupo alcoxi que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo alcoxycarbonilo que tiene 2-8 átomos de carbono, formilo, carboxilo, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, un grupo arilo que tiene 6-10 átomos de carbono, y un grupo ariloxi que tiene 6-10 átomos de carbono;

R^2 representa ciano, nitro, formilo, carboxilo, carbamilo o un grupo alcoxycarbonilo que tiene 2-8 átomos de carbono;

- 25 R^3 representa hidroxilo, amino, carboxilo, mercapto, OR^4 o NHR^5 , en los que cada uno de R^4 y R^5 es un grupo alquilo que tiene 1-8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente seleccionado de grupos y átomos que consisten en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, un grupo arilo que tiene 6-10 átomos de carbono, y un grupo ariloxi que tiene 6-10 átomos de carbono;

X representa oxígeno, $-N(R^6)-$, o $-S(O)_n-$, en el que R^6 es hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1-8 átomos de carbono, o el grupo para R^1 , y n es un número entero de 0 a 2; y

- 30 Y representa oxígeno o azufre.

Adicionalmente, la invención se refiere a un inhibidor de xantina oxidasa que contiene un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo como componente activo.

Adicionalmente, la invención se refiere a un agente para tratar hiperuricemia que contiene un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo como componente activo.

[Realizaciones preferidas de la invención]

La invención se describe a continuación con más detalle.

5 Ejemplos de los grupos alquilo que tienen 1-8 átomos de carbono que son sustituyentes opcionalmente unibles del grupo arilo que tiene 6-10 átomos de carbono o grupo heteroarilo para R^4 , R^5 , R^6 y R^1 en la fórmula (I) incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, y pentilo.

Ejemplos de los grupos alquilo sustituidos con halógeno que tienen 1-8 átomos de carbono que son sustituyentes opcionalmente unibles para el grupo arilo que tiene 6-10 átomos de carbono o grupo heteroarilo para R^1 incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, y pentilo que tiene un sustituyente tal como 1-3 flúor, cloro, bromo, o similar.

10 Ejemplos de los grupos alcoxi que tienen 1-8 átomos de carbono que son sustituyentes opcionalmente unibles para el grupo arilo que tiene 6-10 átomos de carbono o grupo heteroarilo para R^1 incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, t-butiloxi, y pentiloxi.

15 Ejemplos de los grupos alcoxi que tienen 1-8 átomos de carbono y que tienen un sustituyente alcoxi que tiene 1-8 átomos de carbono que son sustituyentes opcionalmente unibles para el grupo arilo que tiene 6-10 átomos de carbono o grupo heteroarilo para R^1 incluyen metoximetoxi.

Ejemplos de los grupos alcoxycarbonilo que tienen 2-8 átomos de carbono para R^2 y grupos alcoxycarbonilo que tienen 2-8 átomos de carbono que son sustituyentes opcionalmente unibles y el grupo arilo que tiene 6-10 átomos de carbono o grupo heteroarilo para R^1 incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, y propiloxycarbonilo.

20 Ejemplos de los átomos de halógeno que son sustituyentes opcionalmente unibles para el grupo arilo que tiene 6-10 átomos de carbono o grupo heteroarilo para R^1 y también para el grupo alquilo que tiene 1-8 átomos de carbono para R^4 y R^5 incluyen flúor, cloro y bromo.

25 Ejemplos de los grupos arilo que tienen 6-10 átomos de carbono para R^1 , los grupos arilo que tienen 6-10 átomos de carbono que son sustituyentes opcionalmente unibles para el grupo arilo o heteroarilo para R^1 , y los grupos arilo que tienen 6-10 átomos de carbono que son sustituyentes opcionalmente unibles para el grupo alquilo que tiene 1-8 átomos de carbono para R^4 y R^5 incluyen fenilo y naftilo.

Ejemplos de los grupos ariloxi que tienen 6-10 átomos de carbono que son sustituyentes opcionalmente unibles para el grupo arilo o heteroarilo que tiene 6-10 átomos de carbono para R^1 y también para el grupo alquilo que tiene 1-8 átomos de carbono para R^4 y R^5 incluyen feniloxi y naftiloxi.

30 Ejemplos de grupo heteroarilo para R^1 incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, pirimidinilo, tiazolilo, piridilo, indolilo y quinolilo.

Se prefiere que n sea 0.

El compuesto de la fórmula (I) puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, una sal de un metal alcalino tal como sodio, potasio o litio.

Se describen a continuación compuestos preferidos según la invención.

35 (1) Los compuestos de la fórmula (I) y sales de los mismos, en los que R^1 representa un grupo fenilo, naftilo, furilo, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, pirimidinilo, tiazolilo, piridilo, indolilo o quinolilo que pueden tener un sustituyente seleccionado del grupo y átomo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo alquilo sustituido con halógeno que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo alcoxycarbonilo que tiene 2-8 átomos de carbono, formilo, carboxilo, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, un grupo arilo que tiene 6-10 átomos de carbono, y un grupo ariloxi que tiene 6-10 átomos de carbono.

40 (2) Los compuestos de la fórmula (I) y sales de los mismos, en los que R^1 representa un grupo fenilo que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo y átomo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo alquilo sustituido con halógeno que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo alcoxycarbonilo que tiene 2-8 átomos de carbono, formilo, carboxilo, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, un grupo arilo que tiene 6-10 átomos de carbono, y un grupo ariloxi que tiene 6-10 átomos de carbono.

45 (3) Los compuestos de la fórmula (I) y sales de los mismos, en los que R^1 representa un grupo fenilo que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo y átomo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo alquilo sustituido con halógeno que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo alcoxycarbonilo que tiene 2-8 átomos de carbono, formilo, carboxilo, halógeno, fenilo, y fenoxi.

(4) Los compuestos de la fórmula (I) y sales de los mismos, y los compuestos de (1) a (3) anteriores y sales de los mismos, en los que R^2 representa ciano o nitro.

(5) Los compuestos de la fórmula (I) y sales de los mismos, y los compuestos de (1) a (3) anteriores y sales de los mismos, en los que R^2 representa ciano.

(6) Los compuestos de la fórmula (I) y sales de los mismos, y los compuestos de (1) a (5) anteriores y sales de los mismos, en los que R^3 representa hidroxilo.

(7) Los compuestos de la fórmula (I) y sales de los mismos, y los compuestos de (1) a (6) anteriores y sales de los mismos, en los que R^3 está unido en la posición 4 del heteroanillo (bicíclico) condensado.

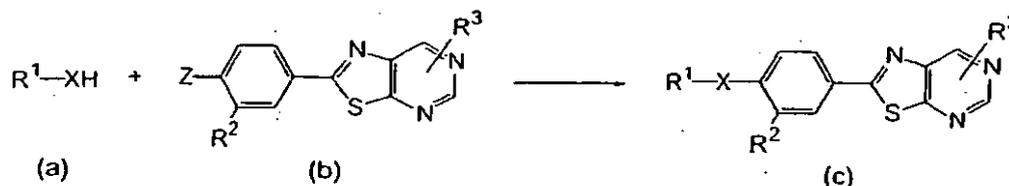
(8) Los compuestos de la fórmula (I) y sales de los mismos, y los compuestos de (1) a (7) anteriores y sales de los mismos, en los que X es oxígeno, NH, o azufre.

(9) Los compuestos de la fórmula (I) y sales de los mismos, y los compuestos de (1) a (7) anteriores y sales de los mismos, en los que X es oxígeno.

(10) Los compuestos de la fórmula (I) y sales de los mismos, y los compuestos de (1) a (9) anteriores y sales de los mismos, en los que Y es azufre.

Más abajo se ilustran los procedimientos para preparar un compuesto de la fórmula (I).

[Procedimiento de síntesis 1 – en el caso de $Y = S$]



[en la fórmula, Z es un átomo de halógeno tal como cloro, y cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y X tienen el mismo significado como antes].

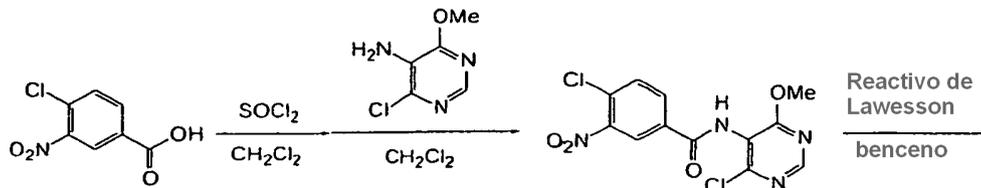
El compuesto de la invención representado por la fórmula (c) se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (a) y una 2-feniltiazolo[5,5-d]pirimidina en un disolvente tal como DMSO a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta 60°C en presencia de una base, tal como hidruro de sodio.

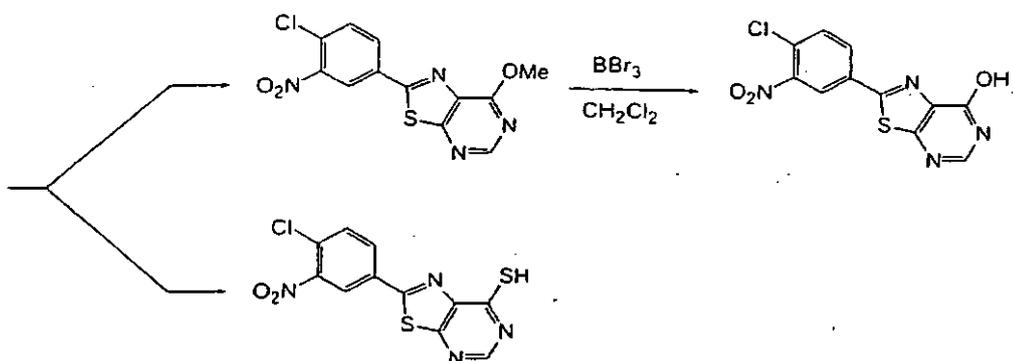
En el caso de $X = S$, la reacción se puede llevar a cabo poniendo a reflujo con calentamiento en un disolvente, tal como etanol, en presencia de una base, tal como carbonato de potasio.

En el caso de $X = NH$, la reacción se puede llevar a cabo poniendo a reflujo con calentamiento en presencia de una base, tal como óxido de cobre o carbonato de potasio.

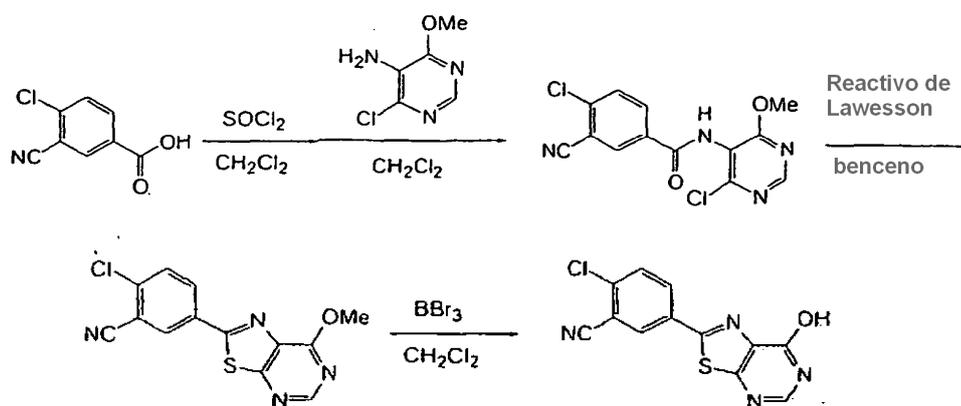
El compuesto de partida, es decir, un derivado de 2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidina representado por la fórmula (b), se puede obtener, por ejemplo, mediante el siguiente procedimiento.

Procedimiento de síntesis (1) para el compuesto de partida



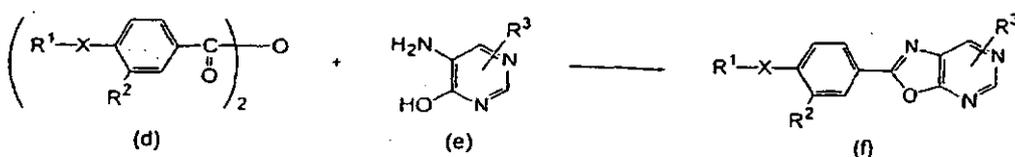


Procedimiento de síntesis (2) para el compuesto de partida



5 (Procedimiento de síntesis 2)

En el caso de Y = O

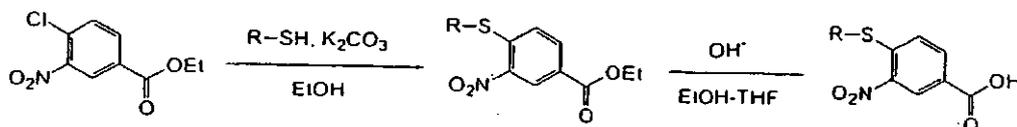


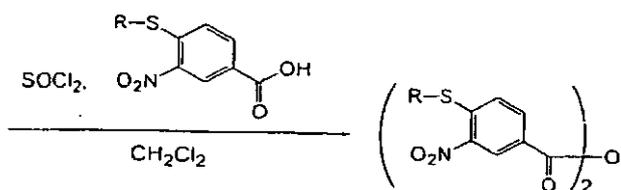
en las que cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y X es el mismo que anteriormente.

10 El compuesto de la invención representado por la fórmula (f) se puede obtener calentando un anhídrido benzoico de la fórmula (d) y un derivado de 5-amino-4-hidroxipirimidina de la fórmula (e).

El compuesto de partida, es decir, anhídrido del ácido benzoico de la fórmula (d), se puede obtener, por ejemplo, mediante el siguiente procedimiento.

Síntesis (3) del compuesto de partida

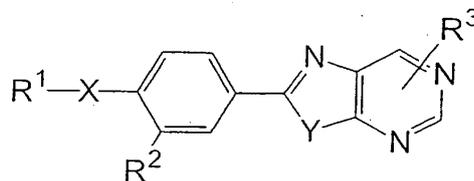




La sal del compuesto de la fórmula (I) en la que R³ es OK se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de la invención, en el que R³ es hidroxilo, con hidróxido de potasio en un disolvente tal como cloroformo o metanol.

5 Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante el procedimiento de síntesis 1, 2 mencionado anteriormente, los ejemplos de trabajo descritos en lo sucesivo aquí, los procedimientos de la Publicación 1 de Patente, etc., y los procedimientos conocidos.

Los ejemplos de los compuestos de la invención preparados mediante estos procedimientos se exponen en la Tabla 1 a 10:



10 Cada uno de R¹, R², R³, X e Y se describen en las Tablas 1-10.

Tabla 1

R ¹	R ²	R ³		X	Y
		4-	6-		
	NO ₂	SH	H	S	S
	CN	SH	H	S	S
	NO ₂	OK	H	S	S
	NO ₂	OH	H	S	S
	NO ₂	OH	H	S	S
	CN	OH	H	S	S
	NO ₂	OH	H	O	S
	NO ₂	H	OH	O	S
	NO ₂	OH	H	O	O
	NO ₂	OH	H	NH	S

Tabla 2

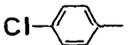
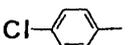
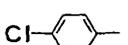
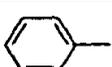
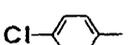
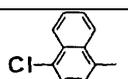
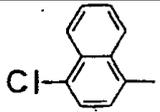
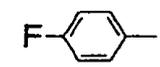
R ¹	R ²	R ³		X	Y
		4-	6-		
	CHO	OH	H	O	S
	NO ₂	OH	H	S	O
	CN	OH	H	S	O
	NO ₂	OH	H	O	S
	CN	OH	H	O	S
	NO ₂	H	OH	O	S
	NO ₂	OH	H	O	O
	CO ₂ H	OH	H	O	S
	CN	OH	H	S	S
	NO ₂	OH	H	O	S

Tabla 3

R ¹	R ²	R ³		X	Y
		4-	6-		
	CN	OH	H	O	S
	NO ₂	OH	H	O	S
	CN	OH	H	O	S

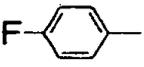
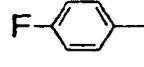
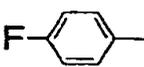
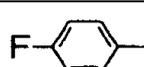
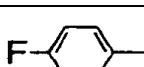
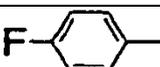
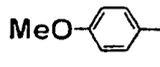
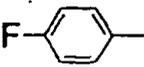
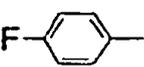
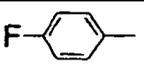
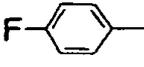
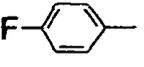
	NO ₂	H	OH	O	S
	NO ₂	OH	H	O	O
	NO ₂	OH	H	S	O
	NO ₂	OH	H	S	S
	NO ₂	OH	H	NH	S
	CONH ₂	OH	H	O	S
	NO ₂	OH	H	O	S

Tabla 4

R ¹	R ²	R ³		X	Y
		4-	6-		
	NO ₂	OH	H	O	S
	CN	OH	H	O	S
	NO ₂	H	OH	O	S
	NO ₂	OH	H	O	O
	NO ₂	OH	H	S	O
	NO ₂	OH	H	S	S
	NO ₂	OH	H	NH	S

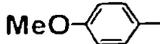
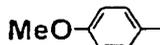
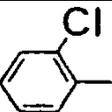
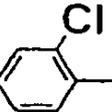
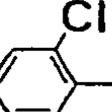
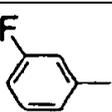
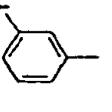
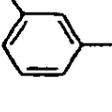
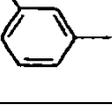
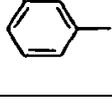
	CONH ₂	OH	H	O	S
	NO ₂	OH	H	O	S
	CN	OH	H	O	S

Tabla 5

R ¹	R ²	R ³		X	Y
		4 -	6 -		
	NO ₂	OH	H	S	S
	NO ₂	OH	H	NH	S
	CO ₂ E t	OH	H	O	S
	NO ₂	OH	H	O	S
	CN	OH	H	O	S
	NO ₂	H	OH	O	S
	NO ₂	OH	H	O	O
	NO ₂	OH	H	S	O

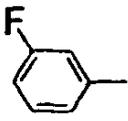
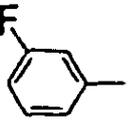
	NO ₂	OH	H	S	S
	NO ₂	OH	H	NH	S

Tabla 6

R ¹	R ²	R ³		X	Y
		4-	6-		
	NO ₂	NH ₂	H	O	S
	NO ₂	OH	H	O	S
	CN	OH	H	O	S
	NO ₂	H	OH	O	S
	NO	OH	H	O	O
	NO ₂	OH	H	S	O
	NO ₂	OH	H	S	S
	NO ₂	OH	H	NH	S
	NO ₂	CO ₂ H	H	O	S
	CN	OH	H	O	S

Tabla 7

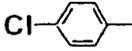
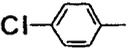
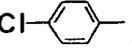
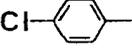
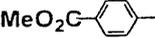
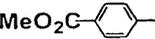
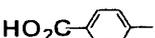
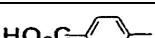
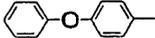
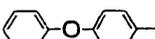
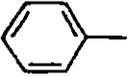
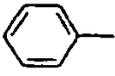
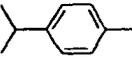
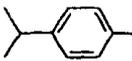
R ¹	R ²	R ³		X	Y
		4-	6-		
	CN	H	OH	O	S
	CN	OH	H	O	O
	CN	OH	H	NH	S
	CN	NHMe	H	O	S
	NO ₂	OH	H	O	S
	CN	OH	H	O	S
	NO ₂	OH	H	O	S
	CN	OH	H	O	S
	NO ₂	OH	H	O	S
	CN	OH	H	O	S

Tabla 8

R ¹	R ²	R ³		X	Y
		4-	6-		
	NO ₂	OH	H	NH	S
	CN	OH	H	NH	S
	NO ₂	OH	H	O	S
	CN	OH	H	O	S

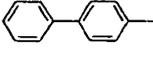
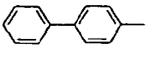
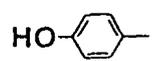
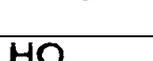
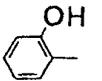
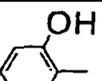
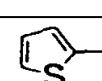
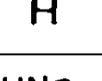
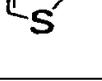
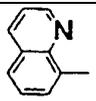
	NO ₂	OH	H	O	S
	CN	OH	H	O	S
	NO ₂	OH	H	O	S
	CN	OH	H	O	S
	NO ₂	OH	H	O	S
	CN	OH	H	O	S

Tabla 9

R ¹	R ²	R ³		X	Y
		4-	6-		
	NO ₂	OH	H	O	S
	CN	OH	H	O	S
	NO ₂	OH	H	O	S
	NO ₂	OH	H	O	S
	NO ₂	OH	H	O	S
	NO ₂	OH	H	O	S
	NO ₂	OH	H	O	S
	NO ₂	OH	H	O	S

	NO ₂	OH	H	O	S
	NO ₂	OH	H	O	S

Tabla 10

R ¹	R ²	R ³		X	Y
		4-	6-		
	NO ₂	OH	H	O	S
	NO ₂	OH	H	O	S

A continuación se describen las acciones farmacológicas del compuesto de la invención.

- 5 La acción inhibitoria de la xantina oxidasa (ensayo *in vitro*) del compuesto de la invención se confirmó midiendo la inhibición de la oxidación de la xantina por la xantina oxidasa, como se describe en el Ejemplo 50. Como resulta claro por las Tablas 11 y 12, los compuestos de la invención muestran una acción inhibitoria excelente de la xantina oxidasa.

- 10 La acción inhibitoria de la xantina oxidasa se confirmó ulteriormente en ensayos *in vivo* midiendo la concentración de ácido úrico en un plasma obtenido de un ratón al cual se había administrado por vía oral el compuesto de la invención. Véanse el Ejemplo 14, y las Tablas 11 y 12.

De acuerdo con ello, se espera que los compuestos de la invención que tienen la fórmula (I) puedan ser empleados para prevenir o tratar la hiperuricemia y la gota.

- 15 El compuesto de la invención se puede administrar a los seres humanos por métodos de administración apropiados, tales como administración oral y administración parenteral.

- 20 Los compuestos de la invención se pueden preparar en forma de preparaciones farmacéuticas conocidas, tales como peletes, gránulos, polvos, cápsulas, suspensiones, inyecciones, y supositorios. Para las preparaciones, se emplean excipientes utilizados convencionalmente, desintegradores, aglomerantes, lubricantes, colorantes, diluyentes, o similares. El excipiente puede ser lactosa, D-manitol, celulosa cristalina, o glucosa. El desintegrador puede ser almidón o carboximetilcelulosa cálcica (CMC-Ca). El lubricante puede ser estearato de magnesio o talco. El aglomerante puede ser hidroxipropilcelulosa (HPC), gelatina, o polivinilpirrolidona (PVP).

La dosis del compuesto de la invención para un adulto es por regla general aproximadamente 0,1 a 100 mg/día cuando se administra en forma de una inyección, y aproximadamente 1 a 2.000 mg/día cuando se administra por vía oral. La dosis se puede ajustar dependiendo de la edad y las condiciones clínicas.

- 25 La presente invención se describe adicionalmente a continuación mediante los siguientes ejemplos no limitantes y ejemplos de referencia.

[Ejemplos]

[Ejemplo 1 de referencia] 4-cloro-N-(4-cloro-6-metoxi-5-pirimidinil)-3-nitrobenzamida

- 30 Se suspendió ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico (30,2 g, 150 mmoles) en acetato de etilo (150 ml), y se añadió cloruro de tionilo (22 ml, 300 mmoles) a la suspensión resultante. Después, la suspensión se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se concentró utilizando dos porciones de benceno seco y dos porciones de diclorometano. El cloruro de ácido resultante se disolvió en diclorometano (20 ml), y la disolución resultante se añadió a una disolución de 5-amino-4-cloro-6-metoxipirimidina (16,0 g, 100 mmoles) en diclorometano (100 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. Después, la mezcla caliente se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con
- 35

cuatro porciones de diclorometano (20 ml), para obtener 34,3 g (100% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,07 (3H, s), 7,35 (1H, s), 7,74 (1H, d, J=8Hz), 8,08 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 8,42 (1H, d, J=2Hz), 8,55 (1H, s).

[Ejemplo 2 de referencia] 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-metoxitiazolo[5,4-d]pirimidina

- 5 Se colocaron en THF (4,5 l) la 4-cloro-N-(4-cloro-6-metoxi-5-pirimidinil)-3-nitrobenzamida mencionada anteriormente (150,6 g, 439 mmoles) y reactivo de Lawesson (133,4 g, 130 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas, y después se colocó a presión reducida para separar el disolvente mediante destilación. Al residuo se añadió acetato de etilo (1,3 l), y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. A la mezcla se añadió después hexano (1,3 l), y la mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó sucesivamente con un disolvente mixto (700 ml) de acetato de etilo/hexano (1/2) y hexano (500 ml), y después se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo). El producto cristalino obtenido se suspendió en un disolvente mixto (500 ml) de acetato de etilo/hexano (1/4). La suspensión se calentó a reflujo durante 30 minutos, y se enfrió hasta la temperatura ambiente. El producto cristalino se recogió mediante filtración, se lavó con un disolvente mixto (50 ml) de acetato de etilo/hexano (1/4), y se secó a presión reducida a temperatura ambiente, para obtener 33,3 g (24% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo pálido.

p.f.: 235 – 238°C (descomp.)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4,28 (3H, s), 7,71 (1H, d, J=9Hz), 8,22 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,61 (1H, d, J=2Hz), 8,72 (1H, s).

- 20 [Ejemplo 3 de referencia] 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

- La 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-metoxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (33,3 g, 103 mmoles) se suspendió en diclorometano (3 l), y a la suspensión se añadió gota a gota una disolución de tribromuro de boro (39 ml, 413 mmoles) en diclorometano (330 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 46 horas, y después a una temperatura de 37-38°C durante 13 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron sucesivamente hielo (600 g) y una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada hasta que la mezcla alcanzó pH 3-4. La mezcla se agitó después durante 30 minutos. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó sucesivamente con agua (500 ml), diclorometano (500 ml), agua (500 ml), diclorometano (500 ml), y acetona (200 ml), y se secó en aire. El producto cristalino se suspendió en acetato de etilo (160 ml), y la suspensión se calentó a reflujo durante 30 minutos, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con acetato de etilo (80 ml), y se secó a presión reducida a 50°C para obtener 24,9 g (78% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo pálido.

p.f.: 325 - 327°C (descomp.)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,96 (1H, d, J=8Hz), 8,2-8,4 (2H, m), 8,65 (1H, d, J=2Hz), 12,95 (1H, s).

[Ejemplo 4 de referencia] 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-mercaptotiazolo[5,4-d]pirimidina

- 35 La 4-cloro-N-(4-cloro-6-metoxi-5-pirimidinil)-3-nitrobenzamida (100 mg, 0,29 mmoles) y el reactivo de Lawesson (80 mg, 0,20 mmoles) se colocaron en tolueno (2 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas, y se colocó a presión reducida para separar el disolvente mediante destilación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano), para obtener 10,2 mg (11% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.
- 40 RMN ¹H (CD₃OD/CDCl₃ (1/20), 400 MHz) δ: 7,71 (1H, d, J=8Hz), 8,05 (1H, s), 8,28 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 8,32 (1H, s), 8,58 (1H, d, J=2Hz).

[Ejemplo 1] 2-[4-(4-clorofeniltio)-3-nitrofenil]-4-mercaptotiazolo[5,4-d]pirimidina

- Se añadieron a etanol (2 ml) la 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-mercaptotiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (10,2 mg, 0,031 mmoles), carbonato potásico (6,1 mg, 0,044 mmoles) y 4-clorotiofenol (47 mg, 0,032 mmoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas, y después se colocó a presión reducida para separar el disolvente mediante destilación. Al residuo se añadieron agua (0,5 ml) y después ácido clorhídrico acuoso 1M hasta que la mezcla acuosa alcanzó pH 2. La mezcla resultante se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se colocó a presión reducida para separar el disolvente mediante destilación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano), para obtener 8,9 mg (66% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

RMN ¹H (CD₃OD/CDCl₃=1/20, 400 MHz) δ: 7,07 (1H, d, J=9Hz), 7,6-7,8 (4H, m), 8,17 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,32 (1H, s), 8,81 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 14,31 (1H, s).

FAB-MS (m/e): 433 (M+1).

[Ejemplo 2] 2-[4-(4-clorofeniltio)-3-nitrofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

Se mezclaron la 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (123 mg, 0,40 mmoles), carbonato potásico (77 mg, 0,56 mmoles), 4-clorotiofenol (64 mg, 0,44 mmoles), y etanol (22 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se añadió después ácido clorhídrico 2M (1 ml) con agitación con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó sucesivamente con dos porciones de etanol y tres porciones de agua, para obtener 32 mg (79% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,06 (1H, d, J=8Hz), 7,66 (2H, d, J=7Hz), 7,71 (2H, d, J=7Hz), 8,16 (1H, d, J=8Hz), 8,26 (1H, s), 8,77 (1H, s), 12,95 (1H, s).

FAB-MS (m/e): 417 (M+1).

[Ejemplo 3] sal potásica de la 2-[4-(4-clorofeniltio)-3-nitrofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

La 2-[4-(4-clorofeniltio)-3-nitrofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (42 mg, 0,10 mmoles) se disolvió en una mezcla de cloroformo (21 ml) y metanol (7 ml). Tras añadir una disolución de hidróxido potásico al 86% (7 mg, 0,11 mmoles) en metanol (3,5 ml), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó sucesivamente con metanol y cloroformo, para obtener 24 mg (53% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,03 (1H, d, J=8Hz), 7,64 (2H, d, J=9Hz), 7,70 (2H, d, J=9Hz), 7,96 (1H, s), 8,05 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 8,69 (1H, d, J=2Hz).

[Ejemplo 4] 4-hidroxi-2-(3-nitro-4-feniltiofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina

Se añadieron a etanol (2 ml) la 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (15 mg, 0,049 mmoles), carbonato potásico (10 mg, 0,072 mmoles), y una disolución de tiofenol al 1% en etanol (0,7 ml, 0,064 mmoles), y la mezcla se calentó toda la noche a reflujo. Tras añadir carbonato potásico (10 mg, 0,072 mmoles) y una disolución de tiofenol al 1% en etanol (0,7 ml, 0,064 mmoles), la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas, y se enfrió hasta la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron agua (3,4 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1M hasta que la mezcla alcanzó pH 6-7. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó sucesivamente con una mezcla (1 ml) de etanol y agua (1/1) y agua (0,5 ml), y se secó a temperatura ambiente a presión reducida, para obtener 12,8 g (68% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,01 (1H, d, J=9Hz), 7,5-7,6 (3H, m), 7,6-7,8 (2H, m), 8,15 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,26 (1H, s), 8,78 (1H, d, J=2Hz), 12,94 (1H, s).

FAB-MS (m/e): 383 (M+1).

[Ejemplo 5] 2-[4-(4-clorofenoxi)-3-nitrofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

A una disolución de 4-clorofenol (1,80 g, 14,0 mmoles) en DMSO (36 ml) se añadió hidruro de sodio al 60% (1,17 g, 29,3 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras añadir la 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (3,60 g, 11,7 mmoles), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla se añadió agua con hielo (36 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1M hasta que la mezcla alcanzó pH 4. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, y se lavó con agua (50 ml x 2). El producto cristalino obtenido se suspendió en una mezcla (30 ml) de etanol y agua (1/1), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto cristalino precipitado se recogió, se lavó sucesivamente con una mezcla (20 ml) de etanol y agua (1/1) y agua (50 ml), y se secó a temperatura ambiente a presión reducida. El producto seco se purificó después repetidamente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo). El producto cristalino obtenido se suspendió en etanol (140 ml), y la suspensión se calentó a reflujo durante 10 minutos y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. El producto cristalino se recogió mediante filtración, se lavó con etanol (20 ml), y se secó a temperatura ambiente a presión reducida, para obtener 2,65 g (57% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

p.f.: 304 - 306°C (descomp.)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,22-7,27 (2H, m), 7,29 (1H, d, J=9Hz), 7,5-7,6 (2H, m), 8,2-8,3 (2H, m), 8,64 (1H, d, J=2Hz), 12,94 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹: 3066, 2924, 2345, 1695, 1616, 1570, 1537, 1481, 1456, 1419, 1352, 1304, 1265, 1248, 1223, 1196, 1159, 1151, 1128, 1084, 1014, 978, 850.

FAB-MS (m/e): 401 (M+1).

[Ejemplo 5 de referencia] 4-(4-clorofeniltio)-3-nitrobenzoato de etilo

Se suspendieron 4-cloro-3-nitrobenzoato de etilo (1,10 g, 4,79 mmoles), 4-clorotiofenol (0,72 g, 4,98 mmoles) y carbonato potásico (0,95 g, 6,78 mmoles) en etanol (15 ml), y la suspensión se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se colocó después a presión reducida para separar el disolvente mediante destilación. Tras añadir agua (100 ml), la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo (100 ml x 2), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El extracto seco se colocó a presión reducida para separar el disolvente mediante destilación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano), para obtener 767 mg (47% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,40 (3H, t, J=7Hz), 4,40 (2H, q, J=7Hz), 6,90 (1H, d, J=9Hz), 7,4-7,6 (4H, m), 7,97 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,86 (1H, d, J=2Hz).

[Ejemplo 6 de referencia] ácido 4-(4-clorofeniltio)-3-nitrobenzoico

El 4-(4-clorofeniltio)-3-nitrobenzoato de etilo mencionado anteriormente (760 mg, 2,25 mmoles) se disolvió en una mezcla de etanol (5 ml) y THF (10 ml). Tras añadir hidróxido de sodio acuoso 2M (2,25 ml, 4,50 mmoles), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y se colocó a presión reducida para separar el disolvente mediante destilación. Al residuo se añadieron agua (20 ml) y ácido clorhídrico acuoso 2M hasta que la mezcla alcanzó pH 2. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó sucesivamente con agua (5 ml x 3), una mezcla (5 ml) de etanol y agua (1/4) y hexano (5 ml x 2), y se secó a 40°C a presión reducida, para obtener 703 mg (100% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6,85 (1H, d, J=9Hz), 7,4-7,6 (4H, m), 7,96 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,82 (1H, d, J=2Hz).

[Ejemplo 7 de referencia] anhídrido 4-(4-clorofeniltio)-3-nitrobenzoico

El ácido 4-(4-clorofeniltio)-3-nitrobenzoico mencionado anteriormente (260 mg, 0,84 mmoles) se suspendió en cloruro de tionilo (2 ml). Tras añadir DMF (una gota), la suspensión se calentó a reflujo durante 1,5 horas, y se colocó a presión reducida para separar el disolvente mediante destilación. El residuo se añadió a benceno seco, y la mezcla se colocó a presión reducida para separar mediante destilación el benceno seco del cloruro de tionilo que queda. El residuo se disolvió en THF seco (7 ml). A la disolución se añadieron con enfriamiento con hielo ácido 4-(4-clorofeniltio)-3-nitrobenzoico (260 mg, 0,84 mmoles) y trietilamina (0,5 ml, 3,59 mmoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se colocó a presión reducida para separar el disolvente mediante destilación. El residuo se disolvió en cloroformo (50 ml). La disolución se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,5 M (10 ml), hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se colocó a presión reducida para separar el disolvente mediante destilación, para obtener 417 mg (83%) del compuesto del título como un producto cristalino marrón.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6,99 (2H, d, J=9Hz), 7,4-7,6 (8H, m), 8,02 (2H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,92 (2H, d, J=2Hz).

[Ejemplo 6] 2-[4-(4-clorofeniltio)-3-nitrofenil]-4-hidroxioxazolo[5,4-d]pirimidina

El anhídrido 4-(4-clorofeniltio)-3-nitrobenzoico mencionado anteriormente (300 mg, 0,50 mmoles) e hidrocloreto de 5-amino-4,6-dihidropirimidina (50 mg, 0,31 mmoles) se calentaron con agitación a 150°C durante una hora, y después se enfriaron hasta la temperatura ambiente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo). Después, el producto bruto obtenido se agitó en cloroformo (10 ml) durante 30 minutos. El producto cristalino resultante se recogió mediante filtración y se lavó con cloroformo, para obtener 21 mg (13% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

p.f.: >250°C

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,10 (1H, d, J=9Hz), 7,67 (2H, d, J=8Hz), 7,71 (2H, d, J=8Hz), 8,22 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,30 (1H, s), 8,79 (1H, d, J=2Hz), 13,04 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹: 3429, 3076, 1720, 1612, 1549, 1522, 1475, 1458, 1338, 1298, 1240, 1207, 1093, 1066, 1014, 906, 876, 825, 781, 748, 729.

FAB-MS (m/e): 401 (M+1) .

[Ejemplo 7] 4-hidroxi-2-(3-nitro-4-fenoxifenil)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Se añadió fenol (847 mg, 9,00 mmoles) con enfriamiento con agua a una suspensión de hidruro de sodio al 60% (360 mg, 9,00 mmoles) en DMSO (12 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, y después a 50°C durante una hora. Tras añadir la 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (926 mg, 3,00 mmoles), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A la mezcla de reacción se añadieron con agitación y enfriamiento con agua ácido clorhídrico 2 M (6 ml) y agua (18 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con varias porciones de agua, se

secó toda la noche al aire, y se lavó sucesivamente de nuevo con tres porciones de éter (3 ml), tres porciones de cloroformo (6 ml) y dos porciones de etanol (9 ml), para obtener 880 mg (80% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

p.f.: 278 - 281°C (descomp.)

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,2-7,6 (6H, m), 8,25 (1H, s), 8,26 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 8,63 (1H, d, J=2Hz), 12,93 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹: 3070, 1697, 1616, 1589, 1570, 1537, 1489, 1456, 1350, 1304, 1265, 1246, 1221, 1192, 1161, 760.

FAB-MS (m/e): 367 (M+1).

[Ejemplo 8] Sal potásica de la 2-(3-nitro-4-fenoxifenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

10 La 2-(3-nitro-4-fenoxifenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (250 mg, 0,68 mmoles) se suspendió en etanol (10 ml). Tras añadir disolución etanólica (1,36 ml, 0,68 moles) que contiene 0,5 moles/l de hidróxido potásico, la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol, y se secó a temperatura ambiente a presión reducida, para obtener 227 mg (82% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

p.f.: >260°C (descomp.)

15 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,2-7,3 (4H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,95 (1H, s), 8,15 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,52 (1H, d, J=2Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 3421, 1618, 1577, 1573, 1481, 1338, 1294, 1261, 1192, 1163, 1081, 1022, 985, 898, 843, 804, 750, 690.

FAB-MS (m/e): 405 (M+1)

20 [Ejemplo 8 de referencia] ácido 4-cloro-3-cianobenzoico

A una mezcla agitada de ácido sulfúrico conc. (60 ml) y agua (95 ml) que contiene ácido 3-amino-4-clorobenzoico (10,0 g, 57,1 mmoles) se añadió nitrito de sodio (10,0 g, 145 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas, y se añadió a una mezcla agitada que comprende una mezcla de agua (250 ml) y benceno (175 ml) que contiene cianuro de cobre (7,1 g, 79,3 mmoles), cianuro de potasio (21,7 g, 333 mmoles), carbonato potásico (285 g, 2,06 mmoles) a una temperatura no mayor que 15°C. La mezcla resultante se calentó con agitación a 80°C durante una hora, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se agitó con enfriamiento con hielo, y se filtró usando Celite para recoger los materiales insolubles. Los insolubles se lavaron con benceno (100 ml) y éter (100 ml). La porción acuosa se extrajo, y se llevó hasta pH 2 mediante adición de ácido clorhídrico conc. con agitación y enfriamiento con hielo. La porción acuosa se sometió a extracción con éter (200 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se colocó a presión reducida para separar el disolvente mediante destilación. El residuo se purificó repetidamente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano), para obtener 2,0 g (19% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo pálido.

30 RMN ¹H (CDCl₃/CD₃OD=20/1, 400 MHz) δ: 7,61 (1H, d, J=9Hz), 8,20 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,36 (1H, d, J=2Hz).

[Ejemplo 9 de referencia] 4-cloro-N-(4-cloro-6-metoxi-5-pirimidinil)-3-cianobenzamida

35 Se añadió cloruro de tionilo (0,58 ml, 7,95 mmoles) a una suspensión del ácido 4-cloro-3-cianobenzoico mencionado anteriormente (1,20 g, 6,61 mmoles) en benceno seco (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas, y después se colocó a presión reducida para separar el disolvente mediante destilación. Al residuo se le añadió diclorometano seco (5 ml), y la mezcla se colocó a presión reducida para separar por destilación el benceno seco y el cloruro de tionilo que queda. El residuo se disolvió en diclorometano seco (45 ml). La disolución resultante se añadió gota a gota con enfriamiento con hielo a una disolución de 5-amino-4-cloro-6-metoxipirimidina (2,11 g, 13,2 mmoles) en diclorometano seco (45 ml) durante 5 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 115 horas. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con diclorometano (5 ml x 2), y se colocó a presión reducida para separar el disolvente mediante destilación. El residuo se purificó repetidamente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo), para obtener 1,61 g (75% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino marrón pálido.

40 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4,07 (3H, s), 7,40 (1H, s), 7,69 (1H, d, J=9Hz), 8,09 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,23 (1H, d, J=2Hz), 8,54 (1H, s).

[Ejemplo 10 de referencia] 2-(4-cloro-3-cianofenil)-4-metoxitiazolo[5,4-d]pirimidina

50 Se suspendieron en benceno seco (40 ml), en una atmósfera de nitrógeno, la 4-cloro-N-(4-cloro-6-metoxi-5-pirimidinil)-3-cianobenzamida mencionada anteriormente (1,10 g, 3,40 mmoles) y reactivo de Lawesson (1,03 g, 2,55 mmoles), y la suspensión se calentó a reflujo durante 16 horas. Después, la suspensión se colocó a presión

reducida para separar el disolvente mediante destilación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 403 mg (39% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino blanco.

5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4,28 (3H, s), 7,67 (1H, d, J=9Hz), 8,22 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,44 (1H, d, J=2Hz), 8,72 (1H, s).

[Ejemplo 11 de referencia] 2-(4-cloro-3-cianofenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

10 Se suspendió en diclorometano seco (15 ml), en una atmósfera de nitrógeno, la 2-(4-cloro-3-cianofenil)-4-metoxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (164 mg, 0,54 mmoles). Tras añadir una disolución de tribromuro de boro (0,3 ml, 3,17 mmoles) en diclorometano seco (15 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras añadir una disolución de tribromuro de boro (0,05 ml, 0,53 mmoles) en diclorometano seco (2,5 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla se le añadió adicionalmente una disolución de tribromuro de boro (0,1 ml, 1,06 mmoles) en diclorometano seco (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 96 horas, y se colocó a presión reducida para separar el disolvente mediante destilación. Al residuo se le añadió agua con hielo (20 ml). El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, y se lavó con agua (5 ml x 3). El producto cristalino bruto así obtenido se suspendió en etanol (20 ml). La suspensión se colocó después a presión reducida para separar el disolvente mediante destilación. Al residuo se le añadió cloroformo (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con cloroformo (5 ml x 3), para obtener 149 mg (96% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino marrón pálido.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,94 (1H, d, J=8Hz), 8,27 (1H, d, J=4Hz), 8,35 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 8,57 (1H, d, J=2Hz), 12,94 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹: 3427, 3028, 2933, 2233, 1714, 1676, 1601, 1585, 1570, 1491, 1489, 1466, 1392, 1356, 1286, 1252, 1174, 1138, 1059, 1024, 978, 903, 893, 856, 806.

[Ejemplo 9] 2-[4-(4-clorofeniltio)-3-cianofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

25 Se suspendieron en etanol seco (15 ml), en una atmósfera de nitrógeno, la 2-(4-cloro-3-cianofenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (60 mg, 0,21 mmoles), 4-clorotiofenol (34 mg, 0,24 mmoles) y carbonato potásico (41 mg, 0,30 mmoles), y la suspensión se calentó a reflujo durante 5 horas. A la suspensión se añadió adicionalmente 4-clorotiofenol (34 mg, 0,24 mmoles), carbonato potásico (41 mg, 0,03 mmoles) y etanol seco (15 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. A la mezcla se añadió además 4-clorotiofenol (34 mg, 0,24 mmoles) y carbonato potásico (41 mg, 0,30 mmoles). La mezcla se calentó entonces a reflujo durante 3 horas, y se enfrió hasta la temperatura ambiente. A la mezcla enfriada se añadió, con enfriamiento con hielo, ácido clorhídrico acuoso 1M hasta que la mezcla alcanzó pH 3. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol (5 ml x 2) y agua (5 ml x 3), y se secó a 50°C a presión reducida, para obtener 60 mg (75% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino marrón pálido.

35 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,31 (1H, d, J=9Hz), 7,59 (4H, s), 8,21 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,25 (1H, s), 8,48 (1H, d, J=2Hz), 12,92 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹: 3433, 1680, 1597, 1572, 1477, 1462, 1383, 1356, 1248, 1178, 1092, 1059, 1012, 974, 912, 891, 820, 746, 708.

40 FAB-MS (m/e): 397 (M+1)

[Ejemplo 10] sal potásica de la 2-[4-(4-clorofeniltio)-3-cianofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

45 Se suspendió en etanol (6 ml) la 2-[4-(4-clorofeniltio)-3-cianofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina (120 mg, 0,30 mmoles) mencionada anteriormente. Tras añadir 0,5 moles/l de hidróxido potásico en etanol (0,7 ml), la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol (5 ml), y se secó a 50°C a presión reducida, para obtener 126 mg (97% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

p.f.: 290 - 295°C (descomp.)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,36 (1H, d, J=8Hz), 7,5-7,6 (4H, m), 7,96 (1H, s), 8,13 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 8,35 (1H, d, J=2Hz).

50 IR (KBr) cm⁻¹: 3421, 3394, 2225, 1576, 1468, 1396, 1389, 1329, 1298, 1211, 1136, 1093, 1065, 1011, 984.

FAB-MS (m/e): 435 (M+1)

[Ejemplo 11] 2-[4-(4-cloro-1-naftoxi)-3-nitrofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

A una suspensión de hidruro de sodio al 60% (20 mg, 0,50 mmoles) en DMSO (3 ml) se añadió 4-cloro-1-naftol (71 mg, 0,40 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la disolución verde oscuro resultante se añadió la 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (31 mg, 0,10 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a 50°C durante 16 horas, y después a 60°C durante 24 horas. A la mezcla de reacción se añadieron con enfriamiento con hielo agua fría (2,5 ml) y ácido clorhídrico 2M (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó sucesivamente con agua y etanol, y se sometió a extracción con cloroformo. El extracto de cloroformo se concentró a presión reducida para dar 55 mg de un producto sólido marrón. El producto sólido marrón se procesó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se eluyó con una mezcla de hexano y acetato de etilo (1/2), para obtener 14 mg (31% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino marrón.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,95 (1H, d, J=9Hz), 7,10 (1H, d, J=8Hz), 7,59 (1H, d, J=9Hz), 7,6-7,8 (2H, m), 8,1-8,2 (2H, m), 8,14 (1H, s), 8,34 (1H, d, J=8Hz), 8,71 (1H, d, J=2Hz), 11,68 (1H, s).

FAB-MS (m/e): 451 (M+1)

15 [Ejemplo 12] 2-[4-(4-fluorofenoxi)-3-nitrofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

Se disolvió en una atmósfera de nitrógeno 4-fluorofenol (1,09 g, 9,72 mmoles) en DMSO (25 ml), y a la disolución se añadió hidruro de sodio al 60% (810 mg, 20,3 mmoles) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se añadió con enfriamiento con hielo la 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (2,50 g, 8,10 mmoles). La mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla se añadieron agua con hielo (75 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1M hasta que la mezcla alcanzó pH 4. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua (25 ml x 2). El producto cristalino bruto así obtenido se suspendió en etanol/agua (1/1, 75 ml), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se secó a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo) y mediante lavado repetido con una mezcla de metanol y cloroformo. El producto cristalino obtenido se suspendió en etanol (93 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, se recogió mediante filtración, se lavó con etanol (20 ml x 2), y se secó a 40°C a presión reducida, para obtener 2,03 g (59% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

p.f.: 282 - 284°C (descomp.)

30 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,19 (1H, d, J=9Hz), 7,2-7,4 (4H, m), 8,25 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,26 (1H, s), 8,62 (1H, d, J=2Hz), 12,92 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹: 2798, 2345, 1682, 1618, 1574, 1535, 1500, 1470, 1354, 1265, 1223, 1184, 1084, 1014, 970, 908, 839, 837, 816, 766, 708.

FAB-MS (m/e): 385 (M+1)

35 [Ejemplo 13] sal potásica de la 2-[4-(4-fluorofenoxi)-3-nitrofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

Se suspendió en etanol (10 ml) la 2-[4-(4-fluorofenoxi)-3-nitrofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (250 mg, 0,65 mmoles). Tras añadir 0,5 moles/l de hidróxido potásico en etanol (1,3 ml, 0,65 mmoles), la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El producto sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol, y se secó a temperatura ambiente a presión reducida, para obtener 257 mg (94% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

p.f.: >260°C (descomp.)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,16 (1H, d, J=9Hz), 7,3-7,4 (4H, m), 7,95 (1H, s), 8,13 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,51 (1H, d, J=2Hz).

45 IR (KBr) cm⁻¹: 3398, 1620, 1570, 1537, 1500, 1479, 1340, 1294, 1267, 1227, 1221, 1184, 899, 850, 818, 816, 764, 760.

FAB-MS (m/e): 423 (M+1)

[Ejemplo 14] 2-[4-(4-metoxifenoxi)-3-nitrofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

A una disolución de 4-metoxifenol (19 mg, 0,15 mmoles) en DMSO (2 ml) se añadió hidruro de sodio al 60% (10 mg, 0,25 mmoles) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se añadió después la 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (40 mg, 0,13 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Tras añadir 4-metoxifenol (10 mg, 0,081 mmoles) e hidruro de sodio al 60% (5 mg, 0,13 mmoles), la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla se añadieron agua con hielo (5 ml) y ácido

clorhídrico acuoso 1M hasta que la mezcla alcanzó pH 4. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó sucesivamente con agua (5 ml) y éter (5 ml), y se secó a temperatura ambiente a presión reducida. El producto cristalino obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo), para obtener 18,8 mg (37% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

5

RMN ¹H (CD₃OD/CDCl₃=1/10, 400 MHz) δ: 3,85 (3H, s), 6,9-7,0 (2H, m), 7,01 (1H, d, J=9Hz), 7,06-7,11 (2H, m), 8,03 (1H, s), 8,15 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,60 (1H, d, J=2Hz).

FAB-MS (m/e): 397 (M+1).

[Ejemplo 15] sal potásica de la 2-[4-(4-metoxifenoxi)-3-nitrofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

10 Se suspendió en etanol (40 ml) la 2-[4-(4-metoxifenoxi)-3-nitrofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (700 mg, 1,77 mmoles). Tras añadir 0,5 moles/l de hidróxido potásico en etanol (3,53 ml, 1,77 mmoles), la suspensión se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El producto sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol, y se secó a temperatura ambiente a presión reducida, para obtener 730 mg (95% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

15 p.f.: >260°C (descomp.)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,78 (3H, s), 7,04 (2H, dd, J=2Hz, 7Hz), 7,05 (1H, d, J=9Hz), 7,17 (2H, dd, J=2Hz, 7Hz), 7,93 (1H, s), 8,10 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,47 (1H, d, J=2Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 1620, 1571, 1535, 1502, 1481, 1344, 1342, 1295, 1240, 1191, 1034, 829, 827, 804.

FAB-MS (m/e): 435 (M+1)

20 [Ejemplo 16] 4-hidroxi-2-[3-nitro-4-[4-(trifluorometil)-fenoxi]fenil]tiazolo[5,4-d]pirimidina

Se añadió 4-(trifluorometil)fenol (65 mg, 0,40 mmoles) a una suspensión de hidruro de sodio al 60% (20 mg, 0,50 mmoles) en DMSO (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Tras añadir la 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-hidroxitiazolo-[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (31 mg, 0,10 mmoles), y la mezcla se agitó a 50°C durante 41 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua fría (2,5 ml) y ácido clorhídrico 2M (0,5 ml) con enfriamiento con hielo y agitación, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó sucesivamente con agua, etanol, cloroformo, éter y hexano, para obtener 3 mg (7% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

25

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,37 (2H, d, J=9Hz), 7,47 (1H, d, J=9Hz), 7,83 (2H, d, J=9Hz), 8,27 (1H, s), 8,33 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,70 (1H, d, J=2Hz), 12,95 (1H, s).

30 FAB-MS (m/e): 435 (M+1)

[Ejemplo 17] 2-[4-(3-clorofenoxi)-3-nitrofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

A una disolución de 3-clorofenol (20 mg, 0,16 mmoles) en DMSO (2 ml) se añadió hidruro de sodio al 60% (10 mg, 0,25 mmoles) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras añadir la 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-hidroxitiazolo-[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (40 mg, 0,13 mmoles), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Tras añadir 3-clorofenol (10 mg, 0,081 mmoles) e hidruro de sodio al 60% (5 mg, 0,13 mmoles), la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 17 horas. A la mezcla se añadieron agua con hielo (5 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1M, hasta que la mezcla alcanzó pH 4. El producto cristalino precipitado de este modo se recogió mediante filtración, se lavó sucesivamente con agua (5 ml) y éter (5 ml), y se secó a temperatura ambiente a presión reducida. El producto cristalino se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo), para obtener 10,1 mg (19% de rendimiento) del compuesto del título como un producto amorfo naranja pálido.

35

40

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,0-7,1 (1H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,14 (1H, d, J=9Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,37 (1H, t, J=8Hz), 8,11 (1H, s), 8,23 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,64 (1H, d, J=2Hz).

FAB-MS (m/e): 401 (M+1)

45 [Ejemplo 18] 2-[4-(2-clorofenoxi)-3-nitrofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

A una suspensión de hidruro de sodio al 60% (1,54 g, 38,5 mmoles) en DMSO (60 ml) se añadió 2-clorofenol (2,97 g, 23,1 mmoles) con enfriamiento con hielo durante 5 minutos. La mezcla se agitó con enfriamiento con hielo durante 30 minutos, y después a temperatura ambiente durante una hora. Tras añadir la 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (4,75 g, 15,4 mmoles) con enfriamiento con hielo durante 5 minutos, la mezcla se agitó con enfriamiento con hielo durante 2 horas, y después a temperatura ambiente durante 25 horas. Tras añadir agua fría (60 ml) con enfriamiento con hielo y agitación, la mezcla de reacción se agitó durante

50

30 minutos. A la mezcla se añadió gota a gota ácido clorhídrico 2M (20 ml) con enfriamiento con hielo y agitación durante 5 minutos, y la mezcla se agitó con enfriamiento con hielo durante una hora. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con cinco porciones de agua (40 ml), dos porciones de éter (20 ml) y dos porciones de hexano (20 ml), para obtener 5,6 g de un producto cristalino amarillo. El producto cristalino se procesó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con una mezcla de metanol y cloroformo (1/20 - 1/5), para obtener 5,2 g de un producto cristalino amarillo. El producto cristalino obtenido de este modo se suspendió en una mezcla (52 ml) de metanol y cloroformo (1/10), se agitó a temperatura ambiente durante una hora, se recogió mediante filtración, se lavó con dos porciones de cloroformo, y después se suspendió en etanol (50 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se filtró, para obtener 4,70 g del compuesto del título como un producto cristalino amarillo. Los lavados de metanol-cloroformo y los lavados de etanol se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener 0,5 g de un producto cristalino amarillo. El producto cristalino obtenido de este modo se suspendió en etanol (50 ml). La suspensión se calentó a reflujo durante varios minutos, y después se agitó a temperatura ambiente 3 horas. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con dos porciones de etanol (1 ml), para obtener 0,43 g del compuesto del título como un producto cristalino amarillo. Cantidad total: 5,13 g (83% de rendimiento).

p.f.: 283 - 288°C (descomp.)

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,08 (1H, d, J=9Hz), 7,3-7,5 (3H, m), 7,70 (1H, d, J=9Hz), 8,25 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,26 (1H, s), 8,66 (1H, d, J=2Hz), 12,93 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹: 3078, 1697, 1618, 1570, 1535, 1506, 1473, 1450, 1348, 1340, 1306, 1254, 1246, 1227, 1225, 1159, 758.

FAB-MS (m/e): 401 (M+1)

[Ejemplo 19] sal potásica de la 2-[4-(2-clorofenoxi)-3-nitrofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

A una suspensión de la 2-[4-(2-clorofenoxi)-3-nitrofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (800 mg, 2,00 moles) en etanol (32 ml) se añadieron 0,5 moles/l de disolución de hidróxido potásico/etanol (6 ml) y etanol (8 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol (6 ml), y se secó a temperatura ambiente a presión reducida, para obtener 870 mg (99% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino naranja.

p.f.: 195 - 205°C (descomp.)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,07 (1H, d, J=9Hz), 7,3-7,4 (2H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 7,6-7,7 (1H, m), 7,96 (1H, s), 8,15 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,55 (1H, d, J=2Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 3629, 3388, 3213, 2347, 1618, 1578, 1537, 1508, 1473, 1338, 1265, 752.

FAB-MS (m/e): 439 (M+1)

[Ejemplo 20] 2-[4-(3-fluorofenoxi)-3-nitrofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

A una disolución de 3-fluorofenol (18 mg, 0,16 mmoles) en DMSO (2 ml) se añadió hidruro de sodio al 60% (13 mg, 0,33 mmoles) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras añadir la 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (40 mg, 0,13 mmoles), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 46 horas. A la mezcla se añadió después agua con hielo (5 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1M hasta que la mezcla alcanzó pH 4. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó sucesivamente con agua (5 ml) y éter (5 ml), y se secó a temperatura ambiente a presión reducida. El producto cristalino se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo), para obtener 40,3 mg (66% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo pálido.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,05 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,35 (1H, d, J=9Hz), 7,4-7,6 (1H, m), 8,27 (1H, s), 8,30 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,66 (1H, d, J=2Hz), 12,94 (1H, s).

FAB-MS (m/e): 385 (M+1)

[Ejemplo 21] 2-[4-(2-fluorofenoxi)-3-nitrofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

Se disolvió en una atmósfera de nitrógeno 2-fluorofenol (1,47 g, 16,0 mmoles) en DMSO (41 ml), y a la disolución se añadió con enfriamiento con hielo hidruro de sodio al 60% (1,33 g, 33,3 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. A la mezcla se añadió con enfriamiento con hielo la 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (4,10 g, 13,3 mmoles). La mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante 40 horas. A la mezcla se añadieron agua con hielo (123 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1M hasta que la mezcla alcanzó pH 3. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua (123 ml). El producto cristalino bruto así obtenido se secó a presión reducida y se purificó mediante

cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo) y mediante lavado repetido con una mezcla de metanol y cloroformo. El producto cristalino obtenido se secó a 40°C a presión reducida, para obtener 2,31 g (59% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

p.f.: 279 - 281°C (descomp.)

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,19 (1H, d, J=9Hz), 7,3-7,6 (4H, m), 8,25 (1H, s), 8,26 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,65 (1H, d, J=2Hz), 12,93 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹: 3039, 2372, 2345, 1689, 1622, 1572, 1535, 1498, 1473, 1350, 1284, 1236, 1176, 1103, 1080, 1016, 970, 910, 845, 843, 781, 762, 708.

FAB-MS (m/e): 385 (M+1)

- 10 [Ejemplo 22] sal potásica de la 2-[4-(2-fluorofenoxi)-3-nitrofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

Se suspendió en etanol (8 ml) la 2-[4-(2-fluorofenoxi)-3-nitrofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (206 mg, 0,54 mmoles). Tras añadir 0,5 moles/l de hidróxido potásico en etanol (1,6 ml) y etanol (2 ml), la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol (6 ml), y se secó a temperatura ambiente a presión reducida, para obtener 219 mg (96% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

15

p.f.: 175 - 185°C (descomp.)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,17 (1H, d, J=9Hz), 7,3-7,4 (3H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 7,95 (1H, s), 8,15 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,53 (1H, d, J=2Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 3629, 3107, 1620, 1574, 1539, 1498, 1481, 1346, 1342, 1282, 1242, 758.

- 20 FAB-MS (m/e): 423 (M+1)

[Ejemplo 23] 2-[4-(4-clorofenoxi)-3-cianofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

Se suspendieron en una atmósfera de nitrógeno la 2-(4-cloro-3-cianofenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (30 mg, 0,10 mmoles) y 4-clorofenol (20 mg, 0,16 mmoles) en DMSO (5 ml). Tras añadir hidruro de sodio al 60% (12 mg, 0,30 mmoles) con enfriamiento con hielo, la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Tras añadir más 4-clorofenol (15 mg, 0,12 mmoles), DMSO (3 ml) e hidruro de sodio al 60% (10 mg, 0,25 mmoles) con enfriamiento con hielo, la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Tras añadir adicionalmente 4-clorofenol (15 mg, 0,12 mmoles), DMSO (3 ml) e hidruro de sodio al 60% (10 mg, 0,25 mmoles) con enfriamiento con hielo, la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la suspensión se añadieron agua con hielo (10 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1 M, hasta que la suspensión alcanzó pH 2. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua (5 ml x 3). El producto cristalino bruto así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo), hasta 9 mg (23% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino blanco.

25

30

RMN ¹H (CD₃OD/CDCl₃=1/10, 400 MHz) δ: 6,95 (1H, d, J=9Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 8,05 (1H, s), 8,18 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,38 (1H, d, J=2Hz).

- 35 FAB-MS (m/e): 381 (M+1).

[Ejemplo 24] sal potásica de la 2-[4-(4-clorofenoxi)-3-cianofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

Se suspendió en etanol (2 ml) la 2-[4-(4-clorofenoxi)-3-cianofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (100 mg, 0,26 mmoles). Tras añadir 0,5 moles/l de hidróxido potásico en etanol (0,53 ml, 0,26 mmoles), la suspensión se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El producto sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol, y se secó en aire, para obtener 89 mg (81% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

40

p.f.: 245°C (descomp.)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,09 (1H, d, J=9Hz), 7,30 (2H, d, J=9Hz), 7,56 (2H, d, J=9Hz), 8,07 (1H, s), 8,21 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,41 (1H, d, J=2Hz).

- 45 IR (KBr) cm⁻¹: 2229, 1697, 1606, 1568, 1483, 1456, 1390, 1333, 1269, 1198, 1161, 1130, 1086, 1014, 982, 895, 849, 825, 802, 694, 590, 555, 515, 490.

FAB-MS (m/e): 419 (M+1)

[Ejemplo 25] 4-hidroxi-2-[4-(4-metoxicarbonilfenoxi)-3-nitrofenil]tiazolo[5,4-d]pirimidina

A una suspensión de hidruro de sodio al 60% (40 mg, 1,00 mmoles) en DMSO (2 ml) se añadió 4-hidroxi-benzoato de metilo (122 mg, 0,80 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Tras añadir la 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-hidroxitiazolo-[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (62 mg, 0,20 mmoles), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y después a 50°C durante 42 horas. A la mezcla de reacción se añadieron ácido clorhídrico 2M (0,5 ml) y después agua (1,5 ml) con enfriamiento con agua, y la mezcla se agitó con enfriamiento con agua durante una hora. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración y se lavó sucesivamente con agua y éter, para obtener 73 mg (85% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino marrón pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,93 (3H, s), 7,13 (2H, d, J=9Hz), 7,18 (1H, d, J=9Hz), 8,10 (1H, s), 8,11 (2H, d, J=9Hz), 8,27 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,67 (1H, d, J=2Hz), 10,33 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹: 3412, 2927, 1718, 1685, 1601, 1572, 1537, 1502, 1466, 1433, 1352, 1282, 1163, 1117, 766.

FAB-MS (m/e): 425 (M+1)

[Ejemplo 26] 2-[4-(4-carboxifenoxi)-3-nitrofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

Se suspendió en metanol (4 ml) la 4-hidroxi-2-[4-(4-metoxicarbonilfenoxi)-3-nitrofenil]tiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (42 mg, 0,10 mmoles). Tras añadir hidróxido de sodio acuoso 1M (1 ml), la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Posteriormente, tras añadir agua (3 ml), la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo, y se añadió ácido clorhídrico 2M (1 ml) a la mezcla. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó sucesivamente con agua, etanol, acetona, acetato de etilo, cloroformo caliente, y hexano, para obtener 20 mg (48% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino marrón.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,25 (2H, d, J=9Hz), 7,44 (1H, d, J=9Hz), 8,02 (2H, d, J=9Hz), 8,27 (1H, s), 8,33 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,69 (1H, d, J=2Hz), 12,95 (1H, s).

FAB-MS (m/e): 411 (M+1)

[Ejemplo 27] sal dipotásica de la 2-[4-(4-carboxifenoxi)-3-nitrofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

Se suspendió en etanol (10 ml) la 2-[4-(4-carboxifenoxi)-3-nitrofenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (300 mg, 0,73 mmoles). Tras añadir 0,5 moles/l de disolución de hidróxido potásico/etanol (3,0 ml) y etanol (3 ml), la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol (10 ml), y se secó a temperatura ambiente a presión reducida, para obtener 345 mg (97% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino naranja.

p.f.: 270°C (descomp.)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,02 (2H, d, J=8Hz), 7,17 (1H, d, J=9Hz), 7,91 (2H, d, J=8Hz), 7,96 (1H, s), 8,14 (1H, dd, J=1Hz, 9Hz), 8,51 (1H, d, J=1Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 3381, 3278, 2345, 1614; 1564, 1537, 1481, 1392, 1350, 1279, 1227, 1192, 1161.

FAB-MS (m/e): 487 (M+1)

[Ejemplo 28] 2-[3-nitro-4-(4-fenoxifenoxi)fenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

Se disolvió en una atmósfera de nitrógeno 4-fenoxifenol (32 mg, 0,17 mmoles) en DMSO (3 ml), y, tras añadir hidruro de sodio al 60% (13 mg, 0,33 mmoles) con enfriamiento con hielo, la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, tras añadir 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina (40 mg, 0,13 mmoles), la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la disolución se añadieron agua con hielo (10 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1M hasta que la disolución alcanzó pH 3. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, y se lavó con agua (5 ml x 5) y éter (5 ml x 5). El producto cristalino bruto así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo), para obtener 35 mg (59% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,0-7,3 (8H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 8,25 (1H, s), 8,26 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,62 (1H, d, J=2Hz), 12,92 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹: 3423, 3064, 2927, 2372, 1686, 1618, 1572, 1535, 1487, 1483, 1466, 1350, 1267, 1236, 1186, 1084, 860, 692.

FAB-MS (m/e): 459 (M+1)

[Ejemplo 29] 2-(3-nitro-4-fenilaminofenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

Se calentaron a reflujo durante 2 horas anilina (0,5 ml, 5,5 mmoles), 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina (31 mg, 0,10 mmoles), carbonato potásico (28 mg, 0,20 mmoles), y óxido de cobre (1 mg). La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. Subsiguientemente, a la mezcla se añadieron agua con hielo (10 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1M hasta que la mezcla alcanzó pH 3. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (3 ml x 5) y éter (3 ml x 2), y se secó a 50°C a presión reducida, para obtener 33 mg (89% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino marrón.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,26 (1H, d, J=9Hz), 7,3-7,5 (5H, m), 8,06 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,21 (1H, d, J=4Hz), 8,68 (1H, d, J=2Hz), 9,77 (1H, s), 12,85 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹: 3408, 3064, 2372, 1686, 1624, 1595, 1568, 1533, 1497, 1475, 1352, 1263, 1215, 1153, 1072, 972, 760, 694.

FAB-MS (m/e): 366 (M+1)

[Ejemplo 30] 4-hidroxi-2-[4-(4-isopropilfenoxi)-3-nitrofenil]tiazolo[5,4-d]pirimidina

A una suspensión de hidruro de sodio al 60% (10 mg, 0,25 mmoles) en DMSO (2 ml) se añadió 4-isopropilfenol (21 mg, 0,15 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después, tras añadir la 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (31 mg, 0,1 mmoles), la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Tras añadir ácido clorhídrico 1M (0,5 ml) y agua (1,5 ml) con enfriamiento con agua, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, y se lavó sucesivamente con agua, éter y hexano, para obtener 32 mg (78% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,23 (6H, d, J=7Hz), 2,9-3,0 (1H, m), 7,14 (2H, d, J=9Hz), 7,19 (1H, d, J=9Hz), 7,36 (2H, d, J=9Hz), 8,25 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,26 (1H, s), 8,62 (1H, d, J=2Hz), 12,92 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹: 2958, 1697, 1618, 1599, 1568, 1537, 1504, 1454, 1352, 1302, 1267, 1248, 1225, 1200, 1167, 1165, 850.

FAB-MS (m/e): 409 (M+1)

[Ejemplo 31] 4-hidroxi-2-[3-nitro-4-(4-fenilfenoxi)-fenil]tiazolo[5,4-d]pirimidina

A una suspensión de hidruro de sodio al 60% (10 mg, 0,25 mmoles) en DMSO (2 ml) se añadió 4-fenilfenol (26 mg, 0,15 mmoles). La suspensión se agitó después a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras añadir la 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (31 mg, 0,1 mmoles), la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. Después, tras añadir ácido clorhídrico 1M (0,5 ml) y agua (1,5 ml) con enfriamiento con agua, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración y se lavó sucesivamente con agua, éter y hexano, para obtener 34 mg (77% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,3-7,5 (6H, m), 7,69 (2H, d, J=8Hz), 7,78 (2H, d, J=8Hz), 8,26 (1H, s), 8,29 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,66 (1H, d, J=2Hz), 12,93 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹: 3059, 1676, 1672, 1618, 1600, 1571, 1535, 1514, 1485, 1466, 1350, 1250, 1167, 766.

FAB-MS (m/e): 443 (M+1)

[Ejemplo 32] 4-hidroxi-2-[3-nitro-4-(3-pyridyloxi)-fenil]tiazolo[5,4-d]pirimidina

A una suspensión de hidruro de sodio al 60% (26 mg, 0,65 mmoles) en DMSO (1 ml) se añadió 3-hidroxipiridina (62 mg, 0,65 mmoles). La suspensión se agitó después a temperatura ambiente durante una hora. Tras añadir la 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-hidroxitiazolo-[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (100 mg, 0,32 mmoles), la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 91,5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron sucesivamente agua con hielo (0,1 ml) y ácido clorhídrico 1 mol/l, hasta que la mezcla alcanzó pH 7. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua (3 ml). El producto cristalino bruto así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo), para obtener 100 mg (85% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

p.f.: 276 - 280°C (descomp.)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,34 (1H, d, J=9Hz), 7,53 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 7,6-7,7 (1H, m), 8,26 (1H, s), 8,29 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,5-8,6 (1H, m), 8,55 (1H, d, J=3Hz), 8,67 (1H, d, J=2Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 3055, 2648, 1701, 1699, 1616, 1572, 1570, 1537, 1466, 1427, 1350, 1269, 1219, 1217, 1215, 1140.

FAB-MS (m/e): 368 (M+1)

[Ejemplo 33] sal potásica de la 4-hidroxi-2-[3-nitro-4-(3-piridiloxi)-fenil]tiazolo[5,4-d]pirimidina

A una suspensión de la 4-hidroxi-2-[3-nitro-4-(3-piridiloxi)fenil]tiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (50 mg, 0,14 moles) en etanol (2 ml) se añadieron 0,5 moles/l de hidróxido potásico en etanol (0,34 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol (0,5 ml x 2), y se secó a temperatura ambiente a presión reducida, para obtener 50,5 mg (89% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo pálido.

p.f.: 236 - 240°C (descomp.)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,32 (1H, d, J=9Hz), 7,50 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 7,6-7,7 (1H, m), 7,95 (1H, s), 8,18 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,48 (1H, dd, J=1Hz, 5Hz), 8,53 (1H, d, J=3Hz), 8,56 (1H, d, J=2Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 3358, 3064, 1618, 1574, 1539, 1477, 1425, 1344, 1302, 1296, 1269, 1207.

FAB-MS (m/e): 406 (M+1)

[Ejemplo 12 de referencia] 4-metoximetoxifenol

Una mezcla de hidruro de sodio al 60% (1,80 g, 45,0 mmoles) y THF seco (20 ml) se enfrió hasta -20°C. Tras añadir una disolución de hidroquinona (2,00 g, 18,2 mmoles) en THF (30 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después se enfrió nuevamente hasta -20°C. Tras añadir gota a gota clorometil metil éter (1,3 ml, 18,0 mmoles), la mezcla enfriada se calentó lentamente hasta 10°C, se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y se vertió en trozos de hielo (500 g). A la mezcla resultante se añadió ácido clorhídrico acuoso 3 moles/l hasta que la mezcla alcanzó pH 4-5. Subsiguientemente, la mezcla se sometió a extracción con diclorometano (100 ml x 2). El extracto se lavó con agua (100 ml x 2) y cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se colocó a presión reducida para separar el disolvente mediante destilación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano), para obtener 581 mg (21% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,47 (3H, s), 5,09 (2H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 6,9-7,0 (2H, m).

[Ejemplo 34] 4-hidroxi-2-[4-(4-metoximetoxifenoxi)-3-nitrofenil]tiazolo[5,4-d] pirimidina

A una suspensión de hidruro de sodio al 60% (26 mg, 0,65 mmoles) en DMSO (1 ml) se añadió el 4-metoximetoxifenol mencionado anteriormente (100 mg, 0,65 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras añadir la 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (100 mg, 0,32 mmoles), la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 72,5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua con hielo (1 ml) y ácido clorhídrico 1 mol/l, hasta que la mezcla alcanzó pH 7. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua (3 ml). El producto cristalino bruto así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo), para obtener 126 mg (92% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

p.f.: 235 - 236°C

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,41 (3H, s), 5,21 (2H, s), 7,1-7,3 (5H, m), 8,2-8,3 (2H, m), 8,61 (1H, d, J=1Hz), 12,91 (1H, s).

[Ejemplo 35] 4-hidroxi-2-[4-(4-hidroxifenoxi)-3-nitrofenil]tiazolo[5,4-d]pirimidina

Se añadió una disolución (0,6 ml, 2,40 mmoles) de ácido clorhídrico 4 moles/l en dioxano y agua (cinco gotas) a una suspensión de la 4-hidroxi-2-[4-(4-metoximetoxifenoxi)-3-nitrofenil]tiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (75 mg, 0,18 mmoles) en THF (18 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 41 horas, a 50°C durante 2 horas, se calentó a reflujo durante una hora, y después se colocó a presión reducida para separar el disolvente mediante destilación. Al residuo se añadió etanol (1,5 ml). El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol (0,5 ml) y hexano (2 ml), y se secó a 50°C durante una hora a presión reducida, para obtener 67 mg (97% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

p.f. : >300°C (descomp.)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 6,8-6,9 (2H, m), 7,0-7,1 (3H, m), 8,21 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,25 (1H, s), 8,59 (1H, d, J=2Hz), 9,59 (1H, s), 12,91 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹: 3207, 2893, 1682, 1622, 1570, 1537, 1508, 1468, 1443, 1344, 1306, 1252, 1228, 1194, 1101, 1018, 831.

FAB-MS (m/e): 383 (M+1)

[Ejemplo 36] 2-[3-ciano-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

- A una suspensión de hidruro de sodio al 60% (122 mg, 3,05 mmoles) en DMSO (4 ml) se añadió 4-fluorofenol (342 mg, 3,05 mmoles), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Tras añadir la 2-(4-cloro-3-cianofenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (400 mg, 1,39 mmoles), la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 46 horas, y después a 60°C durante 9 horas. A la suspensión se añadió con enfriamiento con hielo ácido clorhídrico 1 mol/l hasta que la suspensión alcanzó pH 3. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 3), etanol (5 ml) y éter (6 ml x 2), y se secó a 50°C a presión reducida durante una hora, para obtener 466 mg (92% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino blanco parduzco.
- p.f.: >290°C (descomp.)
- 10 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,03 (1H, d, J=9Hz), 7,3-7,4 (4H, m), 8,2-8,3 (2H, m), 8,50 (1H, d, J=2Hz), 12,91 (1H, s).
- IR (KBr) cm⁻¹: 2235, 1678, 1608, 1577, 1498, 1477, 1369, 1354, 1263, 1221, 1186, 1111, 1103, 1016, 972, 906, 854, 841, 839, 796, 794, 764, 710, 677, 648, 611, 565, 507.
- [Ejemplo 37] sal potásica de la 2-[3-ciano-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina
- 15 A una suspensión de la 2-[3-ciano-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (466 mg, 1,28 mmoles) en etanol (14 ml) se añadió una disolución (2,8 ml) de hidróxido potásico 0,5 moles/l en etanol, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol (6 ml) y se secó a temperatura ambiente a presión reducida, para obtener 411 mg (80% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo pálido.
- 20 p.f.: 257 - 262°C (descomp.)
- RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,01 (1H, d, J=9Hz), 7,3-7,4 (4H, m), 7,93 (1H, s), 8,16 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,33 (1H, d, J=2Hz).
- IR (KBr) cm⁻¹: 2227, 1641, 1566, 1481, 1390, 1331, 1292, 1275, 1227, 1188, 1138, 1107, 1026, 831, 829.
- FAB-MS (m/e): 403 (M+1).
- 25 [Ejemplo 13 de referencia] anhídrido ácido 4-(4-fluorofenoxi)-3-nitrobenzoico
- Una disolución que comprende ácido 4-(4-fluorofenoxi)-3-nitrobenzoico (8,0 g, 28,9 mmoles), cloruro de tionilo (10,3 g, 86,6 mmoles), DMF (dos gotas), y diclorometano (80 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. Subsiguientemente, la disolución se colocó a presión reducida para separar el disolvente mediante destilación, y, tras añadir benceno y tolueno, se concentró hasta sequedad. Al residuo se añadieron diclorometano (50 ml) y ácido 4-(4-fluorofenoxi)-3-nitrobenzoico (8,0 g, 28,9 mmoles). A la mezcla resultante se añadieron gota a gota una disolución de trietilamina (5,84 g, 57,7 mmoles) en diclorometano (30 ml) con enfriamiento con hielo y agitación, y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Subsiguientemente, la mezcla se colocó a presión reducida para separar el disolvente mediante destilación. Al residuo se añadió agua. El producto sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida, para obtener 12,6 g (81% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.
- 30
- 35 El producto obtenido se este modo se sometio *per se* a la siguiente reacción.
- [Ejemplo 38] 2-[4-(4-fluorofenoxi)-3-nitrofenil]-4-hidroxiiazolo[5,4-d]pirimidina
- Una mezcla de hidrocloreuro de 5-amino-4,6-dihidroxipirimidina (500 mg, 3,06 mmoles) y el anhídrido de ácido 4-(4-fluorofenoxi)-3-nitrobenzoico mencionado anteriormente (8,2 g, 15,3 mmoles) se calentó en un baño de aceite (calentado hasta 155°C) durante 1,5 horas en una corriente de nitrógeno. Tras añadir cloroformo, la mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Subsiguientemente, los insolubles se separaron por filtración, y el filtrado se colocó a presión reducida para separar el disolvente mediante destilación. Este procedimiento se repitió dos veces. El producto bruto obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se eluyó con cloroformo/metanol (100/1), para recoger una porción del compuesto del título. La porción recogida se concentró y se lavó con éter dietílico, para obtener 420 mg (82% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino blanco.
- 40
- 45 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,18 (1H, d, J=9Hz), 7,3-7,4 (4H, m), 8,30 (1H, s), 8,31 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,66 (1H, d, J=2Hz), 13,04 (1H, s).
- [Ejemplo 39] sal potásica de la 2-[4-(4-fluorofenoxi)-3-nitrofenil]-4-hidroxiiazolo[5,4-d]pirimidina
- 50 A una suspensión de la 2-[4-(4-fluorofenoxi)-3-nitrofenil]-4-hidroxiiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (400 mg, 1,09 mmoles) en etanol (8 ml) se añadió una disolución (2,17 ml, 1,09 mmoles) de hidróxido potásico 0,5 moles/l en etanol, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto sólido

precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol, y se secó toda la noche a 40°C a presión reducida, para obtener 420 mg (95% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

p.f.: >260°C (descomp.)

5 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,17 (1H, d, J=9Hz), 7,2-7,4 (4H, m), 7,88 (1H, s), 8,22 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,56 (1H, d, J=2Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 1625, 1506, 1533, 1349, 1275, 1228, 1188, 1161, 1014, 908, 848, 817, 815, 782, 727.

[Ejemplo 40] 2-[3-ciano-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-metoxitiazolo[5,4-d]pirimidina

10 A una suspensión de hidruro de sodio al 55% (64 mg, 1,47 mmoles) en DMSO (2 ml) se añadió 4-fluorofenol (163 mg, 1,45 mmoles), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Tras añadir la 2-(4-cloro-3-cianofenil)-4-metoxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (400 mg, 1,32 mmoles) y DMSO (2 ml), la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 horas y después a 50°C durante 16 horas. A la suspensión se añadió agua (40 ml) con enfriamiento con hielo. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua (10 ml). El producto cristalino bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El producto cristalino purificado de este modo se lavó con una mezcla de acetato de etilo y hexano y hexano, y se secó a temperatura ambiente en aire, para obtener 450 mg (90% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino blanco parduzco.

15 p.f.: 205,6 - 206,6°C

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 4,27 (3H, s), 6,89 (1H, d, J=9Hz), 7,1-7,2 (4H, m), 8,15 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 8,44 (1H, d, J=2Hz), 8,83 (1H, s).

20 IR (KBr) cm⁻¹: 2239, 1612, 1608, 1568, 1529, 1500, 1475, 1414, 1396, 1534, 1323, 1263, 1190, 1163, 1111, 1109, 1043.

FAB-MS (m/e): 379 (M+1).

[Ejemplo 41] 2-[3-ciano-4-(4-fluorofeniltio)fenil]-4-metoxitiazolo[5,4-d]pirimidina

25 La 2-(4-cloro-3-cianofenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (200 mg, 0,66 mmoles), carbonato potásico (110 mg, 0,80 mmoles), 4-fluorotiofenol (0,084 ml, 0,78 mmoles), y etanol (4 ml) se mezclaron y se calentaron a reflujo durante 6 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se colocó después a presión reducida para separar el disolvente mediante destilación. Al residuo se añadió agua (10 ml). El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano, metanol/cloroformo). El producto cristalino tratado de este modo se lavó con una mezcla de acetato de etilo y hexano y después hexano, y se secó en aire, para obtener 209 mg (80% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo pálido.

30 p.f.: 215°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4,28 (3H, s), 7,01 (1H, d, J=9Hz), 7,1-7,3 (2H, m), 7,5-7,7 (2H, m), 8,01 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 8,40 (1H, d, J=2Hz), 8,82 (1H, s).

35 [Ejemplo 42] 2-[3-ciano-4-(4-fluorofeniltio)fenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

40 En una suspensión de la 2-[3-ciano-4-(4-fluorofeniltio)fenil]-4-metoxitiazolo[5,4-d]pirimidina anteriormente mencionada (200 g, 0,51 mmoles) en diclorometano (8 ml) se añadió gota a gota tribromuro de boro (0,15 ml, 1,59 mmoles). La suspensión se agitó después a 40°C durante 4 horas, y a la suspensión se añadió agua con hielo (8,5 ml). El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó sucesivamente con diclorometano (4 ml) y agua (20 ml), y se secó a temperatura ambiente a presión reducida, para obtener 155 mg (80% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo pálido.

p.f.: 326 - 331°C

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,16 (1H, d, J=8Hz), 7,3-7,5 (2H, m), 7,6-7,8 (2H, m), 8,18 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 8,25 (1H, d, J=3Hz), 8,46 (1H, d, J=2Hz), 12,92 (1H, s).

45 [Ejemplo 43] sal potásica de la 2-[3-ciano-4-(4-fluorofeniltio)fenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

A una suspensión de la 2-[3-ciano-4-(4-fluorofeniltio)fenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina anteriormente mencionada (120 mg, 0,32 mmoles) en etanol (6 ml) se añadió una disolución (0,7 ml) de hidróxido potásico 0,5 moles/l en etanol, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol (5 ml), y se secó a temperatura ambiente a presión

reducida, para obtener 127 mg (89% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo pálido.

p.f.: 293 - 298°C (descomp.)

5 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,21 (1H, d, J=9Hz), 7,3-7,4 (2H, m), 7,6-7,7 (2H, m), 7,94 (1H, s), 8,09 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,31 (1H, d, J=2Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 3396, 3047, 2227, 1919, 1653, 1591, 1567, 1491, 1470, 1398, 1329, 1298, 1225, 1157, 1065, 984, 827.

FAB-MS (m/e): 419 (M+1).

[Ejemplo 44] 2-[3-ciano-4-(2-fluorofenoxi)fenil]-4-metoxitiazolo[5,4-d]pirimidina

10 A una suspensión de hidruro de sodio al 55% (24 mg, 0,55 mmoles) en DMSO (0,7 ml) se añadió 2-fluorofenol (62 mg, 0,55 mmoles), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras añadir la 2-(4-cloro-3-cianofenil)-4-metoxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (150 mg, 0,50 mmoles) y DMSO (0,7 ml), la suspensión se agitó a 50°C durante 15 horas. A la suspensión se añadieron 2-fluorofenol (31 mg, 0,27 mmoles), hidruro de sodio al 55% (12 mg, 0,27 mmoles) y DMSO (0,4 ml), y la suspensión se agitó después a 50°C durante 8
15 horas. A la suspensión se añadió adicionalmente agua (9 ml) con enfriamiento con hielo. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (4 ml), y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano), para obtener 174 mg (84% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino blanco.

p.f.: 250,4 - 253,4°C

20 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4,27 (3H, s), 6,85 (1H, dd, J=1Hz, 9Hz), 7,2-7,4 (4H, m), 8,15 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,45 (1H, d, J=2Hz), 8,69 (1H, s).

[Ejemplo 45] 2-[3-ciano-4-(2-fluorofenoxi)fenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

25 A una suspensión de la 2-[3-ciano-4-(2-fluorofenoxi)fenil]-4-metoxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (160 g, 0,42 mmoles) en diclorometano (6,4 ml) se añadió gota a gota tribromuro de boro (0,12 ml, 1,27 mmoles), y la suspensión se agitó a 40°C durante 18 horas. Tras añadir acetato de etilo (0,2 ml), la suspensión se agitó a la misma temperatura durante 8 horas. Después, tras añadir agua con hielo (2 ml), la suspensión se colocó a presión reducida para separar el disolvente mediante destilación. Al residuo se añadió agua (20 ml), y la mezcla acuosa se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (10 ml), y se secó a temperatura ambiente a presión reducida. El producto cristalino obtenido se suspendió en etanol (15 ml), se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y se recogió mediante filtración. El
30 producto cristalino recogido se lavó con etanol (5 ml) y se secó a temperatura ambiente a presión reducida, para obtener 128 mg (80% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino blanco parduzco.

p.f.: 288 - 293°C

35 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,04 (1H, d, J=9Hz), 7,3-7,6 (4H, m), 8,25 (1H, d, J=4Hz), 8,28 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,53 (1H, d, J=2Hz), 12,91 (1H, s).

[Ejemplo 46] sal potásica de la 2-[3-ciano-4-(2-fluorofenoxi)fenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

40 En una suspensión de la 2-[3-ciano-4-(2-fluorofenoxi)fenil]-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (127 mg, 0,33 mmoles) en etanol (3,5 ml) se añadió una disolución (0,73 ml) de hidróxido potásico 0,5 moles/l en etanol, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol (2 ml), y se secó a temperatura ambiente a presión reducida, para obtener 117 mg (88% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino blanco.

p.f.: 235 - 240°C (descomp.)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,00 (1H, d, J=9Hz), 7,3-7,6 (4H, m), 7,94 (1H, s), 8,17 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,35 (1H, d, J=2Hz).

45 IR (KBr) cm⁻¹: 3115, 2233, 1570, 1500, 1483, 1458, 1412, 1329, 1279, 1248, 1186, 1124, 1105, 1028, 987.

FAB-MS (m/e): 403 (M+1).

[Ejemplo 47] 2-(3-ciano-4-fenoxifenil)-4-metoxitiazolo[5,4-d]pirimidina

Se añadió hidruro de sodio al 60% (40 mg, 0,99 mmoles) a una disolución de fenol (93 mg, 0,99 mmoles) en DMSO seco (20 ml), y la disolución se agitó a 50°C durante 20 minutos. A la disolución se añadió una disolución de la 2-[4-

5 cloro-3-cianofenil]tiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (150 mg, 0,50 mmoles) en DMSO seco (4 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y adicionalmente a 50°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua. El producto sólido precipitado de este modo se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó en aire, para obtener 152 mg (85% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 4,15 (3H, s), 7,04 (1H, d, J=9Hz), 7,3-7,6 (5H, m), 8,35 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,60 (1H, d, J=2Hz), 8,76 (1H, s).

[Ejemplo 48] 2-(3-ciano-4-fenoxifenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

10 A una suspensión de la 2-(3-ciano-4-fenoxifenil)-4-metoxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (150 mg, 0,42 mmoles) en diclorometano seco (10 ml) se añadió tribromuro de boro (313 mg, 1,25 mmoles), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas. Tras añadir acetato de etilo (3 ml), la suspensión se agitó adicionalmente a 50°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua con hielo. El producto sólido precipitado de este modo se recogió mediante filtración, se lavó con agua y acetato de etilo, y se secó en aire, para obtener 87 mg (61% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino blanco.

15 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,03 (1H, d, J=9Hz), 7,2-7,6 (5H, m), 8,2-8,3 (1H, m), 8,27 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,50 (1H, d, J=2Hz), 12,90 (1H, s).

[Ejemplo 49] sal potásica de la 2-(3-ciano-4-fenoxifenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina

20 A una suspensión de la 2-(3-ciano-4-fenoxifenil)-4-hidroxitiazolo[5,4-d]pirimidina mencionada anteriormente (85 mg, 0,25 mmoles) en etanol (2 ml) se añadió una disolución (0,49 ml, 0,25 mmoles) de hidróxido potásico 0,5 moles/l en etanol, y la suspensión se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El producto sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol, y se secó en aire, para obtener 72 mg (77% de rendimiento) del compuesto del título como un producto cristalino amarillo.

p.f.: >260°C (descomp.)

25 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,02 (1H, d, J=9Hz), 7,2-7,6 (5H, m), 8,01 (1H, s), 8,18 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8,37 (1H, d, J=2Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 2231, 1668, 1560, 1481, 1392, 1331, 1263, 1192, 1163, 1113, 1072, 1020, 984, 895, 858, 804, 787, 690.

FAB-MS (m/e): 385 (M+1).

[Ejemplo 50] Experimento Farmacológico 1 (método de medida *in vitro*)

30 (Procedimiento de medida)

1. Preparación de la muestra de ensayo

El compuesto de ensayo se disolvió en dimetilsulfóxido y se diluyó con tampón de fosfato 50 mM (pH 7,5), para dar una disolución de una concentración predeterminada.

2. Medida

35 Se añadieron 125 µl de cada una de las disoluciones del compuesto de ensayo, que tenían concentraciones diferentes, a 1 ml de una disolución de xantina (SIGMA, 250 µM) en el tampón de fosfato 50 mM (pH 7,5). La mezcla se preincubó después a 37°C durante 5 min. Subsiguientemente, se añadieron a la mezcla preincubada 125 µl de xantina oxidasa de leche de vaca (Roche), diluida con el tampón de fosfato 50 mM (pH 7,5) hasta 70 mU/ml, y la mezcla se sometió a reacción a 30°C durante 10 minutos. Después, se añadió ácido clorhídrico 1N (200 µl) a la mezcla de reacción, para terminar la reacción. Subsiguientemente, la absorbancia a OD 290 nm se midió por medio de un espectrofotómetro (Shimadzu UV-160A), para obtener la relación de inhibición. La relación de inhibición medida se usó para obtener IC₅₀.

La relación de inhibición se calculó de acuerdo con la fórmula siguiente:

$$\text{Relación de inhibición (\%)} = [1 - (B - C) / (A - C)] \times 100$$

45 A: absorbancia del control

B: absorbancia medida en una muestra que contiene compuesto de ensayo

C: absorbancia del blanco

(Resultados del ensayo)

Los resultados del ensayo se presentan en las Tablas 11 y 12.

Como resulta evidente de las Tablas 11 y 12, los compuestos de la presente invención muestran una excelente acción inhibitoria de la xantina oxidasa en un ensayo farmacológico *in vitro*.

[Ejemplo 51] Experimento Farmacológico 2 (ensayo *in vivo*)

5 (Método de ensayo)

10 El compuesto de ensayo, suspendido en disolución de metilcelulosa al 1%, en una cantidad de 0,3 mg/kg o 3 mg/kg, se administró a ratones ICR (7W) mediante una única administración oral forzada. La sangre se recogió de la arteria principal del ratón bajo eterización tras una hora desde la administración. El plasma se separó de manera convencional de la sangre recogida. El plasma se sometió entonces a la medida del índice de ácido úrico por el método enzimático por medio de un aparato analítico automático (7060E), para obtener una relación de inhibición del valor de ácido úrico en plasma en el grupo al que se le administró la muestra de ensayo, en comparación con una relación obtenida en el grupo normal.

15 Basándose en la relación de inhibición del ácido úrico en plasma obtenida, valores de actividad (%) con relación a los valores de actividad obtenidos en los ensayos llevados a cabo simultáneamente usando TMX-67 (0,3 mg/kg) o alopurinol (3 mg/kg).

(Resultados del ensayo)

Los resultados del ensayo se presentan en las Tablas 11 y 12.

Como resulta evidente a partir de las Tablas 11 y 12, los compuestos de la presente invención muestran una excelente acción inhibitoria de la xantina oxidasa en el ensayo farmacológico *in vivo*.

Tabla 11

Compuesto de ensayo (Ejemplo n°)	IC ₅₀ (nM) In Vitro	(%) alopurinol (3 mg/kg) In Vivo	(%) TMX-67 (0,3 mg/kg) In Vivo
Ejemplo 2	13,8	90	27
3	19,2	95	80
4	18,6	87	82
5	20,2	136	136
6	30,2	-	15
7	8,8	117	120
9	14,6	78	54
11	51,9	51	-
12	9,3	119	113
14	8,5	81	19
16	52,6	104	64
17	16,8	102	44
18	8,0	113	105
20	10,2	114	117
21	5,4	99	109
23	27,0	115	102
25	18,7	86	72
26	9,7	61	-
28	67,6	113	83

ES 2 367 118 T3

29	24,6	14	-
30	119,0	94	-
31	36,8	107	35

El nº de Ejemplo corresponde al Ejemplo mencionado anteriormente.

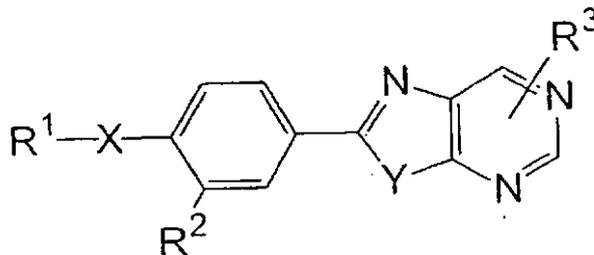
Tabla 12

Test compound (Ejemplo nº)	IC ₅₀ (nM) In Vitro	(%) alopurinol (3 mg/kg) In Vivo	(%) TMX-67 (0,3 mg/kg) In Vivo
Ejemplo 8	-	-	125
10	22,6	-	84
13	-	-	141
24	18,5	-	28
27	-	36	-
32	9,2	81	38
33	-	-	48
35	-	-	61
37	28,2	-	107
39	13,5	-	33
40	-	107	30
43	-	-	185
46	17,7	-	223
49	10,8	-	140

El nº de Ejemplo corresponde al Ejemplo mencionado anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la siguiente fórmula (I) o sales del mismo:



en la que

5 R¹ representa un grupo arilo que tiene 6-10 átomos de carbono o un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo y átomo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo alquilo sustituido con halógeno que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene 1-8 átomos de carbono que está sustituido con un grupo
10 alcoxi que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo alcoxycarbonilo que tiene 2-8 átomos de carbono, formilo, carboxilo, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, un grupo arilo que tiene 6-10 átomos de carbono, y un grupo ariloxi que tiene 6-10 átomos de carbono;

R² representa ciano, nitro, formilo, carboxilo, carbamoilo, o un grupo alcoxycarbonilo que tiene 2-8 átomos de carbono;

15 R³ representa hidroxilo, amino, carboxilo, mercapto, OR⁴ o NHR⁵, en los que cada uno de R⁴ y R⁵ es un grupo alquilo que tiene 1-8 átomos de carbono que pueden tener un sustituyente seleccionado del grupo y átomo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, un grupo arilo que tiene 6-10 átomos de carbono, y un grupo ariloxi que tiene 6-10 átomos de carbono;

X representa oxígeno, -N(R⁶)- o -S(O)_n-, en el que R⁶ es hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1-8 átomos de carbono, o el grupo para R¹, y n es un número entero de 0 a 2; y

20 Y representa oxígeno o azufre.

2. Los compuestos o sales de los mismos definidos en la reivindicación 1, en los que R¹ representa un grupo fenilo, naftilo, furilo, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, pirimidinilo, tiazolilo, piridilo, indolilo o quinolilo, que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo y átomo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo alquilo sustituido con halógeno que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo alcoxycarbonilo que tiene 2-8 átomos de carbono, formilo, carboxilo, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, un grupo arilo que tiene 6-10 átomos de carbono, y un grupo ariloxi que tiene 6-10 átomos de carbono.

3. Los compuestos o sales de los mismos definidos en la reivindicación 1, en los que R¹ representa un grupo fenilo que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo y átomo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo alquilo sustituido con halógeno que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo alcoxycarbonilo que tiene 2-8 átomos de carbono, formilo, carboxilo, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, un grupo arilo que tiene 6-10 átomos de carbono, y un grupo ariloxi que tiene 6-10 átomos de carbono.

4. Los compuestos o sales de los mismos definidos en la reivindicación 1, en los que R¹ representa un grupo fenilo que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo y átomo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo alquilo sustituido con halógeno que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo alcoxycarbonilo que tiene 2-8 átomos de carbono, formilo, carboxilo, halógeno, fenilo, y fenoxi.

5. Los compuestos o sales de los mismos definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que R² representa ciano o nitro.

40 6. Los compuestos o sales de los mismos definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que R² representa ciano.

7. Los compuestos o sales de los mismos definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que R³ representa hidroxilo.

8. Los compuestos o sales de los mismos definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en los que R³ está unido en la posición 4 del heteroanillo condensado.
9. Los compuestos o sales de los mismos definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en los que X es oxígeno, NH, o azufre.
- 5 10. Los compuestos o sales de los mismos definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en los que X es oxígeno.
11. Los compuestos o sales de los mismos definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en los que Y es azufre.
- 10 12. Un inhibidor de xantina oxidasa que contiene como ingrediente activo un compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
13. Un agente para tratar hiperuricemia que contiene como ingrediente activo un compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.