(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 599 252**

(51) Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2012 PCT/EP2012/072130**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.05.2013 WO13068458**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2012 E 12801466 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2776445**

(54) Título: **Derivados de tiazolo-pirimidina terapéuticamente activos**

(30) Prioridad:

10.11.2011 GB 201119401

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.01.2017

(73) Titular/es:

UCB BIOPHARMA SPRL (50.0%)
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels, BE y
KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN K.U. LEUVEN R&D (50.0%)

(72) Inventor/es:

BROOKINGS, DANIEL CHRISTOPHER;
FORD, DANIEL JAMES;
FRANKLIN, RICHARD JEREMY;
GHAWALKAR, ANANT RAMRAO;
KULISA, CLAIRE LOUISE;
NEUSS, JUDI CHARLOTTE y
REUBERSON, JAMES THOMAS

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 599 252 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

Derivados de tiazolo-pirimidina terapéuticamente activos

La presente invención se refiere a una clase de derivados de pirimidina condensada, y a su uso en terapia. Más particularmente, la presente invención da a conocer derivados de tiazolo[5,4-d]-pirimidina que no están sustituidos en la posición 2, y que están sustituidos en la posición 7 por un resto monocíclico, bicíclico o espirocíclico enlazado. Estos compuestos son beneficiosos como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de trastornos inflamatorios, autoinmunes y oncológicos adversos, en el tratamiento de enfermedades víricas y en el manejo de rechazo de trasplante de órganos y células.

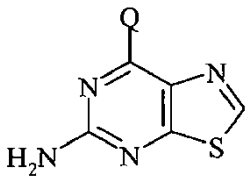
Además, los compuestos según la presente invención pueden ser beneficiosos como patrones farmacológicos para el uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles como radioligandos en ensayos para detectar compuestos farmacológicamente activos.

El documento WO 2010/103130 describe una familia de derivados de oxazolo[5,4-*d*]pirimidina, tiazolo[5,4-*d*]-pirimidina, tieno[2,3-*d*]pirimidina y purina que son activos en una gama de ensayos, incluida la prueba de reacción de linfocitos mixtos (MLR), y se indica que son eficaces para el tratamiento de trastornos inmunes y autoinmunes, y de rechazo de trasplante de órganos y células. La solicitud de patente internacional conjuntamente en trámite PCT/EP2011/058276, publicada el 1 de diciembre de 2011 como WO 2011/147753, describe que la misma familia de compuestos posee actividad antivírica importante. Asimismo, la solicitud de patente internacional conjuntamente en trámite PCT/IB2011/002248, publicada el 22 de marzo de 2012 como WO 2012/035423, describe que la misma familia de compuestos tiene actividad antineoplásica importante.

La técnica anterior disponible en la actualidad no describe ni sugiere la clase estructural precisa de derivados de tiazolo[5,4-*d*]pirimidina que da a conocer la presente invención, en donde la posición 2 no está sustituida.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son activos como inhibidores cuando se someten a la prueba de reacción de linfocitos mixtos (MLR). La prueba de MLR pronostica la inmunosupresión o la inmunomodulación. Por lo tanto, cuando se someten a la prueba de MLR, los compuestos de la presente invención exhiben un valor CI_{50} de 10 μM o menos, en general de 5 μM o menos, usualmente de 2 μM o menos, habitualmente de 1 μM o menos, adecuadamente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos, y preferiblemente de 20 nM o menos (el experto en la técnica apreciará que una cifra de C_{50} inferior representa un compuesto más activo).

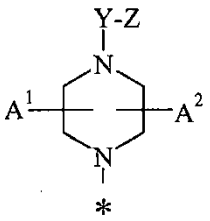
La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IA) o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.



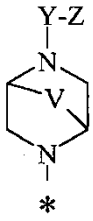
(IA)

en donde

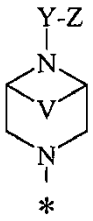
Q representa un grupo de fórmula (Qa), (Qb), (Qc), (Qd) o (Qe):



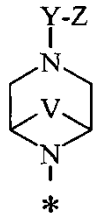
(Qa)



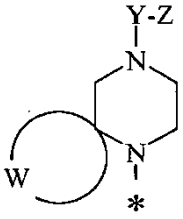
(Qb)



(Qc)



(Qd)



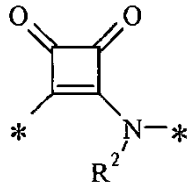
(Qe)

en donde el asterisco (*) representa el punto de sujeción al resto de la molécula;

V representa $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$;

W representa el residuo de un grupo cicloalquilo C_{3-7};

Y representa un enlace covalente, o un grupo enlazador seleccionado entre -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(O)O-, $-C(O)N(R^2)-$ y $-S(O)_2N(R^2)-$, o un grupo enlazador de fórmula (Ya):



(Ya)

en donde el asterisco (*) representa el punto de sujeción al resto de la molécula;

Z representa hidrógeno; o alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquil C_{3-7}-alquilo (C_{1-6}), arilo, aril-alquilo (C_{1-6}), heteroarilo o heteroaril-alquilo (C_{1-6}), en donde cualquiera de dichos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6}, trifluorometilo, ciano-alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo (C_{3-7}), halo-heterocicloalquilo (C_{3-7}), alquil (C_{1-6})-heterocicloalquilo (C_{3-7}), alcoxicarbonil (C_{2-6})-heterocicloalquilo (C_{3-7}), dihaloheterocicloalquilo (C_{3-7}), heterocicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-6})-heterocicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), heteroarilo, hidroxi, oxo, alcoxi C_{1-6}, difluorometoxi, trifluorometoxi, heterocicloalcoxi (C_{3-7}), alcoxicarbonil (C_{2-6})-heterocicloalcoxi (C_{3-7}), heterocicloalquil (C_{3-7})-alcoxi (C_{1-6}), ariloxi, haloariloxi, alcoxiariloxi (C_{1-6}), alquilendioxi C_{1-3}, dihaloalquilendioxi (C_{1-3}), arilcarboniloxi, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, amino, alquilamino C_{1-6}, di-alquil-amino (C_{1-6}), dialquilamino (C_{1-6})-alquilo (C_{1-6}), arilamino, alquilcarbonilamino C_{2-6}, alcoxi C_{2-6}-carbonilamino, alquilsulfonilamino C_{1-6}, formilo, alquilcarbonilo C_{2-6}, cicloalquilcarbonilo C_{3-6}, heterocicloalquilcarbonilo C_{3-6}, carboxi, alcoxicarbonilo C_{2-6}, ariloxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6}, di-alquilaminocarbonilo (C_{1-6}), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} y dialquilaminosulfonilo (C_{1-6});

A^1 representa hidrógeno, ciano o trifluorometilo; o A^1 representa alquilo C_{1-6}, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre $-OR^a$, $-NR^bR^c$, $-CO_2R^d$ y $-CONR^bR^c$; o A^1 representa cicloalquilo C_{3-7};

A^2 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^2 representa hidrogeno; o alquilo C_{1-6}, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre $-OR^a$ y $-NR^bR^c$;

R^a representa hidrógeno; o R^a representa alquilo C_{1-6}, arilo, aril-alquilo (C_{1-6}), heteroarilo o heteroaril-alquilo (C_{1-6}), en donde cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre alcoxi C_{1-6} y oxo;

R^b y R^c independientemente representan hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7} alquilo (C_{1-6}), arilo, arilalquilo(C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquil C_{3-7}-alquilo (C_{1-6}), heteroarilo o heteroarilalquilo (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes;

en donde los sustituyentes opcionales en R^b se seleccionan independientemente entre alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, hidroxi, ciano, alcoxicarbonilo C_{2-6}, di-alquilamino (C_{1-6}) y alcoxicarbonilamino C_{2-6}; y

en donde los sustituyentes opcionales en R^c se seleccionan independientemente entre alquilcarbonilo C_{2-6} y

alcoxicarbonilo C_{2-6}; o

R^b y R^c, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, oxazolidin-3-ilo, isoxazolidin-2-ilo, tiazolidin-3-ilo, isotiazolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, homomorfolin-4-ilo u homopiperazin-1-ilo, en donde cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, hidroxi, hidroxi-alquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), ciano, oxo, alquilcarbonilo C_{2-6}, carboxi, alcoxicarbonilo C_{2-6}, amino, alquilcarbonilamino C_{2-6}, alquilcarbonilamino C_{2-6}-alquilo(C_{1-6}), alcoxicarbonilamino C_{2-6}, alquil-sulfonilamino C_{1-6} y aminocarbonilo; y

R^d representa hidrógeno; o alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} o heteroarilo, en donde cualquiera de las grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, oxo, alquilcarboniloxi C_{2-6} y di-alquilamino (C_{1-6}).

La presente invención también da a conocer un compuesto de fórmula (IA) como se ilustró anteriormente, o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Q representa un grupo de fórmula (Qa);

Y representa un enlace covalente, o un grupo enlazador seleccionado entre -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -C(O)O-, -C(O)N(R^2)- y -$S(O)_2$N(R^2)-;

Z representa hidrógeno; o alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7} alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquil C_{3-7}-alquilo (C_{1-6}), arilo, arilalquilo(C_{1-6}), heteroarilo o heteroarilalquilo (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes como se definió anteriormente;

A^1 representa hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C_{1-6}, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre -OR^a y -NR^bR^c;

A^2 representa hidrógeno;

R^a representa alquilo C_{1-6}, arilo, aril-alquilo (C_{1-6}), heteroarilo o heteroaril-alquilo (C_{1-6}), en donde cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió precedentemente; y

R^2, R^b y R^c son como se han definido anteriormente.

Donde cualquiera de los grupos en los compuestos de fórmula (IA) anteriores se afirma que está opcionalmente sustituido, este grupo puede estar no sustituido, o sustituido por uno o más sustituyentes. Por regla general, tales grupos serán no sustituidos, o estarán sustituidos por uno o dos sustituyentes.

Para el uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (IA) serán sales farmacéuticamente aceptables. Pueden ser útiles, sin embargo otras sales en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de esta invención incluyen sales de adición de ácido, que se pueden formar, por ejemplo, mezclando una disolución del compuesto de la invención con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido fosfórico. Además, donde los compuestos de la invención llevan un resto ácido, p. ej. carboxi, sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, p.ej. sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, p.ej. sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, p. ej. sales de amonio cuaternario.

La presente invención incluye en su alcance solvatos de los compuestos de fórmula (IA) anterior. Tales solvatos se pueden formar con disolventes orgánicos comunes, p.ej. disolventes hidrocarbonados tales como benceno o tolueno; disolventes clorados tales como cloroformo o diclorometano; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol o isopropanol; disolventes etéricos tales como éter dietílico o tetrahidrofurano; o disolventes estéricos tales como acetato de etilo. Alternativamente, los solvatos de los compuestos de fórmula (IA) se pueden formar con agua, en cuyo caso serán hidratos.

Grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de la invención incluyen grupo alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, grupos alquilo C_{1-4}. Ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y grupos propilo, butilo, pentilo y hexilo de cadena lineal o ramificada. Grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo. Expresiones derivadas tal como "alcoxi C_{1-6}", "alquil(C_{1-6})-tio", "alquil(C_{1-6})-sulfonilo" y "alquil(C_{1-6})-amino" son para ser construidas en consecuencia.

Los grupos alquenilo C_{2-6} adecuados incluyen vinilo, alilo y prop-1-en-2-ilo.

Los grupos cicloalquilo C_{3-7} adecuados, que pueden comprender análogos de los mismos benzo condensados, incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo, preferiblemente fenilo.

Grupos aril-alquilo(C_{1-6}) adecuados incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo.

Grupos heterocicloalquilo adecuados, que pueden comprender análogos benzo-condensados de los mismos, incluyen oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrobenzofuranilo, pirrolidinilo, indolinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidropiranilo, cromanilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, benzoxazinilo y tiomorfolinilo.

Grupos heteroarilo adecuados incluyen grupos furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, dibenzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo, indazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, imidazo[2,1-*b*]tiazolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[4,5-*b*]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, triazinilo y cromenilo.

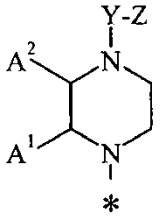
El término "halógeno", como se emplea en esta memoria, se pretende que incluya átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, típicamente flúor, cloro o bromo.

Donde los compuestos de fórmula (IA) tienen uno o más centros asimétricos, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Donde los compuestos de la invención poseen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. La invención es para ser entendida para extenderse a todos los tales enantiómeros y diastereómeros, y a mezclas de los mismos en cualquier proporción, incluyendo racematos. La fórmula (IA) y las fórmulas representadas en lo sucesivo pretenden representar todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o muestre otra cosa. Además, los compuestos de fórmula (IA) pueden existir como tautómeros, por ejemplo tautómeros ceto ($CH_2C=O$)↔enol (CH=CHOH) o tautómeros amida (NHC=O)↔hidroxiimina (N=COH). La fórmula (IA) y las fórmulas representadas en lo sucesivo pretenden representar todos los tautómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o muestre otra cosa.

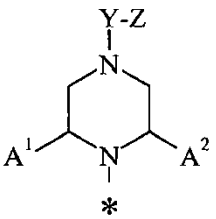
Se va a entender que cada átomo individual presente en la fórmula (IA), o en las fórmulas representadas en adelante, puede de hecho estar presente en la forma de cualquiera de sus isótopos que se dan de forma natural, con el(los) isótopo(s) más abundante(s) prefiriéndose. Así, por medio de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (IA) o en las fórmulas representadas en adelante, puede estar presente como un átomo ^{1}H, ^{2}H (deuterio) o ^{3}H (tritio), preferiblemente ^{1}H. De forma similar, por medio de ejemplo, cada átomo de carbono individual en la fórmula (IA) o en las fórmulas representadas en adelante, puede estar presente como un átomo ^{12}C, ^{13}C o ^{14}C, preferiblemente ^{12}C.

En una realización particular, Q representa un grupo de fórmula (Qa) como se definió anteriormente. En una segunda realización, Q representa un grupo de fórmula (Qb) como se definió anteriormente. En una tercera realización, Q representa un grupo de fórmula (Qc) como se definió anteriormente. En una cuarta realización, Q representa un grupo de fórmula (Qd) como se definió anteriormente. En una quinta realización, Q representa un grupo de fórmula (Qe) como se definió anteriormente.

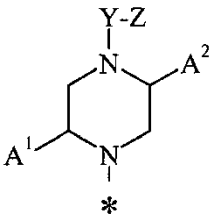
En donde Q representa un grupo de fórmula (Qa) como se definió anteriormente, que puede ser un grupo de fórmula (Qa-1), (Qa-2), (Qa-3), (Qa-4), (Qa-5) o (Qa-6):



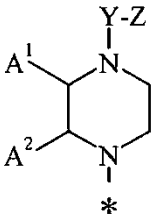
(Qa-1)



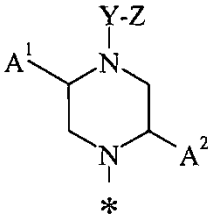
(Qa-2)



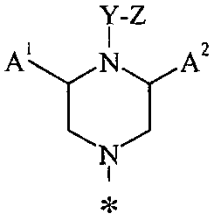
(Qa-3)



(Qa-4)



(Qa-5)



(Qa-6)

en donde el asterisco (*) representa el punto de sujeción al resto de la molécula; y

Y, Z, A^1 y A^2 son como se definió anteriormente.

En una primera realización, Q representa un grupo de fórmula (Qa-1) como se definió anteriormente.

En una segunda realización, Q representa un grupo de fórmula (Qa-2) como se definió anteriormente.

En una tercera realización, Q representa un grupo de fórmula (Qa-3) como se definió anteriormente.

En una cuarta realización, Q representa un grupo de fórmula (Qa-4) como se definió anteriormente.

En una quinta realización, Q representa un grupo de fórmula (Qa-5) como se definió anteriormente.

En una sexta realización, Q representa un grupo de fórmula (Qa-6) como se definió anteriormente.

En una realización, V representa $-CH_2-$ o $-C(CH_3)_2-$. En un primer aspecto de esa realización, V representa $-CH_2-$. En un segundo aspecto de esa realización, V representa $-C(CH_3)_2-$. En donde Q representa un grupo de fórmula (Qb) y V representa $-CH_2-$ o $-C(CH_3)_2-$, en donde el resto bicíclico que contiene el entero V es un sistema de anillo 2,5-diazabiciclo[2.2.1]-heptano. En donde Q representa un grupo de fórmula (Qc) o (Qd) y V representa $-CH_2-$ o $-C(CH_3)_2-$, en donde el resto bicíclico que contiene el entero V es un sistema de anillo 3,6-diazabiciclo[3.1.1]-heptano.

En otra realización, V representa $-CH_2CH_2-$. En donde Q representa un grupo de fórmula (Qb) y V representa $-CH_2CH_2-$, en donde el resto bicíclico que contiene el entero V es un sistema de anillo 2,5-diazabiciclo[2.2.2]octano. En donde Q representa un grupo de fórmula (Qc) o (Qd) y V representa $-CH_2CH_2-$, en donde el resto bicíclico que contiene el entero V es un sistema de anillo 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano.

En otra realización, V representa $-CH_2CH_2CH_2-$. En donde Q representa un grupo de fórmula (Qb) y V representa $-CH_2CH_2CH_2$, en donde el resto bicíclico que contiene el entero V es un sistema de anillo 6,8-diazabiciclo[3.2.2]nonano. En donde Q representa un grupo de fórmula (Qc) o (Qd) y V representa $-CH_2CH_2CH_2$, en donde el resto bicíclico que contiene el entero V es un sistema de anillo 7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano.

En donde Q representa un grupo de fórmula (Qe), en donde el grupo cicloalquilo C_{3-7} del cual W es el residuo está espiro -condensado al anillo de seis miembros adyacente que contiene dos átomos de nitrógeno. El grupo cíclico del cual W es el residuo se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Adecuadamente, el grupo cíclico del cual W es el residuo es un grupo cicloalquilo C_{4-6}. En una realización particular, el grupo cíclico del cual W es el residuo es ciclobutilo.

Típicamente, Y representa un enlace covalente, o un grupo enlazador seleccionado entre -C(O)-, -C(O)O- y $-C(O)N(R^2)-$, o un grupo enlazador de fórmula (Ya) como se definió anteriormente.

Adecuadamente, Y representa un enlace covalente o un grupo enlazador seleccionado entre -C(O)- y $-C(O)N(R^2)-$.

Acertadamente, Y representa un enlace covalente, o un grupo enlazador seleccionado entre -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(O)O-, $-C(O)N(R^2)-$ y $-S(O)_2N(R^2)-$.

Los valores adecuados de Y incluyen -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(O)O-, $-C(O)N(R^2)-$ y $-S(O)_2N(R^2)-$.

Los valores seleccionados de Y incluyen -C(O)- y $-C(O)N(R^2)-$.

En una primera realización, Y representa un enlace covalente. En una segunda realización, Y representa -C(O)-. En una tercera realización, Y representa -S(O)-. En una cuarta realización, Y representa $-S(O)_2-$. En una quinta realización, Y representa -C(O)O-. En una sexta realización, Y representa $-C(O)N(R^2)-$. En una séptima realización, Y representa $-S(O)_2N(R^2)-$. En una octava realización, Y representa un grupo de fórmula (Ya) como se definió anteriormente.

En general, Z representa hidrógeno; o alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7} alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquil C_{3-7}-alquilo (C_{1-6}), arilo, arilalquilo(C_{1-6}), heteroarilo o heteroarilalquilo (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

Acertadamente, Z representa alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquil C_{3-7}-alquilo (C_{1-6}), arilo, aril-alquilo (C_{1-6}), heteroarilo o heteroaril-alquilo (C_{1-6}), en donde cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

Típicamente, Z representa alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7} alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquil C_{3-7}-alquilo (C_{1-6}), arilo, arilalquilo(C_{1-6}), heteroarilo o heteroarilalquilo (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

Adecuadamente, Z representa alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquil C_{3-7}-alquilo (C_{1-6}), arilo, aril-alquilo (C_{1-6}), heteroarilo o heteroaril-alquilo (C_{1-6}), en donde cualquiera de dichos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

En una primera realización, Z representa hidrógeno. En una segunda realización, Z representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En una tercera realización, Z representa alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido. En una cuarta realización, Z representa cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido. En una quinta realización, Z representa cicloalquilo C_{3-7}-alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido. En una sexta realización, Z representa heterocicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido. En una séptima realización, Z representa heterocicloalquil C_{3-7}-alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido. En una octava realización, Z representa arilo opcionalmente sustituido. En una novena realización, Z representa aril-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En una décima realización, Z representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En una décimo primera realización, Z representa heteroaril-alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido.

Los valores adecuados de Z incluyen metilo, ciclopentiletilo, morfolinilmetilo, fenilo, bencilo, feniletilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, piridinilmetilo, furiletilo, bencimidazoliletilo y piridiniletilo, en donde cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente. Los valores adicionales incluyen etilo, isopropenilo, ciclopropilo, indanilo, ciclopropilmetilo, pirrolidinilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, dihidrobenzofuranilmetilo, morfoliniletilo, furilo, tienilo, indolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, indolilmetilo, tiazolilmetilo e imidazo[2,1-*b*]tiazolilmetilo, en donde cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

En una realización particular, Z es distinto de hidrógeno.

En una realización, Z no está sustituido. En otra realización, Z está sustituido con uno o más sustituyentes, típicamente uno, dos o tres sustituyentes, adecuadamente uno o dos sustituyentes, como se definió anteriormente. En un aspecto de esa realización, Z está monosustituido. En otro aspecto de esa realización, Z está disustituido. En otro aspecto de esa realización, Z está trisustituido.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en Z incluyen uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6}, trifluorometilo, ciano-alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo (C_{3-7}), halo-heterocicloalquilo (C_{3-7}), alquil (C_{1-6})-heterocicloalquilo (C_{3-7}), alcoxicarbonil (C_{2-6})-heterocicloalquilo (C_{3-7}), dihalo-heterocicloalquilo (C_{3-7}), heterocicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-6})-heterocicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), heteroarilo, hidroxi, oxo, alcoxi C_{1-6}, difluorometoxi, trifluorometoxi, heterocicloalcoxi (C_{3-7}), alcoxicarbonil (C_{2-6})-heterocicloalcoxi (C_{3-7}), heterocicloalquil (C_{3-7})-alcoxi (C_{1-6}), ariloxi, haloariloxi, alcoxiariloxi (C_{1-6}), alquilendioxi C_{1-3}, dihaloalquilenodioxi (C_{1-3}), arilcarboniloxi, dialquilamino (C_{1-6}), dialquilamino (C_{1-6})-alquilo (C_{1-6}), alquilcarbonilamino C_{2-6}, alcoxicarbonilo C_{2-6}, ariloxicarbonilo y aminocarbonilo.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en Z incluyen uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, difluorometoxi, trifluorometoxi, ariloxi, alcoixariloxi (C_{1-6}), alquilenodioxi C_{1-3} y dialquil (C_{1-6})-amino.

Los ejemplos típicos de sustituyentes específicos en Z incluyen fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxi, oxo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, clorofenoxi, metoxifenoxi, metilenodioxi, etilenodioxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, *terc*-butilamino, dimetilamino, fenilamino, acetilamino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, ciclopropilcarbonilo, azetidinilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilamino-sulfonilo. Los ejemplos adicionales incluyen etilo, *terc*-butilo, cianometilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fluoroazetidinilo, fluoropirrolidinilo, metil-piperazinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilo, difluoroazetidinilo, difluoropirrolidinilo, difluoropiperidinilo, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, morfolinilmetilo, metilpiperazinilmetilo, pirazolilo, imidazolilo, oxetaniloxi, azetidiniloxi, tetrahidrofuraniloxi, pirrolidiniloxi, *terc*-butoxicarbonilazetidiniloxi, *terc*-butoxicarbonilpirrolidiniloxi, tetrahidrofuranilmetoxi, morfoliniletoxi, difluorometilenodioxi, benzoiloxi, dimetilaminometilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo y benciloxicarbonilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en Z incluyen fluoro, cloro, ciano, nitro, metilo, etilo, *terc-butilo,* trifluorometilo, cianometilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fluoroazetidinilo, fluoropirrolidinilo, metilpiperazinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilo, difluoroazetidinilo, difluoropirrolidinilo, difluoropiperidinilo,

pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, morfolinilmetilo, metilpiperazinilmetilo, pirazolilo, imidazolilo, hidroxi, oxo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, oxetaniloxi, azetidiniloxi, tetrahidrofuraniloxi, pirrolidiniloxi, *terc*-butoxicarbonilazetidiniloxi, *terc*-butoxicarbonilpirrolidiniloxi, tetrahidrofuranilmetoxi, morfoliniletoxi, fenoxi, clorofenoxi, metoxifenoxi, metilenodioxi, etilenodioxi, difluorometilenodioxi, benzoiloxi, dimetilamino, dimetilaminometilo, acetilamino, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y aminocarbonilo.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes específicos en Z incluyen fluoro, metilo, hidroxi, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, metoxifenoxi, etilenodioxi y dimetilamino.

Los valores seleccionados de Z incluyen fenoximetilo, clorofenoximetilo, metoxifenoximetilo, *terc*-butoxicarbonilmetilo, benciloxicarbonilmetilo, fenoxietilo, isopropenilo, ciclopropilo, indanilo, ciclopropilmetilo, ciclopentiletil,o (metil)(oxo)pirrolidinilo, dihidrobenzofuranilo, metilindolinilo, dihidrobenzofuranilmetilo, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, fenilo, nitrofenilo, metilfenilo, etilfenilo, cianometilfenilo, morfolinilfenilo, pirazolilfenilo, imidazolilfenilo, metoxifenilo, difluorometoxifenilo, trifluorometoxifenilo, morfoliniletoxi-fenilo, etilenodioxifenilo, difluorometetilenodioxifenilo, benzoiloxifenilo, dimetilaminofenilo, acetilaminofenilo, aminocarbonilfenilo, (cloro)(metil)-fenilo, dimetilfenilo, (metil)(trifluorometil)fenilo, bis(trifluorometil)fenilo, (fluoropirrolidinil)(metil)fenilo, (metil)(pirrolidinilmetil)fenilo, (metil)-(morfolinilmetil)fenilo, (metil)(metilpiperazinilmetil)fenilo, (fluoro)-(metoxi)fenilo, (cloro)(metoxi)fenilo, (ciano)(metoxi)fenilo, (metoxi)-(metil)fenilo, (metoxi)(trifluorometil)fenilo, dimetoxifenilo, (difluorometoxi)-(metil)fenilo, (metil)(oxetaniloxi)fenilo, (azetidiniloxi) (metil)fenilo, (*terc*-butoxicarbonilazetidiniloxi)(metil)fenilo, (metil)(tetrahidrofuranilmetoxi)-fenilo, (metil)(morfoliniletoxi)fenilo, (dimetilaminometil)(metil)fenilo, trimetoxifenilo, bencilo, cianobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, metilenodioxibencilo, dimetilaminobencilo, dimetoxibencilo, feniletilo, fluorofeniletilo, metilfeniletilo, (hidroxi)(fenil)etilo, metoxifeniletilo, metilfurilo, tienilo, metilindolilo, pirazolilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, indazolilo, dimetil-isoxazolilo, tiazolilo, metiltiazolilo, *terc*-butiltiazolilo, etoxicarbonitiazolilo, benzotiazolilo, metoxibenzotiazolilo, metilimidazolilo, bencimidazolilo, metil-bencimidazolilo, trifluorometilbencimidazolilo, piperidinilmetilbencimidazolilo, morfolinilmetilbencimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, piridinilo, cloropiridinilo, metilpiperazinilpiridinilo, metoxipiridinilo, dimetilpiridinilo, (metil)-(trifluorometil)piridinilo, (azetidinil)(metil)piridinilo, (metil)(pirrolidinil)piridinilo, (metil)(piperazinil)piridinilo, (fluoroazetidinil)(metil)piridinilo, (fluoropirrolidinil)-(metil)piridinilo, (metil)(metilpiperazinil)piridinilo, (*terc*-butoxicarbonilpiperazinil)(metil)piridinilo, (difluoroazetidinil)(metil)piridinilo, (difluoropirrolidinil)(metil)piridinilo, (difluoropiperidinil)(metil)piridinilo, (metil)-(pirrolidinilmetil)piridinilo, (metil)(morfolinilmetil)piridinilo, (metil)-(metilpiperazinilmetil)piridinilo, (cloro)(metoxi)piridinilo, (metoxi)(metil)-piridinilo, (metoxi)(trifluorometil)piridinilo, dimetoxipiridinilo, (difluorometoxi)-(metil)piridinilo, (metil)(tetrahidrofuraniloxi)piridinilo, (metil)(pirrolidiniloxi)-piridinilo, (*terc*-butoxicarbonilazetidiniloxi)(metil)piridinilo, (*terc*-butoxicarbonil-pirrolidiniloxi)(metil)piridinilo, (dimetilamino)(metil)piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, metoxipiridazinilo, pirimidinilo, metoxipirimidinilo, (metoxi)-(metil)pirimidinilo, pirazinilo, metoxipirazinilo, (metoxi)(metil)pirazinilo, quinoxalinilo, indolilmetilo, tiazolilmetilo, metiltiazolilmetilo, imidazo[2,1-*b*]-tiazolilmetilo, piridinilmetilo, furiletilo, bencimidazoliletilo y piridiniletilo.

Los valores específicos de Z incluyen fenoximetilo, metoxifenoximetilo, ciclopentiletilo, morfolinilmetilo, fenilo, metilfenilo, metoxifenilo, difluorometoxifenilo, trifluorometoxifenilo, etilenodioxifenilo, dimetilaminofenilo, (metoxi)(metil)fenilo, dimetoxifenilo, trimetoxifenilo, bencilo, metoxibencilo, feniletilo, fluorofeniletilo, metilfeniletilo, (hidroxi)(fenil)etilo, metoxifeniletilo, pirazolilo, metilpirazolilo, indazolilo, dimetilisoxazolilo, metil-imidazolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, piridinilmetilo, furiletilo, bencimidazoliletilo y piridiniletilo.

Un valor particular de Z es metoxifenilo, especialmente 4-metoxifenilo.

Otro valor particular de Z es (metoxi)(metil)fenilo, especialmente 4-metoxi-2-metilfenilo.

Otro valor particular de Z es (difluoroazetidinil)(metil)piridinilo, especialmente 6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-metilpiridin-3-ilo.

Típicamente, A^1 representa hidrógeno o ciano; o A^1 representa alquilo C_{1-6}, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre $-OR^a$, $-CO_2R^d$ y $-CONR^bR^c$; o A^1 representa cicloalquilo C_{3-7}

Los valores adecuados de A^1 incluyen hidrógeno, metilo y trifluorometilo.

En una realización particular, A^1 representa hidrógeno. En otra realización, A^1 representa ciano. En otra realización, A^1 representa trifluorometilo. En otra realización, A^1 representa alquilo C_{1-6}, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre $-OR^a$, $-NR^bR^c$, $-CO_2R^d$ y $-CONR^bR^c$. En un aspecto de esa realización, A^1 representa alquilo C_{1-6}, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre $-OR^a$, $-CO_2R^d$ y $-CONR^bR^c$. En otro aspecto de esa realización, A^1 representa alquilo C_{1-6}, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre $-OR^a$ y $-NR^bR^c$. En otro aspecto de esa realización, A^1 representa alquilo C_{1-6} no sustituido, típicamente metilo, etilo, isopropilo o isobutilo, especialmente metilo. En otro aspecto de esa realización, A^1 representa alquilo C_{1-6} monosustituido con $-OR^a$, $-CO_2R^d$ o $-CONR^bR^c$. En otro aspecto de esa realización, A^1 representa alquilo C_{1-6} monosustituido con $-OR^a$ o $-NR^bR^c$. En otro aspecto de esa realización, A^1 representa alquilo C_{1-6}, disustituido con dos sustituyentes

independientemente seleccionados entre $-OR^a$ y $-NR^bR^c$. En una realización adicional, A^1 representa cicloalquilo C_{3-7}, especialmente ciclopropilo.

Los valores seleccionados de A^1 incluyen hidrógeno, ciano, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, $-CH_2OR^a$, $-CH_2CH_2OR^a$, $-CH_2CO_2R^d$, $-CH_2CONR^bR^c$ y ciclopropilo.

Los valores particulares de A^1 incluyen hidrógeno, metilo e hidroximetilo.

En una realización particular, A^2 representa hidrógeno. En otra realización, A^2 representa alquilo C_{1-6}, especialmente metilo.

Los valores seleccionados de A^2 incluyen hidrógeno y metilo.

Adecuadamente, R^2 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}.

Los valores adecuados de R^2 incluyen hidrógeno y metilo.

En una realización, R^2 representa hidrógeno. En otra realización, R^2 representa alquilo C_{1-6}, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre $-OR^a$ y $-NR^bR^{c.}$ En un aspecto de esa realización, R^2 representa alquilo C_{1-6} no sustituido, especialmente metilo. En otro aspecto de esa realización, R^2 representa alquilo C_{1-6} monosustituido con $-OR^a$ o $-NR^bR^c$. En otro aspecto de esa realización, R^2 representa alquilo C_{1-6}, disustituido con dos sustituyentes independientemente seleccionados entre $-OR^a$ y $-NR^bR^{c.}$

Típicamente, R^a representa hidrógeno; o R^a representa alquilo C_{1-6}, arilo o heteroaril-alquilo (C_{1-6}), en donde cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió precedentemente.

Adecuadamente, R^a representa alquilo C_{1-6}, arilo o heteroaril-alquilo (C_{1-6}), en donde cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió precedentemente.

Los valores acertados de R^a incluyen hidrógeno; y metilo, etilo, bencilo o isoindolil-propilo, en donde cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

Los valores seleccionados de R^a incluyen metilo, etilo, bencilo e isoindolilpropilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R^a incluyen metoxi y oxo.

En una realización, R^a representa hidrógeno. En otra realización, R^a representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^a idealmente representa alquilo C_{1-6} no sustituido, especialmente metilo. En otro aspecto de esa realización, R^a idealmente representa alquilo C_{1-6} sustituido, especialmente metoxietilo. En otra realización, R^a representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^a representa arilo no sustituido, especialmente fenilo. En otro aspecto de esa realización, R^a representa arilo monosustituido. En otra realización, R^a representa aril-alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido, idealmente aril-alquilo (C_{1-6}) no sustituido, especialmente bencilo. En otra realización, R^a representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R^a representa heteroaril-alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido, p. ej., dioxoisoindolilpropilo.

Los valores específicos de R^a incluyen metilo, metoxietilo, bencilo y dioxoisoindolilpropilo.

Acertadamente, R^a representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}.

Los valores individuales de R^a incluyen hidrógeno y metilo.

En un aspecto particular, R^b representa hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7} alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquil C_{3-7}-alquilo (C_{1-6}), arilo, arilalquilo(C_{1-6}), heteroarilo o heteroarilalquilo (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

Los valores seleccionados de R^b incluyen hidrógeno; o alquilo C_{1-6}, aril-alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7} o heterocicloalquil C_{3-7}-alquilo (C_{1-6}), en donde cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

Valores típicos de Rb incluyen hidrógeno y alquilo C_{1-6}.

Ilustrativamente, Rb representa hidrógeno o trifluorometilo; o metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, alilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, feniletilo, azetidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, azetidinilmetilo, tetrahidrofurilmetilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, tiazolidinilmetilo, imidazolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, tetrahidroquinolinilmetilo, piperazinilpropilo, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, piridinilo, indolilmetilo,

pirazolilmetilo, pirazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, bencimidazolilmetilo, triazolilmetilo, piridinilmetilo o piridiniletilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

Los valores representativos de R^b incluyen hidrógeno; o metilo, etilo, n-propilo, bencilo, pirrolidinilo o morfolinilpropilo, en donde cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R^b incluyen metoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, hidroxi, ciano, *terc*-butoxicarbonilo, dimetilamino y *terc*-butoxicarbonilamino.

Los valores específicos de R^b incluyen hidrógeno, metilo, metoxietilo, metiltioetilo, metilsulfiniletilo, metilsulfoniletilo, hidroxietilo, cianoetilo, dimetilaminoetilo, *terc*-butoxicarbonilaminoetilo, dihidroxipropilo, bencilo, pirrolidinilo, *terc*-butoxicarbonilpirrolidinilo y morfolinilpropilo.

En una realización, Rb representa hidrógeno. En otra realización, Rb representa alquilo $C1_{-6}$, especialmente metilo.

Los valores seleccionados de R^c incluyen hidrógeno; o alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7} o heterocicloalquilo C_{3-7}, en donde cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

En un aspecto particular, R^c representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7}.

Los valores representativos de R^c incluyen hidrógeno; o metilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiranilo y piperidinilo, en donde cualquiera de dichos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R^c incluyen acetilo y *terc*-butoxicarbonilo.

Los valores específicos de R^c incluyen hidrógeno, metilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiranilo, acetilpiperidinilo y *terc*-butoxicarbonilpiperidinilo,

Adecuadamente, Rc representa hidrógeno o alquilo $C1_{-6}$. En una realización, Rc es hidrógeno. En otra realización, Rc representa alquilo $C1_{-6}$, especialmente metilo o etilo, particularmente metilo. En una realización adicional, R^c representa cicloalquilo $C3_{-7}$, p.ej. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Alternativamente, el resto $-NR^bR^c$ puede representar adecuadamente azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, oxazolidin-3-ilo, isoxazolidin-2-ilo, tiazolidin-3-ilo, isotiazolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, homomorfolin-4-ilo u homopiperazin-1-ilo, en donde cualquiera de dichos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en el resto heterocíclico $-NR^bR^c$ incluyen metilo, metilsulfonilo, hidroxi, hidroximetilo, aminometilo, ciano, oxo, acetilo, carboxi, etoxicarbonilo, amino, acetilamino, acetilaminometilo, *terc*-butoxi-carbonilamino, metilsulfonilamino y aminocarbonilo.

Los valores específicos del resto $-NR^bR^c$ incluyen azetidin-1-ilo, hidroxiazetidin-1-ilo, hidroximetilazetidin-1-ilo, (hidroxi)(hidroximetil)azetidin-1-ilo, aminometil-azetidin-1-ilo, cianoazetidin-1-ilo, carboxiazetidin-1-ilo, aminoazetidin-1-ilo, aminocarbonilazetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, aminometilpirrolidin-1-ilo, oxopirrolidin-1-ilo, acetilaminometilpirrolidin-1-ilo, *terc*-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-ilo, oxo-oxazolidin-3-ilo, hidroxiisoxazolidin-2-ilo, tiazolidin-3-ilo, oxotiazolidin-3-ilo, dioxo-isotiazolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, hidroxipiperidin-1-ilo, hidroximetilpiperidin-1-ilo, aminopiperidin-1-ilo, acetilaminopiperidin-1-ilo, *terc*-butoxicarbonilaminopiperidin-1-ilo, metilsulfonilaminopiperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, metilpiperazin-1-ilo, metilsulfonilpiperazin-1-ilo, oxopiperazin-1-ilo, acetilpiperazin-1-ilo, etoxicarbonilpiperazin-1-ilo y oxohomopiperazin-1-ilo.

Adecuadamente, R^d representa hidrógeno; o alquilo C_{1-6}, arilo o heteroarilo, en donde cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

Los ejemplos seleccionados de valores adecuados para R^d incluyen hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, tiazolidinilo, tienilo, imidazolilo y tiazolilio, en donde cualquiera de dichos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en R^d incluyen fluoro, metilo, metoxi, oxo, acetoxi y dimetilamino.

En una realización, Rd representa hidrógeno. En otra realización, R^d representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^d idealmente representa alquilo C_{1-6} no sustituido, p. ej., metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo o *terc*-butilo, especialmente metilo o etilo, particularmente metilo. En otro aspecto de esa realización, R^d idealmente representa alquilo C_{1-6} sustituido, p. ej., metilo sustituido o etilo sustituido, incluidos acetoximetilo, dimetilaminometilo y trifluoroetilo. En otra realización, R^d representa arilo opcionalmente sustituido. En

un aspecto de esa realización, R^d representa arilo no sustituido, especialmente fenilo. En otro aspecto de esa realización, R^d representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En otro aspecto de esa realización, R^d representa arilo disustituido, p. ej., dimetoxifenilo. En otra realización, R^d representa heteroarilo opcionalmente sustituido, p. ej., tienilo, clorotienilo, metiltienilo, metilimidazolilo o triazolilo. En otra realización, R^d representa cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, p. ej., ciclopropilo o ciclobutilo. En otro aspecto, R^d representa heterocicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, p. ej., tiazolidinilo u oxotiazolidinilo.

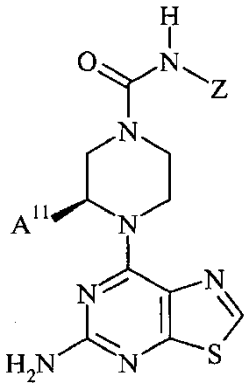
Los ejemplos seleccionados de valores específicos para R^d incluyen hidrógeno, metilo, etilo, acetoximetilo, dimetilaminometilo, etilo, trifluoroetilo, isopropilo, 2-metilpropilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, dimetoxifenilo, tiazolidinilo, oxotiazolidinilo, tienilo, clorotienilo, metiltienilo, metilimidazolilo y tiazolilo.

Acertadamente, R^d representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}.

Los valores individuales de R^d incluyen hidrógeno y metilo.

Un valor particular de R^d es etilo.

Una subclase de compuestos según la invención se representa por los compuestos de fórmula (IIA), y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(IIA)

en donde

A^{11} representa hidrógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, $-CH_2OR^a$, $-CH_2CH_2OR^a$, $-CH_2CO_2R^d$, $-CH_2CONR^bR^c$ o cicloalquilo C_{3-7}; y

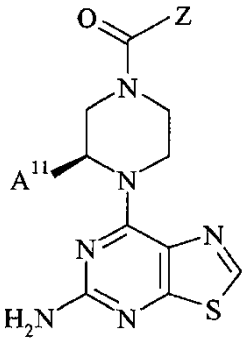
Z, R^a, R^b, R^c y R^d son como se definió anteriormente.

en una primera realización, A^{11} representa hidrógeno. En una segunda realización, A^{11} representa ciano. En una tercera realización, A^{11} representa alquilo C_{1-6}, típicamente metilo, etilo, isopropilo o isobutilo, especialmente metilo. En una cuarta realización, A^{11} representa $-CH_2OR^a$. En una quinta realización, A^1 representa $-CH_2CH_2OR^a$. En una sexta realización, A^{11} representa $-CH_2CO_2R^d$. En una séptima realización, A^{11} representa $-CH_2CONR^bR^c$. En una octava realización, A^{11} representa cicloalquilo C_{3-7}, especialmente ciclopropilo.

Los valores seleccionados de A^{11} incluyen hidrógeno, ciano, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, $-CH_2OR^a$, $-CH_2CH_2OR^a$, $-CH_2CO_2R^d$, $-CH_2CONR^bR^c$ y ciclopropilo.

Los valores particulares de A^{11} incluyen hidrógeno, metilo e hidroximetilo.

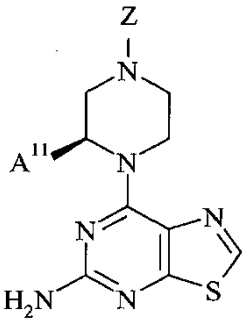
Otra subclase de compuestos según la invención se representa por los compuestos de fórmula (IIB), y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(IIB)

en donde Z y A^{11} son como se definieron anteriormente.

Otra subclase de compuestos según la invención se representa por los compuestos de fórmula (IIC), y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(IIC)

en donde Z y A^{11} son como se definieron anteriormente.

Nuevos compuestos específicos según la presente invención incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los Ejemplos acompañantes, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son beneficiosos en el tratamiento y/o la prevención de diversas dolencias humanas. Estas incluyen trastornos inflamatorios, autoinmunes y oncológicos; enfermedades víricas; y rechazo de trasplante de órganos y células.

Los trastornos inflamatorios y autoinmunes incluyen trastornos autoinmunes sistémicos, trastornos endocrinos autoinmunes y trastornos autoinmunes específicos de órganos. Los trastornos autoinmunes sistémicos incluyen lupus eritematoso sistémico (SLE), psoriasis, vasculitis, polimiositis, esclerodermia, esclerosis múltiple, espondiliits anquilosante, artritis reumatoidea y síndrome de Sjögren. Los trastornos endocrinos autoinmunes incluyen tiroiditis. Los trastornos autoinmunes específicos de órganos incluyen enfermedad de Addison, anemia hemolítica o perniciosa, glomerulonefritis (incluido síndrome de Goodpasture), enfermedad de Graves, púrpura trombocitopénica idiopática, diabetes mellitus insulino dependiente, diabetes juvenil, uveítis, enfermedad inflamatoria de los intestinos (incluida enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), pénfigo, dermatitis atópica, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, neumonitis autoinmune, carditis autoinmune, miastenia grave e infertilidad espontánea.

Los trastornos oncológicos, que pueden ser agudos o crónicos, incluyen trastornos proliferativos, especialmente cáncer, en animales, incluidos mamíferos, especialmente seres humanos. Las categorías particulares de cáncer incluyen tumores hematológicos (incluidos leucemia y linfoma) y tumores no hematológicos (incluidos cáncer de tumores sólidos, sarcoma, meningioma, glioblastoma multiforme, neuroblastoma, melanoma, carcinoma gástrico y carcinoma de células renales). La leucemia crónica puede ser mieloide o linfoide. Las variedades de leucemia incluyen leucemia de células T linfoblásticas, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfocítica/linfoidea crónica (CLL), leucemia de células vellosas, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico, leucemia neutrofílica crónica, leucemia de células T linfoblásticas aguda, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y eritroleucemia. Las variedades de linfomas incluyen linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células T linfoblásticas, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma MALT1 y linfoma de zona marginal. Las variedades de neoplasias no

hematológicas incluyen cáncer de la próstata, pulmón, mama, recto, colon, ganglios linfáticos, vejiga, riñón, páncreas, hígado, ovario, útero, cuello uterino, cerebro, piel, hueso, estómago y músculo.

Las enfermedades víricas incluyen infecciones causadas por diversas familias de virus, incluidos *Retroviridae, Flaviviridae, Picornaviridae.* Diversos géneros dentro de la familia *Retroviridae* incluyen *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus, Gammaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Lentivirus* y *Spumavirus.* Los miembros del género *Lentivirus* incluyen el virus de inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) y el virus de inmunodeficiencia humana 2 (VIH-2). Diversos géneros dentro de la familia *Flaviviridae* incluyen los virus de *Flavivirus*, *Pestivirus, Hepacivirus* y *Hepatitis G.* Los miembros del género *Flavivirus* incluyen el virus de la fiebre del Dengue, el virus de la fiebre amarilla, virus de encefalitis del Nilo Occidental y virus de encefalitis japonesa. Los miembros del género *Pestivirus* incluyen el virus de la diarrea vírica bovina (BVDV), el virus de la fiebre porcina clásica y el virus de enfermedad de la frontera 2 (BDV-2). Los miembros del género *Hepacivirus* incluyen el virus de la hepatitis C (VHC). Los miembros del género del virus de la *Hepatitis G* incluyen el virus de la hepatitis G. Los diversos géneros dentro de la familia *Picornaviridae* incluyen *Aphthovirus*, *Avihepatovirus, Cardiovirus, Enterovirus, Erbovirus*, *Hepatovirus, Kobuvirus, Parechovirus, Sapelovirus, Senecavirus, Teschovirus* y *Tremovirus.* Los miembros del género *Enterovirus* incluyen poliovirus, virus de Coxsackie A, virus de Coxsackie B y rhinovirus.

El rechazo de trasplante de órganos incluye el rechazo de órganos o células trasplantados o injertados (tanto aloinjertos como xenoinjertos), incluida la enfermedad de injerto contra hospedante. El término "órgano" tal como se emplea en la presente memoria significa todos los órganos o partes de órganos en mamíferos, particularmente seres humanos, incluidos riñón, pulmón, médula ósea, cabello, córnea, ojo (cuerpo vítreo), corazón, válvula cardiaca, hígado, páncreas, vaso sanguíneo, piel, músculo, hueso, intestino y estómago. El término "rechazo" tal como se emplea en esta memoria, significa todas las reacciones del cuerpo del receptor o del órgano trasplantado que en última instancia conducen a la muerte de las células o el tejido en el órgano trasplantado, o que afectan adversamente la capacidad funcional y la viabilidad del órgano trasplantado o el receptor. En particular, esto significa reacciones de rechazo agudas y crónicas.

El rechazo de trasplante de células incluye el rechazo de trasplantes de células y de xenotrasplante. El principal obstáculo para el xenotrasplante es que incluso antes de que se activen los linfocitos T (responsables del rechazo de aloinjertos), se activa el sistema inmune innato (especialmente los linfocitos B independientes de T y los macrófagos). Esto provoca dos tipos de rechazo severo y agudo precoz, denominados rechazo hiperagudo y rechazo vascular, respectivamente. Los inmunosupresores convencionales, incluidos ciclosporina A, son ineficaces en el xenotrasplante. Los compuestos de acuerdo con la presente invención no son susceptibles a esta desventaja. La capacidad de los compuestos de la presente invención de suprimir la producción de xeno-anticuerpos independiente de T. así como también la activación de macrófagos, se puede demostrar por su capacidad de prevenir el rechazo de xenoinjertos en ratones atímicos, deficientes de T, que reciben injertos de corazón de hámsteres xenogénicos.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la invención como se describe anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden tomar una forma adecuada para la administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos, grageas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes ligantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (p.ej. lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (p.ej. estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (p.ej. almidón de patata o glicolato de sodio); o agentes humectantes (p.ej. laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden ser revestidos por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, disoluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos o conservantes. Las preparaciones también pueden contener sales amortiguadoras, agentes aromatizantes, agentes colorantes o agentes edulcorantes, según sea apropiado.

Los preparados para la administración oral pueden formularse de forma adecuada para dar la liberación controlada del compuesto activo.

Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o grageas formuladas de una manera convencional.

Los compuestos de fórmula (IA) pueden formularse para la administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante una inyección en embolada o infusión. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en

forma de dosificación unitaria, p.ej., en ampollas de vidrio o recipientes multidosis, p.ej. viales de vidrio. Las composiciones para inyección pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes formulatorios tales como agentes de suspensión, estabilizantes, conservantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, p.ej. agua estéril exenta de pirógenos, antes del uso.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de fórmula (IA) también pueden formularse como una preparación de depósito. Tales formulaciones de larga actuación se pueden administrar por implantación o por inyección intramuscular.

Para la administración nasal o la administración mediante inhalación, los compuestos según la presente invención pueden repartirse de forma conveniente en forma de una presentación en pulverizado de aerosol por envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, fluorotricloromet ano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas o mezcla de gases adecuados.

Si se desea, las composiciones pueden presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el ingrediente activo. El paquete o dispositivo dispensador puede estar acompañado de instrucciones para la administración.

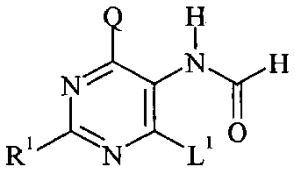
Para la administración tópica, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse de forma conveniente en un ungüento adecuado que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, vaselina líquida, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente en una loción adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetoarílico, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

Para la administración oftálmica, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse de forma conveniente como suspensiones micronizadas en disolución salina isotónica estéril con pH ajustado, con o sin un conservante tal como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo, nitrato fenilmercúrico, cloruro de bencilalconio o acetato de clorhexidina. Alternativamente, para administración oftálmica los compuestos pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

Para la administración rectal, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse de modo conveniente como supositorios. Estos se pueden preparar mezclando el componente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal, y así se fundirá en el recto para liberar el componente activo. Tales materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

La cantidad de un compuesto de uso en la invención necesario para la profilaxis o el tratamiento de una afección particular variará dependiendo del compuesto elegido y de la condición del paciente que se está tratando. En general, sin embargo, las dosificaciones diarias pueden oscilar de alrededor de 10 ng/kg a 1.000 mg/kg, típicamente de 100 ng/kg a 100 mg/kg, p.ej. alrededor de 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal, para administración oral o bucal, de alrededor de 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para administración parenteral, y de alrededor de 0,05 mg a alrededor de 1.000 mg, p.ej. de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 1.000 mg, para administración nasal o administración por inhalación o insuflación.

Los compuestos de la fórmula (IA) anteriormente mencionados se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende someter a reacción un compuesto de fórmula (III):



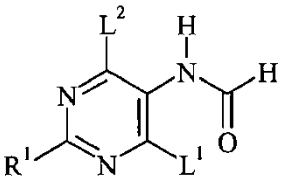
(III)

en donde Q es como se definió precedentemente, R^1- representa H_2N- y L^1 representa un grupo saliente adecuado; con reactivo de Lawesson, es decir, 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro.

El grupo saliente L^1 es típicamente un átomo de halógeno, p.ej. cloro.

La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, p. ej., un disolvente etéreo cíclico tal como tetrahidrofurano.

Los intermedios de fórmula (III) anteriores pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V):



Q-H

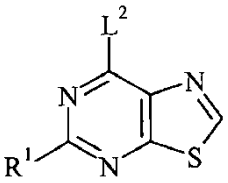
(IV) (V)

en donde Q, R^1 y L^1 son como se definió anteriormente, y L^2 representa un grupo saliente adecuado.

El grupo saliente L^2 es típicamente un átomo de halógeno, p.ej. cloro.

La reacción en general se llevará a cabo en presencia de una base, típicamente una amina orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción convenientemente se efectúa a temperatura elevada en un disolvente adecuado, p. ej., un disolvente etéreo cíclico tal como 1,4-dioxano, o un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida.

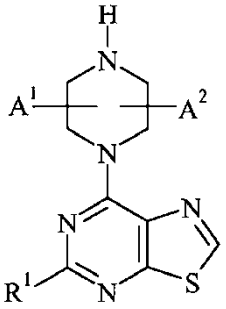
En un procedimiento alternativo, los compuestos de fórmula (IA) anterior pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) como se define anteriormente con un compuesto de fórmula (VI):



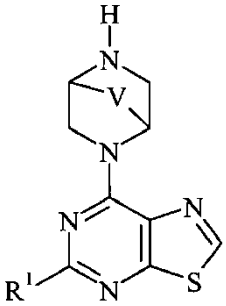
(VI)

en donde R^1 y L^2 son como se han definido anteriormente; bajo condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre los compuestos (IV) y (V). Alternativamente, la reacción se puede efectuar a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, p. ej., un disolvente clorado tal como cloroformo, en presencia de una cantidad catalítica de ácido *p*-toluenosulfónico.

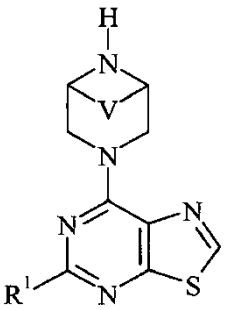
En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (IA) anteriormente definidos, en donde Y representa -C(O)-, -$S(O)_2$- o -C(O)O-, pueden preparase mediante un procedimiento que comprende someter a reacción un compuesto de fórmula L^3-C(O)-Z, L^3-$S(O)_2$-Z o L^3-C(O)O-Z respectivamente con un compuesto de fórmula (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID) o (VIIE):



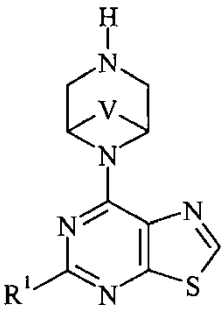
(VIIA)



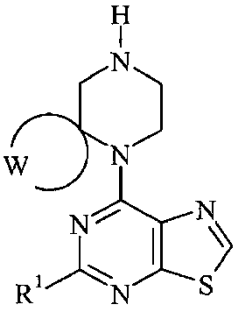
(VIIB)



(VIIC)



(VIID)



(VIIE)

en donde V, W, Z, A^1, A^2 y R^1 son como se han definido anteriormente, y L^3 representa un grupo saliente adecuado.

El grupo saliente L^3 es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo cloro.

La reacción convenientemente se lleva a cabo a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p. ej., un disolvente etéreo tal como 1,4-dioxano, o un disolvente clorado, típicamente en presencia de una base. Una base adecuada para uso en la reacción puede ser una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina, o una base inorgánica tal como carbonato de potasio.

Alternativamente, el grupo saliente L^3 puede ser 2-metil-3-(trifluorometilsulfonil)-1*H*-imidazol-3-ium-1-ilo, en cuyo caso la reacción se puede efectuar convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo.

En un procedimiento variante, los compuestos de fórmula (IA) anteriormente definidos, en donde Y representa -C(O)-, pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende someter a reacción un compuesto de fórmula (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID) o (VIIE) como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula Z-CO_2H.

La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p. ej., un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, típicamente en presencia de un reactivo de acoplamiento y una base. Un reactivo de acoplamiento adecuado para uso en la reacción puede ser hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU). Una base adecuada para uso en la reacción puede ser una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (IA) anteriores, en donde Y representa -C(O)NH-, se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende someter a reacción un compuesto de fórmula (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID) o (VIIE) como se definió anteriormente con un derivado de isocianato de fórmula Z-N=C=O, en donde Z es como se ha definido anteriormente.

La reacción convenientemente se lleva a cabo a temperatura ambiente en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes. Dicho disolvente o disolventes pueden típicamente seleccionarse como apropiados a partir de disolvente etéreo tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, un disolvente clorado tal como diclorometano, un disolvente que contiene nitrilo tal como acetonitrilo, y un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida. La reacción puede opcionalmente realizarse en presencia de una base, por ejemplo, una base orgánica tal como diisopropilamina, N,N-diisopropiletilamina o trietilamina.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (IA) anteriores, en donde Y representa -C(O)NH-, se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende someter a reacción un compuesto de fórmula (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID) o (VIIE) como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula Z-NH_2, en donde Z es como se definió precedentemente, en presencia de trifosgeno o 1,1'-carbonildiimidazol.

La reacción convenientemente se efectúa a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente clorado tal como diclorometano, o un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, típicamente en presencia de una base, p. ej., una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (IA) anteriores, en donde Y representa -C(O)NH-, se pueden preparar en un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) someter a reacción un compuesto de fórmula Z-NH_2, en donde Z es como se ha definido anteriormente, con cloroformiato de fenilo; y (ii) someter a reacción el material así obtenido con un compuesto de fórmula (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID) o (VIIE) como se definió anteriormente.

La etapa (i) del procedimiento anterior convenientemente se lleva a cabo a una temperatura en la región de 0°C en un disolvente adecuado, p. ej., un disolvente etéreo cíclico tal como tetrahidrofurano, típicamente en presencia de piridina. La etapa (ii) convenientemente se lleva a cabo a temperatura elevada en un disolvente adecuado, p. ej., un disolvente de sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo, típicamente en presencia de una base, p. ej., una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (IA) anteriores, en donde Y representa -C(O)NH-, se pueden preparar en un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) someter a reacción un compuesto de fórmula (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID) o (VIIE) como se definió anteriormente con metil trifluorometanosulfonato; y (ii) someter a reacción el material así obtenido con un compuesto de fórmula Z-NH_2, en donde Z es como se definió anteriormente.

La etapa (i) del procedimiento anterior convenientemente se lleva a cabo a una temperatura en la región de 0°C en un disolvente adecuado, típicamente un disolvente clorado tal como diclorometano. La etapa ii) se efectúa convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, p. ej., un disolvente que contiene nitrilo tal como acetonitrilo.

En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (IA) anteriores, en donde Y representa un enlace covalente, y Z representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquil C_{3-7}-alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido, heterocicloalquil C_{3-7}-alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido. heteroaril-alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido, pueden preparase mediante un procedimiento que comprende someter a reacción un compuesto de fórmula (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID) o (VIIE) como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula Z^1-L^4 en donde Z^1 representa alquilo C_{1-6}, cicloalquil-C_{3-7}-alquilo (C_{1-6}), ari-alquilo l(C_{1-6}), heterocicloalquil C_{3-7}-alquilo (C_{1-6}) o heteroaril-alquilo (C_{1-6}), en donde cualquiera de dichos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente para Z, y L^4 representa un grupo saliente adecuado.

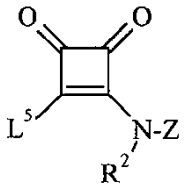
El grupo saliente L^4 es típicamente un átomo de halógeno.

La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p. ej, un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida o un disolvente clorado tal como diclorometano, típicamente en presencia de una base. Una base adecuada para uso en la reacción puede ser una base orgánica tal como trietilamina, o una base inorgánica tal como carbonato de cesio.

En un procedimiento variante, los compuestos de fórmula (IA) anteriores, en donde Y representa un enlace covalente, y Z representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquil C_{3-7}-alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido, heterocicloalquil C_{3-7}-alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido o heteroaril-alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido, pueden prepararse en un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) someter a reacción un compuesto de fórmula (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID) o (VIIE) como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula Z^2-CHO, en donde Z^2-CH_2- corresponde a un grupo de la fórmula Z^1- como se definió anteriormente; y (ii) someter a reacción el material obtenido con un agente reductor.

Las etapas (i) y (ii) del procedimiento anterior convenientemente se llevan a cabo a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p. ej., alcanol C_{1-4} tal como metanol. La etapa (i) típicamente se lleva a cabo en presencia de una base, p. ej., una base orgánica tal como trietilamina. El agente reductor para uso en la etapa (ii) puede ser adecuadamente un borohidruro de metal alcalino tal como borohidruro de sodio.

Los compuestos de fórmula (IA) anteriores, en donde Y representa un grupo enlazador de fórmula (Ya) como se definió anteriormente, pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende someter a reacción un compuesto de fórmula (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID) o (VIIE) como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula (VIII):



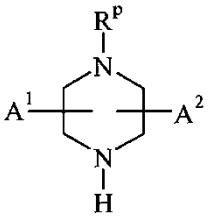
(VIII)

en donde Z y R^1 son como se definió anteriormente, y L^5 representa un grupo saliente adecuado.

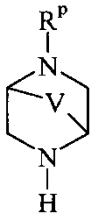
El grupo saliente L^5 es típicamente un grupo alcoxi C_{1-4}, p. ej., etoxi.

La reacción convenientemente se lleva a cabo a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p. ej., un alcanol inferior tal como etanol en presencia de una base, p. ej., una base orgánica tal como trietilamina.

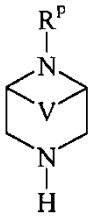
Los intermedios de fórmula (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID) o (VIIE) anteriormente mencionados pueden prepararse sometiendo a reacción un compuesto de fórmula (VI) como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula (IXA), (IXB), (IXC), (IXD) o (IXE):



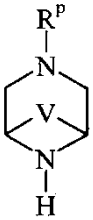
(IXA)



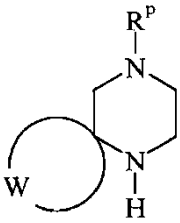
(IXB)



(IXC)



(IXD)



(IXE)

en donde V, W, A^1 y A^2 son como se definió anteriormente, y R^p representa hidrógeno o un grupo protector de *N*; seguido, según sea necesario, de eliminación del grupo protector de N, R^p.

El grupo protector de *N,* R^p, es típicamente *terc*-butoxicarbonilo (BOC).

La reacción entre el compuesto (VI) y el compuesto (IXA), (IXB), (IXC), (IXD) o (IXE) convenientemente se lleva a cabo bajo condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente para la reacción entre los compuestos (V) y (VI).

Alternativamente, la reacción entre el compuesto (VI) y el compuesto (IXA), (IXB), (IXC), (IXD) o (IXE) se puede llevar a cabo a una temperatura adecuada (ambiento o elevada) en un disolvente tal como acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida, idealmente en presencia de un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP) o hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfonio (PyBOP), y una base, p. ej., una base orgánica tal como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

Si el grupo protector de *N,* R^p, es BOC, la extracción subsiguiente del grupo BOC puede típicamente llevarse a cabo por tratamiento con un ácido, p. ej. un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, o un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético. Alternativamente, el grupo BOC se puede eliminar por tratamiento con trimetilsilil trifluorometanosulfonato y 2,6-lutidina, típicamente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p. ej., un disolvente clorado tal como diclorometano.

Como se ha de apreciar, los intermedios de fórmula (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID) y (VIIE) corresponden a los compuestos de acuerdo con la presente invención en donde Y representa un enlace covalente y Z es hidrógeno. De modo similar, los intermedios de fórmula (IXA), (IXB), (IXC), (IXD) o (IXE) en donde R^p es hidrógeno corresponden a los intermedios de fórmula (V) en donde Y representa un enlace covalente y Z es hidrógeno. Asimismo, los intermedios de fórmula (IXA), (IXB), (IXC), (IXD) o (IXE) en donde R^p es BOC corresponden a los intermedios de fórmula (V) en donde Y representa -C(O)O- y Z es terc-butilo.

Donde no están disponibles comercialmente, los materiales de partida de fórmula (IV), (V), (VI), (VIII), (IXA), (IXB), (IXC), (IXD) e (IXE) pueden prepararse por métodos análogos a los descritos en los Ejemplos acompañantes, o por métodos estándar bien conocidos en la técnica.

Se ha de entender que cualquier compuesto de fórmula (IA) inicialmente obtenido de cualquiera de los procedimientos anteriores puede, si corresponde, elaborarse subsiguientemente en otro compuesto de fórmula (IA) por técnicas conocidas en el campo. A modo de ejemplo, un compuesto de fórmula (IA) que comprende un resto N-BOC puede convertirse en el correspondiente compuesto que comprende un resto N-H por tratamiento con un ácido, p. ej., un ácido mineral, o un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético.

Un compuesto de fórmula (IA) que comprende un resto $-CO_2H$ se puede convertir al correspondiente compuesto que comprende un resto $-CONH_2$ por tratamiento con cloruro de amonio, típicamente en presencia de un agente de acoplamiento tal como hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y un aditivo tal como hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), adecuadamente en presencia de una base, p. ej., una base orgánica tal como diisopropilamina o *N,N*-diisopropiletilamina. Asimismo, un compuesto de fórmula (IA) que comprende un resto $-CO_2H$ se puede convertir al correspondiente compuesto que comprende un resto $-CONR^bR^c$ `por tratamiento con una amina de fórmula $H-NR^bR^c$, típicamente en presencia de un agente de acoplamiento tal como EDC y un aditivo tal como HOBT, adecuadamente en presencia de una base, p. ej., una base orgánica tal como diisopropilamina o *N,N*-diisopropiletilamina.

Donde se obtiene una mezcla de productos a partir de cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de compuestos según la invención, el producto deseado puede separarse de ellos en una etapa apropiada por métodos convencionales tal como HPLC preparativa; o cromatografía en columna utilizando, por ejemplo, sílice y/o alúmina conjuntamente con un sistema disolvente apropiado.

Donde los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales. En particular, donde se desee obtener un enantiómero particular de un compuesto de fórmula (IA), éste puede producirse a partir de una correspondiente mezcla de enantiómeros usando cualquier procedimiento convencional adecuado para resolver enantiómeros. Así, por ejemplo, pueden producirse derivados diastereómeros, por ejemplo sales, mediante la reacción de una mezcla de enantiómeros de fórmula (IA), por ejemplo un racemato, y un compuesto quiral apropiado, por ejemplo una base quiral. Después los diastereómeros pueden ser separados por cualquier medio convencional, por ejemplo por cristalización, y recuperarse el enantiómero deseado, p.ej. por tratamiento con un ácido en el caso donde el diastereómero es una sal. En otro procedimiento de resolución, un racemato de fórmula (IA) puede separarse usando HPLC quiral. Además, si se desea, un enantiómero particular puede obtenerse usando un intermedio quiral apropiado en uno de los procedimientos descritos anteriormente. Alternativamente, se puede obtener un enantiómero particular realizando una biotransformación enzimática específica a enantiómeros, p. ej., una hidrólisis de éster usando una esterasa, y purificando después solamente el ácido hidrolizado enantioméricamente puro a partir de la antípoda de éster sin reaccionar. También se pueden usar cromatografía, recristalización y otros procedimientos de separación convencionales con compuestos Intermedios o productos finales donde se desee obtener un isómero geométrico particular de la invención.

Durante cualquiera de las secuencias sintéticas anteriores puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas interesadas. Esto puede alcanzarse por medio de grupos protectores convencionales, tal como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3ª edición, 1999. Los grupos protectores pueden ser retirados en cualquier etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de compuestos según la invención.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son potentes inhibidores cuando se miden en la prueba MLR que se describe a continuación.

Prueba de reacción de linfocitos mixtos (MLR)

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) de capas leucocíticas obtenidas de donantes de sangre sanos por centrifugación en gradiente de densidad Ficoll (Lymphoprep, Axis-Shield PoC AS, Oslo, Noruega). Las células de la interface de Ficoll-plasma se lavaron tres veces y se usaron como células "Respondedoras". Se trataron células RPMI 1788 (ATCC, N° CCL-156) con mitomicina C (Kyowa, Nycomed, Bruselas, Bélgica) y se usaron como células "Estimuladoras". Las células Respondedoras (0,12 x 106), las células Estimuladoras (0,045 x 106) y los compuestos (en distintas concentraciones) se co-cultivaron durante 6 días en medio RPMI 1640 (BioWhittaker, Lonza, Bélgica) enriquecido con 10% suero de ternero fetal, 100 U/ml Geneticin (Gibco, LifeTechnologies, Reino Unido). Las células se cultivaron por triplicado en placas de cultivo de tejido de microtitulación de 96 pocillos con fondo plano (TTP, Suiza). Después de 5 días, las células se pulsaron con 1 µCi de metil-^{3}H timidina (MP Biomedicals, EE. UU.), se cosecharon 18 h después en un papel de filtro de fibra de vidrio y se contaron. Los valores de la proliferación se expresaron como recuentos por minuto (cpm) y se convirtieron al % de inhibición con respecto a una prueba de MLR blanco (idéntica pero sin compuesto añadido). El valor CI_{50} se determinó a partir de un gráfico con por lo menos cuatro puntos, cada uno derivado de la media de 2 experimentos. El valor CI_{50} representa la concentración más baja del compuesto de ensayo (expresada en µM) que resultó en 50% de inhibición en la MLR.

Se halló que todos los compuestos de los Ejemplos adjuntos generan valores CI_{50} en la prueba MLR de 10 µM o mejores.

Ejemplos

Abreviaturas

THF:	tetrahidrofurano	MeOH:	metanol
EtOH:	etanol	EtOAc:	acetato de etilo
DMF:	*N,N*-dimetilformamida	DMA:	*N,N*-dimetilacetamida

DMSO:	dimetilsulfóxido	DCM:	diclorometano
DIPEA:	*N,N*-diisopropiletilamina	TFA:	ácido trifluoroacético
HOBT:	1-hidroxibenzotriazol	CDI:	1,1'-carbonildiimidazol
HATU:	hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio		
EDC:	1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida		
TMSOTf:	trifluorometanosulfonato de trimetilsililo		
reactivo de Lawesson:	2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfoetano		
h:	hora		
MS:	Espectrometría de masas	M:	masa
LCMS:	Cromatografía Líquida Espectroscopia de Masas		
ES+:	Ionización Positiva por Electropulverización	RT:	tiempo de retención

Métodos analíticos

Método 1 (5 minutos)

Columna: Waters X Bridge, 20 x 2,1 mm, 2,5 µm.

Columna ID: E-AC-3/11/COL/035

Fase móvil A: formiato de amonio 10 mM en agua + amoniaco al 0,1%

Fase móvil B: acetonitrilo + 5% disolvente A + amoniaco 0,1%

Volumen de inyección: 5,0 µl; Caudal: 1,00 ml/minuto

Programa de gradiente: 5% B a 95% B en 3,0 minutos; sostener hasta 4,00 minutos; a 4,01 minutos B conc. es 5%; sostener hasta 5 minutos.

Método 2

Alto pH (aproximadamente pH 9,5)

Disolvente A2: formiato de amonio 10 mM en agua + disolución de amoniaco al 0,1%

Disolvente B2: acetonitrilo + 5% disolvente A + disolución de amoniaco 0,1%

Programa de gradiente:

Tiempo	A%	B%
0,00	95,0	5,0
4,00	5,0	95,0
5,00	5,0	95,0
5,10	95,0	5,0

Método 3

Alto pH (aproximadamente pH 9,5)

Disolvente A2: formiato de amonio 10 mM en agua + disolución de amoniaco al 0,1%

Disolvente B2: acetonitrilo + 5% disolvente A + disolución de amoniaco 0,1%

Programa de gradiente:

Tiempo	A%	B%
0,00	95,0	5,0
1,50	5,0	95,0
2,50	5,0	95,0
3,00	95,0	5,0

Método 4

Máquina:	Waters 2795
Columna:	Waters X Bridge C18, 2,1 x 20 mm, 2,5 µm

Programa de gradiente:

Tiempo	A%	B%
0	0	100
0.18	5	95
1.80	95	5
2.04	95	5
2.47	0	100
3.10	0	100
Fase móvil:	Eluyente B-acetonitrilo	
Eluyente B:	tampón pH 10, amonio hidrogenocarbonato	
Tiempo de barrido:	3,1 minutos	
Caudal:	1 ml/minuto	
Temperatura:	25°C	
Volumen de inyección:	5 µl	

Intermedio 1

Éster terc-butílico de ácido 4-[2-amino-6-cloro-5-(formilamino)pirimidin-4-il]piperazina-1-carboxílico

A una suspensión de *N*-(2-amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)formamida (10,0 g, 48,3 mmol) en 1,4-dioxano (400 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (12,7 ml, 72,5 mmol) y éster terc-butílico de ácido piperazina-1-carboxílico (9,8 g, 53,1 mmol). La mezcla se agitó a 55°C durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre DCM y agua. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (17,1 g, 100%) como un sólido de color blanco. LCMS (ES+) 357,4 $(M+H)^+$, RT 1,08 minutos (método 3).

Intermedio 2

Éster terc-butíílico de ácido 4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxílico

A una disolución del Intermedio 1 (17,1 g, 48,0 mmol) en THF (400 ml) se le añadió reactivo de Lawesson (14,57 g, 36,0 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante 1,5 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el precipitado resultante se separó por filtración, lavando con EtOAc (x 3) y éter dietílico (x 3), para dar el compuesto del título (14,4 g, 89%) en forma de un sólido blanco. LCMS (ES+) 337,4 $(M+H)^+$, RT 1,29 minutos (método 3).

Intermedio 3

Hidrocloruro de 7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-ilamina

El Intermedio *2* (12,4 g, 36,8 mmol) en THF (400 ml) se recogió en HCl 4N/ 1,4-dioxano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título (10,8 g, cuant.) en forma de un sólido blanquecino. LCMS (ES+) 237,0 $(M+H)^+$, RT 0,734 minutos (método 2).

Intermedio 4

7-Clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-amina

A una disolución de *N*-(2-amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)formamida (12 g, 57 mmol) en THF (250 ml) se le añadió reactivo de Lawesson (17,5 g, 43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción luego se filtró y el filtrado se concentró. El sólido amarillo bruto obtenido se trituró usando éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (10 g, 93,4%) en forma de un sólido amarillo pálido. LCMS (ES+) 186,95 $(M+H)^+$, RT 1,31 minutos (método 1).

Intermedio 5

(3*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del Intermedio 4 (5 g, 26 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se le añadió DIPEA (7 ml, 40 mmol), seguida de (3*S*)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (5,9 g, 29 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C bajo irradiación de microondas durante 45 minutos. La mezcla de reacción luego se concentró y se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y disolución acuosa de ácido acético al 5%, luego se concentró. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice: malla 100-200, MeOH:DCM 1%) para proporcionar el compuesto del título (6,5 g, 69%) en forma de un sólido. LCMS (ES+) 350,95 $(M+H)^+$, RT 1,89 minutos (método 1).

Intermedio 6

Hidrocloruro de 7-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-amina

A una disolución del Intermedio *5* (2 g, 5,7 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción luego se concentró y el material bruto obtenido se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 85%). LCMS (ES+) 250,95 $(M+H)^+$, RT 0,53 minutos (método 1).

Intermedio 7

(3*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

El Intermedio 4 (2,33 mmol) y (3*S*)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 2,33 mmol) en DMF (10 ml) se calentaron a 80°C con DIPEA (3,5 mmol) durante 6 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, luego se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y salmuera, luego las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, 100% EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 23,5%) en forma de una espuma blanca. LCMS (ES+) 365 $(M+H)^+$, RT 1,02 minutos (método 3).

Intermedio 8

Hidrocloruro de 7-[(2*S*)-2-isopropilpiperazin-1-il]tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-amina

El Intermedio 4 (2,2 mmol) y (3*S*)-3-isopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 2,2 mmol) en DMF (10 ml) y DIPEA (0,34 g, 2,63 mmol) se calentaron a 110°C durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, luego se repartió entre EtOAc y agua. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, luego el material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, isohexanos:EtOAc, gradiente 50% a 100% EtOAc) para dar una espuma blanquecina. Esto se recogió en HCl 4N en 1,4-dioxano (5 ml) y metanol (1 ml), y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título (0,08 g, 12%). LCMS (ES+) 279 $(M+H)^+$, RT 0,91 minutos (método 3).

Intermedio 9

(3*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-ciclopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

El Intermedio 4 (2 mmol),(3*S*)-3-ciclopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 2 mmol) y DIPEA (4 mmol) en DMF (10 ml) se calentaron a 90°C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, luego se volvió a calentar a 90°C durante otras 6 h. La reacción se dejó enfriar nuevamente, se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, luego se concentró al vacío y se repartió entre EtOAc y agua. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío en sílice, luego se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, isohexanos: EtOAc, gradiente 50% a 100% EtOAc), para dar el compuesto del título (0,18 g, 30%) como una goma. LCMS (ES+) 377 $(M+H)^+$, RT 1,074 minutos (método 3).

Intermedio 10

(3*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-isobutilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

El Intermedio 4 (2,06 mmol) y (3*S*)-3-isobutilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 2,06 mmol) en DMF (10 ml) y DIPEA (3,09 mmol) se calentaron a 90°C durante 8 h, luego se dejó enfriar. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron en sílice, luego se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, isohexanos:EtOAc, gradiente 50% a 100% EtOAc), para dar el compuesto del título (0,24 g, 29,6%) en forma de una espuma de color amarillo pálido. LCMS (ES+) 393 $(M+H)^+$, RT 1,16 minutos (método 3).

Intermedio 11

Sal de trifluoroacetato de 2-[1-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-2-il]etanol

A una disolución del Intermedio 4 (0,38 g, 2,06 mmol) en DMF (20 ml) se le añadieron 3-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 4,12 mmol) y DIPEA (0,4 g, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 5 h, se dejó enfriar, luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío, luego se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, gradiente MeOH:DCM de 0% a 20%) para dar una espuma amarilla pálida. La espuma se disolvió en DCM (1 ml) y TFA (2 ml), y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y luego se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título (0,6 g) en forma de un sólido amarillo pegajoso. LCMS (ES+) 281 $(M+H)^+$, RT 0,361 minutos (método 3).

Intermedio 12

6,9-Diazaespiro[3.5]nonano-6-carboxilato de terc-butilo

Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,0 g, 4,54 mmol) a una mezcla de dihidrocloruro de 6,9-diaza-espiro[3.5]nonano (1,0 g, 5,0 mmol) y DIPEA (2,2 ml, 13,0 mmol) en DCM (20 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, con un gradiente de 2% aumentando hasta 10% [10% (25% NH_4OH en agua) en MeOH] en DCM en 20 volúmenes de columnas, para dar una mezcla del compuesto del título y DIPEA (2,50 g) en forma de un aceite anaranjado. El material resultante se utilizó sin más purificación. LCMS (ES+) 171,0 $(M+H)^+$, RT 1,69 minutos (método 3).

Intermedio 13

9-(2-Amino-6-cloro-5-formamidopirimidin-4-il)-6,9-diazaespiro[3.5]-nonano-6-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del Intermedio 12 (1,13 g, 5,02 mmol) y *N*-(2-amino-4,6-dicloro-pirimidin-5-il)formamida (1,04 g, 5,02 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se trató con DIPEA (1,30 ml, 7,53 mmol) y se calentó a 100°C durante 7 días, luego se

enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (20 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), luego se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, con un gradiente de 20% aumentando hasta 70% EtOAc en isohexano sobre 20 volúmenes de columnas, para dar el compuesto del título (0,44 g, 22%) en forma de un sólido blanquecino. LCMS (ES+) 397,2 $(M+H)^+$, RT 1,24 minutos (método 3).

Intermedio 14

9-(5-Aminotiazolo [5,4-*d*]pirimidin-7-il)-6,9-diazaespiro[3.5]nonano-6-carboxilato de terc-butilo

El Intermedio 13 (0,44 g, 1,11 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y se trató con reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante 3 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se lavó con salmuera (2 x 20 ml), luego se pasó por un cartucho separador de fases y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, con un gradiente de 20% aumentando hasta 70% EtOAc en isohexano sobre 20 volúmenes de columnas, para dar el compuesto del título (0,44 g, 99%) en forma de un aceite amarillo. LCMS (ES+) 377,4 $(M+H)^+$, RT 1,44 minutos (método 3).

Intermedio 15

Hidrocloruro de 7-(6,9-diazaespiro[3.5]nonan-9-il)tiazolo[5.4-*d*]pirimidin-5-amina

El Intermedio 14 (0,41 g, 1,11 mmol) se disolvió/suspendió en HCl 4M en 1,4-dioxano (10 ml) y se agitó durante 2 h, luego se concentró al vacío. El compuesto del título (0,47 g, >99 %) se obtuvo como un polvo de color crema, y este material se utilizó sin purificación. LCMS (ES+) 277,4 $(M+H)^+$, RT 1,01 minutos (método 3).

Intermedio 16

(3*R*,5*S*)-4-(2-Amino-6-cloro-5-formamidopirimidin-4-il)-3,5-dimetil-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir de (3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,10 g, 5,13 mmol) siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 13. LCMS (ES+) 385,8 $(M+H)^+$, RT 1,64 minutos (método 3).

Intermedio 17

(3*R*,5*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7il)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 16 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 14. LCMS (ES+) 365,8 $(M+H)^+$, RT 2,24 minutos (método 3).

Intermedio 18

Hidrocloruro de 7-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-amina

Se preparó a partir del Intermedio 17 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 15. LCMS (ES+) 265,2 $(M+H)^+$, RT 0,53 minutos (método 3).

Intermedio 19

Sal de trifluoroacetato de 7-[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-amina

A una disolución del Intermedio 4 (0,5 g, 2,68 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadieron (3*R*)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,14 mmol) y DIPEA (0,86 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 8 h, después de las cuales la reacción se filtró en caliente y se desechó el sólido. El filtrado se concentró al vacío y se repartió entre agua y DCM. Las capas orgánicas se secaron y se concentraron más al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, con un gradiente de 20% aumentando a 100% EtOAc en isohexano, para producir una espuma. El material se recogió en DCM (2 ml) y TFA (2 ml), luego se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, luego se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (470 mg, 52%). LCMS (ES+) 251,2 $(M+H)^+$, RT 0,58 minutos (método 3).

Intermedio 20

3-(Ciclopropilamino)-4-etoxiciclobut-3-eno-1,2-diona

A una disolución de 3,4-dietoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (0,596 g, 3,5 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió ciclopropilamina (0,2 g, 3,5 mmol), seguida de trietilamina (0,49 ml, 3,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se formó el compuesto del título (0,13 g, 20%) como un precipitado blanco que se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico. LCMS (ES+) 182 $(M+H)^+$, RT 1,42 minutos (método 1).

Intermedio 21

3-Anilino-4-etoxiciclobut-3-eno-1,2-diona

Se preparó a partir de anilina siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 20. LCMS (ES+) 218 $(M+H)^+$, RT 2,01 minutos (método 1).

Intermedio 22

5-Metoxipirazin-2-amina

A una disolución de 5-cloropirazin-2-amina (0,2 g, 1,54 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió Cu en polvo (0,13 g, 2,07 mmol), seguido de una disolución de metóxido sódico en MeOH (0,38 ml, 1,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 150°C en un tubo sellado durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró luego a través de Celite, y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice: malla 100-200, MeOH:DCM 2-3%) para proporcionar el compuesto del título (0,13 g, 67%). LCMS (ES+) 126 $(M+H)^+$, RT 1,06 minutos (método 1).

Intermedio 23

5-Metoxi-3-metilpirazin-2-amina

Se preparó a partir de 5-cloro-3-metilpirazin-2-amina, siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 22. LCMS (ES+) 140 $(M+H)^+$, RT 1,25 minutos (método 1).

Intermedio 24

2-Metoxi-4-metilpirimidin-5-amina

Se preparó a partir de 2-cloro-4-metilpirimidin-5-amina, siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 22. LCMS (ES+) 140 $(M+H)^+$, RT 1,25 minutos (método 1).

Intermedio 25

2-Metoxipirimidin-5-amina

Se preparó a partir de 2-cloropirimidin-5-amina, siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 22. LCMS (ES+) 125,95 $(M+H)^+$, RT 0,748 minutos (método 1).

Intermedio 26

6-Metoxipiridazin-3-amina

Se preparó a partir de 6-cloropiridazin-3-amina, siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 22. LCMS (ES+) 126 $(M+H)^+$, RT 0,735 minutos (método 1).

Intermedio 27

(3-Metil-4-nitrofenil)(pirrolidin-1-il)metanona

A una disolución de ácido 3-metil-4-nitrobenzoico (0,5 g, 2,76 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió DIPEA (0,9 ml, 5,79 mmol), seguido de HOBT (0,39 g, 2,89 mmol), EDC (0,44 g, 2,89 mmol) y pirrolidina (0,196 g, 2,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, luego se concentró para proporcionar el material en bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (sílice: malla 100-200, MeOH:DCM 8-10%) para proporcionar el compuesto del título (0,31 g, 48,1%). LCMS (ES+) 235,05 $(M+H)^+$, RT 2,04 minutos (método 1).

Intermedio 28

(3-Metil-4-nitrofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona

Se preparó a partir de ácido 3-metil-4-nitrobenzoico y 1-metilpiperazina siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 27. δ_H (DMSO-d_6) 8,03 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* 1,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* 8,4, 1,9 Hz, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,37 (s, 2H), 2,25 (s, 2H), 2,19 (s, 3H).

Intermedio 29

*N,N,*3-Trimetil-4-nitrobenzamida

A una disolución de ácido 3-metil-4-nitrobenzoico (0,5 g, 2,76 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió DIPEA (1,06 g, 8,28 mmol), seguido de HATU (1,57 g, 4,14 mmol) y dimetilamina (0,24 g, 5,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, luego se concentró para proporcionar el material en bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (sílice: malla 100-200, MeOH:DCM 8-10%) para proporcionar el compuesto del título (0,42 g, 73,17%). LCMS (ES+) 209 $(M+H)^+$, RT 1,92 minutos (método 3).

Intermedio 30

(3-Metil-4-nitrofenil)(morfolin-4-il)metanona

Se preparó a partir de ácido 3-metil-4-nitrobenzoico y morfolina siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 29. δ_H (DMSO-d_6) 8,03 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,47 (dd, *J* 8,4, 1,9 Hz, 1H), 3,50-3,70 (m, 6H), 3,28 (m, 2H), 2,53 (s, 3H).

Intermedio 31

1-[(3-Metil-4-nitrofenil)metil]pirrolidina

A una disolución del Intermedio 27 (0,3 g, 1,28 mmol) en THF (10 ml) se le añadió complejo de borano y dimetil sulfuro (disolución 2M en THF, 3,8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió HCl 6M y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante otras 2 h. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se añadió disolución 4N de NaOH. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se concentró para proporcionar el material en bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (sílice: malla 100-200, MeOH:DCM 5-7%) para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, 88,6%). LCMS (ES+) 221 $(M+H)^+$, RT 2,83 minutos (método 1).

Intermedio 32

1-Metil-4-[(3-metil-4-nitrofenil)metil]piperazina

Se preparó a partir del Intermedio 28 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 31. LCMS (ES+) 250,05 $(M+H)^+$, RT 2,34 minutos (método 1).

Intermedio 33

N,N-Dimetil-1-(3-metil-4-nitrofenil)metanamina

Se preparó a partir del Intermedio 29 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 31. LCMS (ES+) 195 $(M+H)^+$, RT 2,75 minutos (método 1).

Intermedio 34

4-[(3-Metil-4-nitrofenil)metil]morfolina

Se preparó a partir del Intermedio 30 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 31. LCMS (ES+) 237 $(M+H)^+$, RT 2,39 minutos (método 1).

Intermedio 35

2-Metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina

A una disolución del Intermedio 31 (0,25 g, 1,13 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió Pd/C (0,04 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se filtró a través de Celite y la capa orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,2 g, 93,0%). LCMS (ES+) 191 $(M+H)^+$, RT 2,09 minutos (método 1).

Intermedio 36

2-Metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]anilina

Se preparó a partir del Intermedio 32 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 35. LCMS (ES+) 220,05 $(M+H)^+$, RT 1,21 minutos (método 1).

Intermedio 37

4-(Dimetilaminometil)-2-metilanilina

Se preparó a partir del Intermedio 33 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 35. LCMS (ES+) 165,10 $(M+H)^+$, RT 2,15 minutos (método 1).

Intermedio 38

2-Metil-4-(morfolin-4-ilmetil)anilina

Se preparó a partir del Intermedio 34 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 35. LCMS (ES+) 207,05 $(M+H)^+$, RT 1,23 minutos (método 1).

Intermedio 39

6-Metil-5-nitropiridina-2-carbaldehído

Una disolución de 2,6-dimetil-3-nitropiridina (1,5 g, 9,85 mmol) y SeO_2 (1,4 g, 12,81 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción luego se filtró a través de Celite y el disolvente se evaporó. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice: malla 100-200, EtOAc:hexano 20-25%) para proporcionar el compuesto del título (0,61 g, 37,4%). δ_H ($CDCl_3$) 10,09 (s, 1H), 8,39 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H).

Intermedio 40

2-Metil-3-nitro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridina

A una disolución del Intermedio *39* (0,35 g, 2,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se le añadieron pirrolidina (0,2 g, 3,1 mmol) y una cantidad catalítica de ácido acético glaciar. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0°C, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,15 g, 2,5 mmol), y la mezcla de reacción se agitó 1 hora más. La mezcla de reacción luego se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró y se obtuvo el material bruto por cromatografía en columna (sílice: malla 100-200, MeOH:DCM 4-5%) para proporcionar el compuesto del título (0,16 g, 34,4%). LCMS (ES+) 222,05 $(M+H)^+$, RT 2,33 minutos (método 1).

Intermedio 41

1-Metil-4-[(6-metil-5-nitropiridin-2-il)metil]piperazina

Se preparó a partir del Intermedio 39 y 1-metilpiperazina siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 40. LCMS (ES+) 251,10 $(M+H)^+$, RT 1,69 minutos (método 1).

Intermedio 42

4-[(6-Metil-5-nitropiridin-2-il)metil]morfolina

Se preparó a partir del Intermedio 39 y morfolina siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 40. LCMS (ES+) 238,05 $(M+H)^+$, RT 1,79 minutos (método 1).

INTERMEDIO 43

2-Metil-6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-amina

A una disolución del Intermedio 40 (0,15 g, 0,67 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió Pd/C (0,02 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la capa orgánica se concentró para obtener el compuesto del título (0,1 g, 77,5%). LCMS (ES+) 192,1 $(M+H)^+$, RT 1,24 minutos (método 1).

Intermedio 44

2-Metil-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-3-amina

Se preparó a partir del Intermedio 41 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 43. LCMS (ES+) 221,1 $(M+H)^+$, RT 0,78 minutos (método 1).

Intermedio 45

2-Metil-6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-3-amina

Se preparó a partir del Intermedio 42 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 43. LCMS (ES+) 208,05 $(M+H)^+$, RT 0,66 minutos (método 1).

Intermedio 46

N,*N*,6-Trimetil-5-nitropiridin-2-amina

A una disolución de 6-cloro-2-metil-3-nitropiridina (0,5 g, 2,9 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió dimetilamina en

agua (1,2 ml, 11,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con EtOAc, se extrajo con agua y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,5 g, 95%). LCMS (ES+) 182 $(M+H)^+$, RT 2,74 minutos (método 1).

Intermedio 47

6-(Azetidin-1-il)-2-metil-3-nitropiridina

Se preparó a partir de 6-cloro-2-metil-3-nitropiridina y azetidina siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 46. LCMS (ES+) 194 $(M+H)^+$, RT 2,55 minutos (método 1).

Intermedio 48

2-Metil-3-nitro-6-(pirrolidin-1-il)piridina

A una disolución de 6-cloro-2-metil-3-nitropiridina (0,5 g, 2,9 mmol) en pirrolidina (0,7 ml, 8,7 mmol) se le añadió K_2CO_3 (0,8 g, 5,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 2 h. Se añadió luego agua (2 ml) y el compuesto del título (0,6 g, 99%) se recogió por filtración. LCMS (ES+) 208 $(M+H)^+$, RT 3,019 minutos (método 1).

Intermedio 49

6-(3Fluoroazetidin-1-il)-2-metil-3-nitropiridina

A una disolución de 6-cloro-2-metil-3-nitropiridina (0,5 g, 2,9 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (1,9 g, 5,8 mmol) seguido de 3-fluoroazetidina (0,64 g, 5,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 2 h a 80°C. La mezcla de reacción luego se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se lavó con disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico. La capa orgánica luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice: malla 100-200, MeOH:DCM 2-3%) para proporcionar el compuesto del título (0,6 g, 92%). LCMS (ES+) 211,95 $(M+H)^+$, RT 2,33 minutos (método 1).

Intermedio 50

6-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-2-metil-3-nitropiridina

Se preparó a partir de 6-cloro-2-metil-3-nitropiridina y 3,3-difluoroazetidina siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 49. LCMS (ES+) 230 $(M+H)^+$, RT 2,57 minutos (método 1).

Intermedio 51

6-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)-2-metil-3-nitropiridina

A una disolución de 6-cloro-2-metil-3-nitropiridina (0,3 g, 1,74 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió K_2CO_3 (0,72 g, 5,23 mmol) seguido de hidrocloruro de 3,3-difluoropirrolidina (0,74 g, 5,23 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 4 h a 80°C. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico. La capa orgánica luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice: malla 100-200, MeOH:DCM 2-3%) para proporcionar el compuesto del título (0,2 g, 47%). LCMS (ES+) 244,05 $(M+H)^+$, RT 3,028 minutos (método 1).

Intermedio 52

6-(3,3-Difluoropiperidin-1-il)-2-metil-3-nitropiridina

Se preparó a partir de 6-cloro-2-metil-3-nitropiridina y 3,3-difluoropiperidina siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 51. LCMS (ES+) 258,05 $(M+H)^+$, RT 3,069 minutos (método 1).

Intermedio 53

6-(3-Fluoropirrolidin-1-il)-2-metil-3-nitropiridina

El compuesto del título se preparó a partir de 6-cloro-2-metil-3-nitropiridina y 3-fluoropirrolidina siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 51.LCMS (ES+) 226 $(M+H)^+$, RT 2,847 minutos (método 1).

Intermedio 54

3-Fluoro-1-(3-metil-4-nitrofenil)pirrolidina

Se preparó a partir de 4-cloro-2-metil-1-nitrobenceno y 3-fluoropirrolidina siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 49. LCMS (ES+) 224,90 $(M+H)^+$, RT 2,90 minutos (método 1).

Intermedio 55

N^2,N^2,6-Trimetilpiridina-2,5-diamina

A una disolución agitada del Intermedio 46 (0,5 g, 2,8 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (0,05 g) y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró luego a través de Celite y se concentró para proveer el compuesto del título (0,38 g, 91%). LCMS (ES+) 152 $(M+H)^+$, RT 1,338 minutos (método 1).

Intermedio 56

6-(Azetidin-1-il)-2-metilpiridin-3-amina

Se preparó a partir del Intermedio 47 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 55. LCMS (ES+) 164 $(M+H)^+$, RT 1,026 minutos (método 1).

Intermedio 57

2-Metil-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-amina

Se preparó a partir del Intermedio 48 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 55. LCMS (ES+) 178 $(M+H)^+$, RT 1,7 minutos (método 1).

Intermedio 58

6-(3-Fluoroazetidin-1-il)-2-metilpiridin-3-amina

Se preparó a partir del Intermedio 49 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 55. LCMS (ES+) 182,05 $(M+H)^+$, RT 1,09 minutos (método 1).

Intermedio 59

6-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-2-metilpiridin-3-amina

Se preparó a partir del Intermedio 50 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 55. LCMS (ES+) 200 $(M+H)^+$, RT 1,55 minutos (método 1).

Intermedio 60

6-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)-2-metilpiridin-3-amina

Se preparó a partir del Intermedio 51 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 55. LCMS (ES+) 214 $(M+H)^+$, RT 2,07 minutos (método 1).

Intermedio 61

6-(3,3-Difluoropiperidin-1-il)-2-metilpiridin-3-amina

Se preparó a partir del Intermedio 52 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 55. LCMS (ES+) 228,05 $(M+H)^+$, RT 2,19 minutos (método 1).

Intermedio 62

6-(3-Fluoropirrolidin-1-il)-2-metilpiridin-3-amina

Se preparó a partir del Intermedio 53 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 55. LCMS (ES+) 196 $(M+H)^+$, RT 1,799 minutos (método 1).

Intermedio 63

4-(3-Fluoropirrolidin-1-il)-2-metilanilina

Se preparó a partir del Intermedio 54 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 55. LCMS (ES+) 195,05 $(M+H)^+$, RT 2,28 minutos (método 1).

Intermedio 64

6-(Difluorometoxi)-2-metil-3-nitropiridina

A una disolución de 6-metil-5-nitropiridin-2-ol (0,5 g, 3,2 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió NaH (0,35 g, 8,64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le

añadió ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (1,1 ml, 5,5 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante otros 15 minutos. La mezcla de reacción se inactivó luego con la adición de agua y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice: malla 100-200, MeOH:DCM 2-4%) para proporcionar el compuesto del título (0,5 g, 75%) en forma de un sólido blanco. LCMS (ES-) 202,85 (M-H), RT 2,75 minutos (Método 1).

Intermedio 65

6-(Difluorometoxi)-2-metilpiridin-3-amina

Se preparó a partir del Intermedio 64 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 55. δ_H ($CDCl_3$) 7,32-7,18 (t, *J* 74,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 3,45 (br s, 2H), 2,32 (s, 3H).

Intermedio 66

Metanosulfonato de tetrahidrofuran-3-ilo

A una disolución de 3-tetrahidrofuranol (1 g, 6,5 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió trietilamina (1,9 ml, 13,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de metanosulfonilo (1,08 ml, 13,6 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante otras 18 h. La mezcla de reacción luego se inactivó por adición de agua y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,9 g, 88%). δ_H ($CDCl_3$) 5,32 (m, 1H), 4,10-3,80 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H).

Intermedio 67

2-Metil-3-nitro-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)piridina

A una disolución de 6-metil-5-nitropiridin-2-ol (1 g, 6,5 mmol) en DMA (5 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (4 g, 13,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió el Intermedio 66 (1,2 g, 7,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante otras 18 h. La mezcla de reacción se filtró luego a través de Celite usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice: malla 100-200, MeOH:DCM 2-4%) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 82%) en forma de un sólido amarillo. δ_H ($CDCl_3$) 5,32 (m, 1H), 4,10-3,80 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H).

Intermedio 68

2-Metil-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)piridin-3-amina

Se preparó a partir del Intermedio 67 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 55. LCMS (ES+) 194,10 $(M+H)^+$, RT 1,24 minutos (método 1).

Intermedio 69

6-Metoxi-3-nitro-2-(trifluorometil)piridina

A una disolución de 2-cloro-6-metoxi-3-nitropiridina (0,6 g, 3,2 mmol) en DMF (1,2 ml) se le añadieron CuI (0,73 g, 3,8 mmol) y KF (0,37 g, 6,4 mmol), seguidos de clorodifluoroacetato de metilo (1,15 g, 7,97 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 13 horas a 120°C. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de NH_4OH y disolución saturada acuosa de NH_4Cl (1:1). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice: malla 100-200, DCM:hexano 3-4%) para proporcionar el compuesto del título (0,5 g, 71%) en forma de un aceite incoloro. δ_H ($CDCl_3$) 8,17 (d, *J* 8,9 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* 8,9 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H).

Intermedio 70

6-Metil-3-nitro-2-(trifluorometil)piridina

Se preparó a partir de 2-cloro-6-metil-3-nitropiridina siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 69. δ_H ($CDCl_3$) 8,11 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H).

Intermedio 71

6-Metoxi-2-(trifluorometil)piridin-3-amina

Se preparó a partir del Intermedio 69 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 55. LCMS (ES+) 193 $(M+H)^+$, RT 2,37 minutos (método 1).

Intermedio 72

6-Metil-2-(trifluorometil)piridin-3-amina

Se preparó a partir del Intermedio 70 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 55. LCMS (ES+) 177 $(M+H)^+$, RT 1,47 minutos (método 1).

Intermedio 73

N,*N*,6-Trimetil-3-nitropiridin-2-amina

Se preparó a partir de 2-cloro-6-metil-3-nitropiridina siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 46. LCMS (ES+) 182 $(M+H)^+$, RT 2,83 minutos (método 1).

Intermedio 74

N^2,N^2,6-Trimetilpiridin-2,3-diamina

Se preparó a partir del Intermedio 73 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 55. LCMS (ES+) 152 $(M+H)^+$, RT 1,63 minutos (método 1).

Intermedio 75

4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió DIPEA (1,35 ml, 7,78 mmol) a una disolución del Intermedio 4 (0,97 g, 5,18 mmol) y éster metílico de ácido 4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-2-ilacético (1,34 g, 5,18 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 días, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre DCM (20 ml) y agua (20 ml), luego se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), después se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, con un gradiente de 20% aumentando hasta 70% EtOAc en isohexano sobre 20 volúmenes de columnas, para dar el compuesto del título (0,91 g, 43%) en forma de un aceite amarillo. LCMS (ES+) 409,4 $(M+H)^+$, RT 0,32 minutos (método 3).

Intermedio 76

Hidrocloruro de ácido 2-[1-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-2-il]acético e hidrocloruro de 2-[1-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-2-il]acetato

El Intermedio 75 (0,91 g, 2,23 mmol) se disolvió/suspendió en HCl 4M en 1,4-dioxano (20 ml) y se agitó durante 6 h, luego se concentró al vacío. Se obtuvo una mezcla de los dos compuestos del título (0,81 g) como una goma espumosa parda, que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ES+) 295.2 $(M+H)^+$, TR 0,23 minutos. y 309,2 $(M+H)^+$, RT 0,90 y 3 minutos (método 3).

Intermedio 77

(3*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-(hidroximetil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir de éster terc-butílico de ácido (*S*)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxílico y el Intermedio 4 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 75. LCMS (ES+) 367,8 $(M+H)^+$, RT 1,65 minutos (método 3).

Intermedio 78

(3R)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-(hidroximetil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del Intermedio 4 (4,63 mmol) y éster terc-butílico de ácido (R)-3-(hidroximetil)-piperazina-1-carboxílico (1 g, 4,62 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió DIPEA (6,94 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 7 h, luego se enfrió y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre EtOAc y agua. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron nuevamente. El aceite anaranjado resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, con un gradiente de 1% aumentando a 20% MeOH en DCM, para proporcionar el compuesto del título (0,42 g, 24,8%) en forma de un sólido amarillo gomoso. LCMS (ES+) 367,8 $(M+H)^+$, RT 0,8 minutos (método 3).

Intermedio 79

Hidrocloruro de [(2S)-1-(5-aminotiazolo[5A-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-2-il]metanol

Se preparó a partir del Intermedio 77 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 15. LCMS (ES+) 267,2 $(M+H)^+$, RT 0,34 minutos (método 3).

Intermedio 80

Hidrocloruro de [(2R)-1-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-2-il]metanol

Se preparó a partir del Intermedio 78 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 15. LCMS (ES+) 267,2 $(M+H)^+$, RT 0,35 minutos (método 3).

Intermedio 81

(1*S*,5*R*)-3-[(4-Metoxifenil)carbamoil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo

Se añadió DIPEA (0,53 ml, 3,0 mmol) a una suspensión de hidrocloruro de (1*S*,5*R*)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (0,50 g, 2,00 mmol) en DCM (20 ml). A la mezcla se le añadió isocianato de 4-metoxifenilo (0,26 ml, 2,0 mmol) gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se lavó con salmuera (2 x 20 ml), luego se pasó por un separador de fases y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, con un gradiente de 25% aumentando a 75 % EtOAc/ isohexano en 20 volúmenes de columnas. El compuesto del título (0,74 g, >99%) se obtuvo como un sólido blanco. LCMS (ES+) 362,8 $(M+H)^+$, RT 2,02 minutos (método 3).

Intermedio 82

Hidrocloruro de (1*S,5R*)-*N*-(4-metoxifenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida

Se preparó a partir del Intermedio 81 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 15. LCMS (ES+) 260,2 $(M+H)^+$, RT 0,47 minutos (método 3).

Intermedio 83

3-(3-Metil-4-nitrofenoxi)oxetano

Se añadió hidruro de sodio (0,084 g, 2,11 mmol) a una disolución de oxetan-3-ol (0,12 g, 1,62 mmol) en THF (10 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos, después de lo cual se añadió una disolución de 5-fluoro-2-nitrotolueno (0,26 g, 1,62 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se siguió agitando durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: 100-200 malla, 8-30% EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (0,18 g, 54%) en forma de una goma amarilla. LCMS (ES+) no se observa ion de masas, RT 1,71 minutos (método 2).

Intermedio 84

2-Metil-4-(oxetan-3-iloxi)anilina

El Intermedio 83 (0,18 mg, 0,875 mmol) se disolvió en MeOH (30 ml). Se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,02 g, 0,188 mmol) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título (0,14 g, 89%) en forma de un sólido blanquecino. LCMS (ES+) 180,8 $(M+H)^+$, RT 0,80 minutos (método 2).

Intermedio 85

4-(4-Metil-5-nitropiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Se recogieron 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina (0,8 g, 5,12 mmol),piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,05 g, 5,64 mmol) y carbonato de potasio (0,85 g, 6,15 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y se calentaron a 60°C durante 1,5 h. Después de este periodo, la reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio, luego se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, EtOAc:heptano) para proporcionar el compuesto del título (1,57 g, 97%). LCMS (ES+) 323,1 $(M+H)^+$, RT 1,71 minutos (método 4).

Intermedio 86

1-Metil-4-(4-metil-5-nitropiridin-2-il)piperazina

Se preparó a partir 1-metilpiperazina siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 85. LCMS (ES+) 237,17 $(M+H)^+$, RT 1,30 minutos (método 4).

Intermedio 87

3-[(4-Metil-5-nitropiridin-2-il)oxi]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir de 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo siguiendo el método utilizado para preparar el

Intermedio 85. LCMS (ES+) 310,3 $(M+H)^+$, RT 1,67 minutos (método 4).

Intermedio 88

3-[(4-Metil-5-nitropiridin-2-il)oxi]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 11,54 mmol) en THF (2 ml) se le añadió 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,59 g, 8,46 mmol) en THF (15 ml) a 0°C. Una vez que cedió el burbujeo, se añadió una disolución de 2-fluoro-4-metil-5-nitro-piridina (1,2 g, 7,69 mmol) en THF (3 ml) durante 5 minutos. Después de 1 h, se añadió más hidruro de sodio (60% en aceite, 0,15 g). Después de otra hora más, la reacción se inactivó con disolución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un sólido amarillo. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, 1:4 EtOAc:heptano) proporcionó el compuesto del título (1,62 g, 65%) en forma de un sólido amarillo. LCMS (ES+) 323,3 $(M+H)^+$, RT 1,71 minutos (método 4).

Intermedio 89

4-Metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina

A una disolución del Intermedio 86 (1,15 g, 4,87 mmol) en metanol (150 ml) se le añadió Pd/C (0,17 g) en forma de una suspensión en tolueno (0,2 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno hasta que no hubo más material de partida según TLC. Después de ese momento, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, 15% MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (0,58 g, 58%) en forma de un polvo rojo. LCMS (ES+) 207,14 $(M+H)^+$, RT 0,45 minutos (método 4).

Intermedio 90

4-(-5-Amino-4-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 85 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 89. LCMS (ES+) 293,15 $(M+H)^+$, RT 0,67 minutos (método 4).

Intermedio 91

3-[(5-Amino-4-metilpiridin-2-il)oxi]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 87 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 89. LCMS (ES+) 294,2 $(M+H)^+$, RT 1,38 minutos (método 4).

Intermedio 92

3-[(5-Amino-4-metilpiridin-2-il)oxi]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 88 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 89. LCMS (ES+) 294,2 $(M+H)^+$, RT 1,38 minutos (método 4).

Intermedio 93

(3R)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-cianopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

El Intermedio 4 (0,45 g, 2,40 mmol) y (3*R*)-3-cianopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,51 g, 2,40 mmol) se recogieron en cloroformo (20 ml). Se añadió monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (0,046 g, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a 65°C durante 10 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La capa orgánica se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, 40-100% EtOAc/isohexano) para dar el compuesto del título (0,165 g, 19%) en forma de una goma incolora. LCMS (ES+) 362,8 $(M+H)^+$, RT 1,95 minutos (método 3).

Intermedio 94

Hidrocloruro de (2*R*)-1-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazina-2-carbonitrilo

El Intermedio *93* (0,165 g, 0,457 mmol) se recogió en HCl 4N/1,4-dioxano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título (0,15 g, cuant.) en forma de un sólido amarillo. LCMS (ES+) 262,2 $(M+H)^+$, RT 0,64 minutos (método 3).

Intermedio 95

5-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del Intermedio 4 (1 g, 5,37 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) se le añadió DIPEA (1,32 ml, 8,046 mmol), seguido de 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo 1,17 g, 5,90 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró luego y se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y disolución acuosa de ácido acético al 5%, luego se concentró. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice: malla 100-200, MeOH: DCM 2%) para proporcionar el compuesto del título (1 g, 55,5%). LCMS (ES+) 349,1 $(M+H)^+$, RT 1,70 minutos (método 1).

Intermedio 96

4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 4 y 3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 95. LCMS (ES+) 367,1 $(M+H)^+$, RT 1,63 minutos (método 1).

Intermedio 97

4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 4 y 2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 95. LCMS (ES+) 351,05 $(M+H)^+$, RT 1,87 minutos (método 1).

Intermedio 98

(2*R*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 4 y (2*R*)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 95. LCMS (ES+) 367,1 $(M+H)^+$, RT 1,64 minutos (método 1).

Intermedio 99

(2*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 4 y (2*S*)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo siguiendo el método para preparar el Intermedio 95.LCMS (ES+) 367,1 $(M+H)^+$, RT 1,55 minutos (método 1).

Intermedio 100

4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 4 y 3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 95. LCMS (ES+) 351,15 $(M+H)^+$, RT 1,91 minutos (método 1).

Intermedio 101

4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 4 y 2,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 95. LCMS (ES+) 365,15 $(M+H)^+$, RT 1,98 minutos (método 1).

Intermedio 102

(2*R*,5*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 4 y (2*R*,5*S*)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 95. LCMS (ES+) 365,25 $(M+H)^+$, RT 2,11 minutos (método 1).

Intermedio 103

7-(2,5-Diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-amina

A una disolución del Intermedio 95 (1 g, 2,86 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TMSOTf (1,56 ml, 8,58 mmol) seguido de 2,6-lutidina (0,8 ml, 7,1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción luego se concentró, y el material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice: malla 100-200, MeOH:DCM 5%a 7%) para proporcionar el compuesto del título (0,5 g, 70, 4%). LCMS (ES+) 249,05 $(M+H)^+$, RT 0,52 minutos (método 1).

Intermedio 104

[1-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-2-il]metanol

Se preparó a partir del Intermedio 96 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 103. LCMS (ES+) 267 $(M+H)^+$, RT 0,71 minutos (método 1).

Intermedio 105

7-(3-Metilpiperazin-1-il)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-amina

Se preparó a partir del Intermedio 97 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 103. LCMS (ES+) 249,05 $(M+H)^+$, RT 0,52 minutos (método 1).

Intermedio 106

[(2R)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-2-il]metanol

Se preparó a partir del Intermedio 98 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 103. LCMS (ES+) 267,05 $(M+H)^+$, RT 0,71 minutos (método 1).

Intermedio 107

[(2S)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-2-il]metanol

Se preparó a partir del Intermedio 99 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 103. LCMS (ES+) 267,05 $(M+H)^+$, RT 0,69 minutos (método 1).

Intermedio 108

7-(-Metilpiperazin-1-il)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-amina

Se preparó a partir del Intermedio 100 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 103. LCMS (ES+) 250,95 $(M+H)^+$, RT 0,53 minutos (método 1).

Intermedio 109

7-(2,3-Dimetilpiperazin-1-il)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-amina

Se preparó a partir del Intermedio 101 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 103. LCMS (ES+) 265,1 $(M+H)^+$, RT 0,65 minutos (método 1).

Intermedio 110

7-[(2*S*,5*R*)-2,5-Dimetilpiperazin-1-il]tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-amina

Se preparó a partir del Intermedio 102 siguiendo el método utilizado para preparar el Intermedio 103. LCMS (ES+) 265,1 $(M+H)^+$, RT 0,69 minutos (método 1).

Ejemplos 1 a 248

Procedimientos experimentales generales

Procedimiento 1: Reacción de acoplamiento de ácido y amina

A una disolución del ácido carboxílico apropiado (0,762 mmol) en DMF (2 ml), mantenida a 0°C, se le añadieron HATU (1,14 mmol) y DIPEA (2,28 mmol). Después de 5 minutos, se añadió el Intermedio 3 o el Intermedio 6 (según corresponda; 0,635 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El progreso de la reacción se supervisó por LCMS. Tras completar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, luego con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. La capa orgánica se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, MeOH:DCM 1:9) para proporcionar el compuesto deseado.

Procedimiento 2: Reacción de acoplamiento de isocianato y amina

A una disolución del Intermedio 3 (200 mg, 0,735 mmol) en DMF (2 ml), se le añadieron trietilamina (2,20 mmol) y el isocianato apropiado (0,735 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El progreso de la reacción se supervisó por LCMS. Tras completar, la mezcla de reacción se concentró y el material bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, MeOH:DCM 1:9) para proporcionar el compuesto deseado.

Procedimiento 3: Reacción de N-alquilación

A una disolución agitada del Intermedio 3 (50 mg, 0,18 mmol) en DMF (2 ml), mantenida a 0°C, se le añadió Cs_2CO_3 (0,73 mmol) seguido del alquil haluro apropiado (0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El progreso de la reacción se supervisó por LCMS. Tras completar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, MeOH:DCM 1:9) para proporcionar el compuesto deseado.

Procedimiento 4: Reacción de desplazamiento

A una disolución agitada del Intermedio 6 (0,1 g, 0,4 mmol) en EtOH se le añadió el Intermedio 20 o el Intermedio 2 (según sea apropiado; 1 eq) seguido de trietilamina (1 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción luego se concentró y el material bruto resultante se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica luego se concentró y el material bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (sílice: malla 100-200, MeOH:DCM 2-4%) para proporcionar el compuesto deseado.

Procedimiento 5: Formación de urea usando amina y CDI

A una disolución agitada de la amina apropiada (0,48 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron DIPEA (0,075 ml, 0,44 mmol) y CDI (0,077 g, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta mezcla se le añadió una disolución del Intermedio 3 o el Intermedio 6 (según sea apropiado; 0,4 mmol) y DIPEA (0,1 ml, 0,48 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 12 h. La mezcla de reacción se diluyó luego con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (sílice: malla 100-200, MeOH:DCM 5-7%) para proporcionar el compuesto deseado.

Procedimiento 6: Formación de urea usando amina y cloroformiato de fenilo

A una disolución de la amina apropiada (1,05 mmol) en THF (5 ml) a 0°C se le añadió piridina (0,11 ml, 1,32 mmol), seguida de cloroformiato de fenilo (0,14 ml, 1,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con disolución de HCl 2M, luego con agua, luego disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico. La capa orgánica se concentró. A una disolución del material bruto resultante (0,48 mmol) y el Intermedio 6 (0,1 g, 0,4 mmol) en DMSO (2 ml) se le añadió DIPEA (0,061 ml, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó luego con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se separó y concentró, y el material bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (sílice: malla 100-200, MeOH:DCM 3-7%) para proporcionar el compuesto deseado.

Procedimiento 7: Reacción de acoplamiento de isocianato y amina: condiciones de reacción alternativas

A una disolución del Intermedio 6 o el Intermedio 80 (según corresponda; 0,6 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DIPEA (0,2 ml), seguido del isocianato apropiado (1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después de ese periodo, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. Las capas orgánicas se separaron y se secaron, luego el material bruto resultante se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

Procedimiento 8: Formación de urea usando amina y trifosgeno

A una disolución de la amina apropiada (0,404 mmol) en DCM (2 ml) se le añadieron DIPEA (0,104 ml, 0,807 mmol) y trifosgeno (39 mg, 0,132 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una disolución del Intermedio 3 (0,1 g, 0,367 mmol) en DCM (3 ml) y DIPEA (0,104 g, 0.807 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, luego con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. La capa orgánica se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, MeOH:DCM 1:9) para proporcionar el compuesto deseado.

Procedimiento 9: Síntesis de carbamato

A una disolución del Intermedio 3 (0,2 mg, 0,735 mmol) en DCM (10 ml), se le añadieron DIPEA (1,83 mmol) y el cloroformiato apropiado (0,771 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, luego con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. La capa orgánica se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, MeOH:DCM 1:9) para proporcionar el compuesto deseado.

Procedimiento 10: Eliminación del grupo protector BOC

La amina protegida por BOC apropiada se agitó con HCl 4N en 1,4-dioxano hasta que no hubo material de partida. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío y se trituró con éter dietílico para dar el compuesto deseado como la sal de HCl.

Ejemplos 1 a 44

Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir del Intermedio 3 y de reactivos comerciales de acuerdo con el procedimiento especificado.

Ej.	Nombre	Procedimiento del experimento	Datos de LCMS		
			Método	RT	$[M+H]^+$
1	1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-2-(4-metoxifenoxi)-etanona	1	2	1,69	401,0
2	p-tolilamida de ácido 4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazina-1-carboxílico	2	2	1,74	370,0
3	(3-Metoxi-fenil)amida de ácido 4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazina-1-carboxílico	2	2	1,65	386,0
4	(3,4,5-Trimetoxifenil)amida de ácido 4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazina-1-carboxílico	2	2	1,56	446,0
5	(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)amida de ácido 4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazina-1-carboxílico	2	2	1,20	375,0
6	(2,5-Dimet-oxifenil)amida de ácido 4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazina-1-carboxílico	2	2	1,77	416,0
7	(3,5-Dimetoxifenil)amida de ácido 4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazina-1-carboxílico	2	2	1,72	416,0
8	1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-2-(piridin-4-il)etanona	1	1	1,412	356,2
9	1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-2-fenoxietanona	1	1	1,836	371,1
10	1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)propan-1-ona	1	1	1,531	409,2
11	1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-3-fenilpropan-1-ona	1	1	2,138	369,2
12	[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazin-1-il](fenil)metanona	1	1	1,906	341,1
13	[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazin-1-il](piridin-3-il)metanona	1	1	1,400	342,1
14	7-[4-(Piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il]-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-amina	3	1	1,471	328,1
15	1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-3-(4-fluorofenil)-propan-1-ona	1	1	2,023	387,2
16	1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-3-(4-metoxifenil)-	1	1	1,933	399,2

Ej.	Nombre	Procedimiento del experimento	Datos de LCMS		
			Método	RT	$[M+H]^+$
	propan-1-ona				
17	1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-3-(2-metoxifenil)-propan-1-ona	1	1	2,018	399,1
18	1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-3-(*p*-tolil)propan-1-ona	1	1	2,187	383,2
19	1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-3-(furan-2-il)propan-1-ona	1	1	1,950	359,1
20	[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazin-1-il](1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metanona	1	1	1,318	345,2
21	1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)etanona	1	1	1,339	364,3
22	[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazin-1-y1](imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metanona	1	1	1,715	381,2
23	1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-3-(piridin-3-il)propan-1-ona	1	1	1,568	370,2
24	[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il](imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metanona	1	1	1,583	381,2
25	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(*o*-tolil)piperazina-1-carboxamida	2	1	1,72	369,4
26	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-bencilpiperazina-1-carboxamida	2	1	1,70	369,4
27	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(*m*-tolil)piperazina-1-carboxamida	2	1	1,87	369,4
28	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(1-feniletil)piperazina-1-carboxamida	2	1	1,83	383,4
29	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[4-(difluorometoxi)fenil]piperazina-1-carboxamida	2	1	2,365	422,2
30	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperazina-1-carboxamida	2	1	2,566	440,3
31	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxibencil)piperazina-1-carboxamida	2	1	2,611	400,2
32	[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazin-1-il](pirazin-2-il)metanona	1	1	1,289	343,1
33	1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-3-(*o*-tolil)propan-1-ona	1	1	2,126	383,1

Ej.	Nombre	Procedimiento del experimento	Datos de LCMS		
			Método	RT	$[M+H]^+$
34	[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazin-1-il](quinolin-2-il)metanona	1	1	1,835	392,1
35	[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazin-1-il](quinoxalin-2-il)metanona	1	1	1,766	393,2
36	1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-3-(3-metoxifenil)-propan-1-ona	1	1	1,999	399,1
37	[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazin-1-il](1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metanona	1	1	1,325	345,0
38	1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-3-ciclopentilpropan-1-ona	1	1	2,410	361,2
39	[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazin-1-il](1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-metanona	1	1	1,765	381,2
40	(*S*)-1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-3-hidroxi-3-fenil-propan-1-ona	1	1	1,602	385,5
41	[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazin-1-il](1*H*-pirazol-3-il)metanona	1	1	1,388	331,1
42	[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazin-1-il](isoquinolin-3-il)metanona	1	1	1,784	392,2
43	[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazin-1-il](1*H*-indazol-3-il)metanona	1	1	1,768	381,4
44	[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazin-1-il](5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-metanona	1	1	1,408	345,3

Ejemplos 45 a 51

Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir del Intermedio 3 y de reactivos comerciales de acuerdo con el procedimiento especificado.

Ejemplo 45: (2,3-Dihidrobenzo [1,4]dioxin-6-il)amida de ácido 4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxílico

Procedimiento 2. δ_H (DMSO-d_6) 8,71 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,06 (d, *J* 2,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* 2,5, 8,8 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* 8,7 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,27-4,12 (m, 8H), 3,60-3,50 (m, 4H). LCMS (ES+) 414,0 $(M+H)^+$, RT 1,58 minutos (método 2).

Ejemplo 46: (3,5-Dimetoxifenil)amida de ácido 4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazina3,4-carboxílico

Procedimiento 2. δ_H (DMSO-d_6) 8,71 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,18 (d, *J* 2,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* 2,4, 8,7 Hz, 1H), 6,86-6,81 (m, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,30-4,12 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,60-3,53 (m, 4H). LCMS (ES+) 416,0 $(M+H)^+$, RT 1,49 minutos (método 2).

Ejemplo 47: [4-(Dimetilamino)fenil]amida de ácido 4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxílico

Procedimiento 2. δ_H (DMSO-d_6) 8,71 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,25 (d, *J* 9,1 Hz, 2H), 6,67 (d, *J* 9,1 Hz, 2H), 6,38 (s, 2H), 4,27-4,18 (m, 4H), 3,60-3,53 (m, 4H), 2,83 (s, 6H). LCMS (ES+) 399,0 $(M+H)^+$, RT 1,62 minutos (método 2).

Ejemplo 48: (2,4-Dimetoxifenil)amida de ácido 4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxílico

Procedimiento 2. δ_H (DMSO-d_6) 8,71 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,35 (d, *J* 8,7 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* 2,7 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* 2,7, 8,7 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,27-4,18 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,58-3,50 (m, 4H). LCMS (ES+) 416,0 $(M+H)^+$, RT 1,64 minutos (método 2).

Ejemplo 49: (4-Metoxi-2-metilfenil)amida de ácido 4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxílico

Procedimiento 2. δ_H (DMSO-d_6) 8,71 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,06 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* 2,9 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* 2,9, 8,6 Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 4,30-4,18 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,60-3,53 (m, 4H), 2,15 (s, 3H). LCMS (ES+) 400,0 $(M+H)^+$, RT 1,67 minutos (método 2).

Ejemplo 50: (4-Metoxifenil)amida de ácido 4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxílico

Procedimiento 2. δ_H (DMSO-d_6) 8,71 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,36 (d, *J* 9,0 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* 9,1 Hz, 2H), 6,39 (s, 2H), 4,30-4,18 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,60-3,54 (m, 4H). LCMS (ES+) 386,0 $(M+H)^+$, RT 1,57 minutos (método 2).

Ejemplo 51: 4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2-metoxifenil)-piperazina-1-carboxamida

Procedimiento 2. δ_H (DMSO-d_6) 8,71 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 2H), 6,90-6,86 (m, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,25 (s, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,59-3,56 (m, 4H). LCMS (ES+) 386,3 $(M+H)^+$, RT 1,30 minutos (método 2).

Ejemplos 52 a 86

Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir del Intermedio 3 y de reactivos comerciales (excepto por el Ejemplo 81, que derivó del Ejemplo 80) de acuerdo con el procedimiento especificado.

Ej.	Nombre	Procedimiento del experimento	Datos de LCMS		
			Método	RT	$[M+H]^+$
52	1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-2-(4-clorofenoxi)-etanona	1,	2	1,924	405,0
53	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carboxamida	2	2	1,903	384,0
54	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-{4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-piperazina-1-carboxamida	8	2	1,605	485,8
55	Isopropenil 4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]-pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxilato	9	2	1,813	321,7
56	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(ciclopropilmetil)piperazina-1-carboxamida	5	2	1,478	334,8
57	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[4-(morfolin-4-il)fenil]piperazina-1-carboxamida	5	2	1,564	441,7
58	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[4-(imidazol-1-il)fenil]piperazina-1-carboxamida	5	2	1,40	422,6
59	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(1*H*-indazol-5-il)piperazina-1-carboxamida	5	2	1,34	396,7
60	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(quinoxalin-6-il)piperazina-1-carboxamida	5	2	1,33	408,6
61	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2-fenoxietil)piperazina-1-carboxamida	5	2	1,66	400,8

Ej.	Nombre	Procedimiento del experimento	Datos de LCMS		
			Método	RT	$[M+H]^+$
62	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida	5	2	1,61	404,8
63	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirinudin-7-il)-*N*-(1-metilbencimidazol-2-il)piperazina-1-carboxamida	5	2	1,82	$[M-H]^-$ 408,0
64	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[4-(pirazol-1-il)fenil]piperazina-1-carboxamida	5	2	1,57	422,8
65	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)piperazina-1-carboxamida	5	2	1,16	396,7
66	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[2-(piperidin-1-ilmetil)-3*H*-bencimidazol-5-il]piperazina-1-carboxamida	5	2	1,48	493,8
67	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[2-(morfolin-4-ilmetil)-3*H*-bencimidazol-5-il]piperazina-1-carboxamida	5	2	1,22	495,8
68	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(indan-5-il)piperazina-1-carboxamida	5	2	1,93	396,7
69	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-piperazina-1-carboxamida	5	2	1,65	443,6
70	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)piperazina-1-carboxamida	5	2	1,13	360,8
71	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)piperazina-1-carboxamida	5	2	1,33	396,7
72	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)-piperazina-1-carboxamida	5	2	0,97	377,8
73	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-*tert*-butiltiazol-2-il)piperazina-1-carboxamida	5	2	2,04	419,6
74	2-{[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]-pirimidin-7-il)piperazina-1-carbonil]-amino}tiazol-5-carboxilato de etilo	5	2	1,21	435,6
75	2-{[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]-pirimidin-7-il)piperazina-1-carbonil]-amino} acetato de bencilo	5	2	1,62	428,7
76	2-{[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]-pirimidin-7-il)piperazina-1-carbonil]-amino} acetato de terc-butilo	5	2	1,48	394,8
77	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metiltiazol-2-il)piperazina-1-carboxamida	5	2	1,41	377,6
78	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(6-metoxipiridin-3-il)piperazina-1-carboxamida	5	2	1,34	387,7
79	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida	5	2	1,18	357,7

Ej.	Nombre	Procedimiento del experimento	Datos de LCMS		
			Método	RT	$[M+H]^+$
80	3-(4-{[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazina-1-carbonil]-amino}-3-metilfenoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo	5	2	2,15	541,8
81	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[4-(azetidin-3-iloxi)-2-metilfenil]-piperazina-1-carboxamida	10	2	1,137	441,8
82	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(1-metilindolin-5-il)piperazina-1-carboxamida	2	2	1,72	411,0
83	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazina-1-carboxamida	2	2	1,64	398,0
84	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(1-metilindol-6-il)piperazina-1-carboxamida	2	2	1,79	409,0
85	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(3-metilfuran-2-il)piperazina-1-carboxamida	2	2	1,41	360,0
86	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(thien-3-il)piperazina-1-carboxamida	2	2	1,61	362,0

Ejemplos 87 a 184

Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir del Intermedio 6 de acuerdo con el procedimiento especificado.

- Los Ejemplos *87-122, 125-138, 163, 166-174* y *182* utilizaron reactivos comerciales.
- Los Ejemplos *123, 124, 139-162, 164, 165, 175, 176, 179, 181* y *183* utilizaron los Intermedios *21, 20, 23, 22, 24-26, 37, 35, 36, 38, 43-45, 55-63, 65, 68, 71, 72, 74, 89, 84* y *90-92* respectivamente.
- El Ejemplo *177* utilizó una amina descrita en el documento WO 2008/042282.
- Los ejemplos *178*, *180* y *184* derivaron de los Ejemplos *177, 179* y *183* respectivamente.

Ej.	Nombre	Procedimiento del experimento	Datos de LCMS		
			Método	RT	$[M+H]^+$
87	Benzoato de (*S*)-4-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamido]-fenilo	6	1	2,35	490,1
88	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[4-(cianometil)fenil]-3-metil-piperazina-1-carboxamida	6	1	1,73	409,2
89	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-(piridin-2-il)piperazina-1-carboxamida	6	1	1,66	371,1
90	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxamida	6	1	1,26	372,1
91	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-(piridin-3-il)piperazina-1-carboxamida	6	1	1,43	371,0

Ej.	Nombre	Procedimiento del experimento	Datos de LCMS		
			Método	RT	$[M+H]^+$
92	(*S*)-N-(4-Acetamidofenil)-4-(5-amino-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-piperazina-1-carboxamida	6	1	1,43	427,2
93	(*S*)-4-(5-Aminotliiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-etilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	2,18	398,2
94	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	2,27	450,1
95	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[2-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il]piperazina-1-carboxamida	6	1	1,48	478,2
96	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(benzo[*d*]tiazol-6-il)-3-metil-piperazina-1-carboxamida	6	1	1,76	427,2
97	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-(tiazol-2-il)piperazina-1-carboxamida	6	1	1,64	377,1
98	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[2-(morfolin-4-il)etil]-piperazina-1-carboxamida	6	1	1,40	407,2
99	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-(4-nitrofenil)piperazina-1-carboxamida	6	1	2,02	415,2
100	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-carbamoilfenil)-3-metil-piperazina-1-carboxamida	6	1	1,43	413,2
101	(*S*)-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazin-1-il](imidazo[1,2-*a*]-piridin-2-il)metanona	1	1	1,53	395,1
102	(*S*)-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazin-1-il](6-metoxi-piridin-3-il)metanona	1	1	1,61	386,1
103	(*S*)-[4-(5-Aminotliiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazin-1-il](piridin-3-il)-metanona	1	1	1,3	356,1
104	(*S*)-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazin-1-il](5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metanona	1	1	1,40	359,1
105	(*S*)-1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(piridin-4-il)etanona	1	1	1,35	370,1
106	(*S*)-1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(piridin-3-il)etanona	1	1	1,46	370,1
107	(*S*)-1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(4-(dimetilamino)fenil)etanona	1	1	1,96	412,1
108	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-bencil-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	1,84	384,2
109	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-(4-metilbencil)-piperazina-1-carboxamida	6	1	1,96	398,2

Ej.	Nombre	Procedimiento del experimento	Datos de LCMS		
			Método	RT	$[M+H]^+$
110	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	1,77	428,2
111	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-metil]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	1,78	426,2
112	(*S*)-*N*-[(1*H*-Indol-5-il)metil]-4-(5-amino-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-piperazina-1-carboxamida	6	1	1,83	423,2
113	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[4-(dimetilamino)bencil]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	1,82	427,2
114	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-(tiazol-2-ilmetil)-piperazina-1-carboxamida	6	1	1,54	391,1
115	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[(4-metiltiazol-2-il)-metil]piperazina-1-carboxamida	6	1	1,59	405,2
116	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-cianobencil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	1,68	409,2
117	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(3,4-dimetoxibencil)-3-metil-piperazina-1-carboxamida	6	1	1,69	444,2
118	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-ilmetil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	5	1	1,56	430,2
119	(*S*)-1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazin-1-il]-2-fenoxi-etanona	1	1	1,88	385,1
120	(*S*)-1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(4-metoxifenoxi)etanona	1	1	1,86	415,2
121	(*S*)-7-[2-Metil-4-(piridin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-amina	3	1	1,79	342,1
122	(*S*)-7-[2-Metil-4-(piridin-2-ilmetil)-piperazin-1-il]tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-amina	3	1	1,82	342,1
123	(*S*)-3-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazin-1-il]-4-(fenil-amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona	4	1	1,73	422,1
124	(*S*)-3-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazin-1-il]-4-(ciclopropilamino)ciclobut-3-ene-1,2-diona	4	1	1,40	386,2
125	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[4-(difluorometoxi)-2-metil-fenil]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	2,02	450,2
126	(3*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-{2-metil-4-[(tetrahidrofuran-3-il)metoxi]fenil}piperazina-1-carboxamida	6	1	1,90	484,3
127	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-{2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}piperazina-1-carboxamida	6	1	1,81	513,3

Ej.	Nombre	Procedimiento del experimento	Datos de LCMS		
			Método	RT	$[M+H]^+$
128	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[4-metoxi-2-(trifluorometil)-fenil]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	2,01	468,2
129	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2-cloro-4-metoxifenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	1,99	434,1
130	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2-ciano-4-metoxifenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	1,69	425,2
131	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	1,62	415,2
132	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	1,65	415,2
133	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il])-*N*-(2-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	1,84	435,1
134	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	1,92	431,2
135	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(1,3-dimetil-1*H*pirazol-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	1,40	388,2
136	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	1,41	388,3
137	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]piperazina-1-carboxamida	6	1	1,53	469,3
138	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]piperazina-1-carboxamida	6	1	1,55	469,2
139	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(5-metoxi-3-metilpirazin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	1,53	416,2
140	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(5-metoxipirazin-2-il)-3-metil-piperazina-1-carboxamida	6	1	1,61	402,0
141	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2-metoxi-4-metilpirimidin-5-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	1,46	416,2
142	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-piperazina-1-carboxamida	6	1	1,44	402,0
143	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(6-metoxipiridazin-3-il)-3-metil-piperazina-1-carboxamida	6	1	1,55	402,0
144	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-{4-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	1,89	441,3
145	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[2-metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]piperazina-1-carboxamida	6	1	2,00	467,3

Ej.	Nombre	Procedimiento del experimento	Datos de LCMS		
			Método	RT	$[M+H]^+$
146	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-{2-metil-4-[(4-metil-piperazin-1-il)metil]fenil}piperazina-1-carboxamida	6	1	1,64	496,4
147	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[2-metil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]piperazina-1-carboxamida	6	1	1,67	483,3
148	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[2-metil-6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]piperazina-1-carboxamida	6	1	1,63	468,3
149	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-{2-metil-6-[(4-metil-piperazin-1-il)metil]piridin-3-il}-piperazina-1-carboxamida	6	1	1,42	497,3
150	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[2-metil-6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-3-il]piperazina-1-carboxamida	6	1	1,45	484,3
151	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[6-(dimetilamino)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	1,65	428,2
152	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[6-(azetidin-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	1,67	440,3
153	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[2-metil-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]piperazina-1-carboxamida	6	1	1,82	454,3
154	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[6-(3-fluoroazetidin-1-il)-2-metil-piridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	1,63	458,3
155	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	1,82	476,1
156	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	1,97	490,3
157	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[6-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	2,08	504,3
158	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[6-(3-fluoropirrolidin-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	1,78	472,2
159	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-2-metilfenil]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	1,98	471,3
160	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[6-(difluorometoxi)-2-metil-piridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	1,99	451,2
161	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[2-metil-6-(tetrahidro-furan-3-iloxi)piridin-3-il]piperazina-1-carboxamida	6	1	1,62	471,3
162	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[6-metoxi-2-(trifluorometil)-piridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	2,04	469,4
163	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-3-metil-piperazina-1-carboxamida	6	1	1,47	399,3

Ej.	Nombre	Procedimiento del experimento	Datos de LCMS		
			Método	RT	$[M+H]^+$
164	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[6-metil-2-(trifluoro-metil)piridin-3-il]piperazina-1-carboxamida	6	1	1,79	453,3
165	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[2-(dimetilamino)-6-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	1,81	428,3
166	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-fenilpiperazina-1-carboxamida	6	1	1,82	370,1
167	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-(*m*-tolil)piperazina-1-carboxamida	6	1	1,99	384,2
168	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(3-metoxifenil)-3-metil-piperazina-1-carboxamida	6	1	1,87	400,2
169	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2-metoxifenil)-3-metil-piperazina-1-carboxamida	6	1	1,93	400,2
170	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2-cloro-4-metilfenil)-3-metil-piperazina-1-carboxamida	6	1	2,17	418,1
171	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-(*p*-tolil)piperazina-1-carboxamida	6	1	2,00	384,1
172	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[4-metil-2-(trifluoro-metil)fenil]piperazina-1-carboxamida	6	1	2,16	452,2
173	(*S*)-4-(5-Aminotiazolb[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[2,4-bis(trifluorometil)fenil]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1	2,55	506,2
174	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(6-cloropiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	5	2	1,59	405,6
175	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[4-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)piridin-3-il]piperazina-1-carboxamida	5	2	1,47	483,8
176	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[2-metil-4-(oxetan-3-il-oxi)fenil]piperazina-1-carboxamida	5	2	1,59	456,8
177	3-(4- {[(3*S*)-4-(5-Aminotiazolo-[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazina-1-carbonil]amino}-3-metilfenoxi)-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo	5	2	2,25	555,8
178	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[4-(azetidin-3-iloxi)-2-metil-fenil]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	10	2	1,31	455,8
179	4-(5-{[(3*S*)-4-(5-Aminotiazolo-[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazina-1-carbonil]amino}-4-metilpiridin-2-il)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo	5	2	1,98	569,8
180	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[4-metil-6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]piperazina-1-carboxamida	10	2	1,32	469,8
181	3-[(5-{[(3*S*)-4-(5-Aminotiazolo-[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazina-1-carbonil]amino}-4-metilpiridin-2-il)-oxi]azetidina-1-carboxilato de terc-	5	2	2,11	556,8

Ej.	Nombre	Procedimiento del experimento	Datos de LCMS		
			Método	RT	$[M+H]^+$
	butilo				
182	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(indan-5-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	5	2	2,05	410,8
183	3-[(5-{[(3*S*)-4-(5-Aminotiazolo-[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazina-1-carbonil]amino}-4-metilpiridin-2-il)-oxi]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo	5	2	2,13	470,8
184	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[4-metil-6-(pirrolidin-3-iloxi)piridin-3-il]piperazina-1-carboxamida	10	2	1,38	470,6

Ejemplos 185 a 188

Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir del Intermedio 6 y de reactivos comerciales de acuerdo con el procedimiento especificado.

Ejemplo 185: (3*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxi-2-metil-fenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida

Procedimiento 7. δ_H (DMSO-d_6) 8,69 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,04 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* 2,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* 2,9, 8,6 Hz, 1H), 6,35 (s, 2H), 5,50 (br s, 1H), 5,20 (br s, 1H), 4,12 (d, *J* 12,8 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* 13,7 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,20-3,50 (m, 3H), 3,12-2,90 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,22 (d, *J* 6,6 Hz, 3H). LCMS (ES+) 414,8 $(M+H)^+$, RT 1,609 minutos (método 2).

Ejemplo 186: (3*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[4-(difluorometoxi)-fenil]-3-metilpiperazina-1-carboxamida

Procedimiento 7. δ_H (DMSO-d_6) 8,70 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,51 (d, *J* 9 Hz, 2H), 7,09 (t, *J* 79,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* 14 Hz, 2H), 6,36 (s, 2H), 5,60 (br s, 1H), 5,15 (br s, 1H), 4,15 (d, *J* 13,5 Hz, 1H), 4,01 (d, *J* 13,1 Hz, 1H), 3,49-3,22 (m, 2H), 3,22-3,01 (m, 1H), 1,22 (d, *J* 6,6 Hz, 3H). LCMS (ES+) 436,8 $(M+H)^+$, RT 1,869 minutos (método 2).

Ejemplo 187: (3*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxifenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida

Procedimiento 7. δ_H (DMSO-d_6) 8,70 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,35 (d,*J* 9 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* 9 Hz, 2H), 6,36 (s, 2H), 5,57 (br s, 1H), 5,22 (br s, 1H), 4,12 (d, *J*12,9 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* 13,3 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,61-3,29 (m, 3H), 1,23 (d,*J* 6,6 Hz, 3H). LCMS (ES+) 400,8 $(M+H)^+$, RT 1,594 minutos (método 2).

Ejemplo 188: (3*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida

Procedimiento 7. δ_H (DMSO-d_6) 8,78 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,06 (d, J9 Hz, 1H), 6,80 (br s, 2H), 6,64 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 5,57 (br s, 1H), 5,22 (br s, 1H), 4,50 (*t, J* 8,7 Hz, 2H), 4,12 (d, *J* 13,3 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* 13,3 Hz, 1H), 3,52-3,39 (m, 1H), 3,27 (dd, *J* 3,8, 13,5 Hz, 1H), 3,17-3,01 (m, 3H), 1,25 (d, *J* 6,6 Hz, 3H). LCMS (ES+) 412,8 $(M+H)^+$, RT 1,581 minutos (método 2).

Ejemplos 189 y 190

Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir del Intermedio 103 y de reactivos comerciales de acuerdo con el procedimiento especificado.

Ej.	Nombre	Procedimiento del experimento	Datos de LCMS		
			Método	RT	$[M+H]^+$
189	1-[5-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-2-(4-metoxifenoxi)etanona	1	1	1,82	413,3
190	5-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxifenil)-2,5-diazabiciclo-	2	1	1,75	398,3

Ej.	Nombre	Procedimiento del experimento	Datos de LCMS		
			Método	RT	$[M+H]^+$
	[2.2.1]heptano-2-carboxamida				

Ejemplos 191 a 196

Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir del Intermedio 104 y de reactivos comerciales de acuerdo con el procedimiento especificado.

Ej.	Nombre	Procedimiento del experimento	Datos de LCMS		
			Método	RT	$[M+H]^+$
191	1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(4-metoxifenoxi)etanona	1	1	1,97	431,3
192	1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(3-metoxifenoxi)etanona	1	1	2,00	431,3
193	1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona	1	1	2,00	429,3
194	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-(hidroximetil)-*N*-(4-metoxifenil)-piperazina-1-carboxamida	2	1	1,69	416,1
195	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-(hidroximetil)-*N*-(3-metoxifenil)-piperazina-1-carboxamida	2	1	2,10	416,2
196	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-(hidroximetil)-*N*-(*p*-tolil)piperazina-1-carboxamida	2	1	1,72	400,1

Ejemplos 197 a 201

Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir del Intermedio 105 y de reactivos comerciales de acuerdo con el procedimiento especificado.

Ej.	Nombre	Procedimiento del experimento	Datos de LCMS		
			Método	RT	$[M+H]^+$
197	1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-metilpiperazin-1-il]-2-(4-metoxi-fenoxi)etanona	1	1	1,96	415,3
198	1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-2-metilpiperazin-1-il]-2-(3-metoxi-fenoxi)etanona	1	1	2,02	415,3
199	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxifenil)-2-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1	1,94	399,47
200	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(3-metoxifenil)-2-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1	1,87	400,2

Ej.	Nombre	Procedimiento del experimento	Datos de LCMS		
			Método	RT	$[M+H]^+$
201	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-metil-*N*-(*p*-tolil)piperazina-1-carboxamida	2	1	2,11	384,2

Ejemplos 202 a 206

Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir del Intermedio 106 y de reactivos comerciales de acuerdo con el procedimiento especificado.

Ej.	Nombre	Procedimiento del experimento	Datos de LCMS		
			Método	RT	$[M+H]^+$
202	(*R*)-1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]-pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)-piperazin-1-il]-2-(4-metoxifenoxi)-etanona	1	1	1,88	431,3
203	(*R*)-1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]-pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)-piperazin-1-il]-2-(3-metoxifenoxi)-etanona	1	1	1,95	431,3
204	(*R*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)-*N*-(4-metoxi-fenil)piperazina-1-carboxamida	2	1	1,77	416,2
205	(R)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)-*N*-(3-metoxi-fenil)piperazina-1-carboxamida	2	1	1,83	416,3
206	(*R*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)-*N*-(*p*-tolil)-piperazina-1-carboxamida	2	1	2,04	400.3

Ejemplos 207 a 212

Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir del Intermedio 107 y de reactivos comerciales de acuerdo con el procedimiento especificado.

Ej.	Nombre	Procedimiento del experimento	Datos de LCMS		
			Método	RT	$[M+H]^+$
207	(*S*)-1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(4-metoxifenoxi)etanona	1	1	1,83	431,2
208	(*S*)-1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(3-metoxifenoxi)etanona	1	1	1,89	431,2
209	(*S*)-1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)piperazin-l-il]-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona	1	1	1,94	451,2 (aducto M+23)
210	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)-*N*-(4-metoxi-fenil)piperazina-1-carboxamida	2	1	1,73	416,4
211	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)-*N*-(3-metoxi-fenil)piperazina-1-carboxamida	2	1	1,81	416,2

Ej.	Nombre	Procedimiento del experimento	Datos de LCMS		
			Método	RT	$[M+H]^+$
212	(*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)-*N*-(*p*-tolil)-piperazina-1-carboxamida	2	1	2,04	400,2

Ejemplos 213 a 218

Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir del Intermedio 108 y de reactivos comerciales de acuerdo con el procedimiento especificado.

Ej.	Nombre	Procedimiento del experimento	Datos de LCMS		
			Método	RT	$[M+H]^+$
213	1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(4-metoxi-fenoxi)etanona	1	1	1,94	415,2
214	1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(3-metoxi-fenoxi)etanona	1	1	2,15	415,2
215	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxifenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1	1,97	400,1
216	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(3-metoxifenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1	1,88	400,2
217	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-(*p*-tolil)piperazina-1-carboxamida	2	1	2,17	384,1
218	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-metil-piperazina-1-carboxamida	2	1	1,82	414,1

Ejemplos 219 a 223

Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir del Intermedio 109 y de reactivos comerciales de acuerdo con el procedimiento especificado.

Ej.	Nombre	Procedimiento del experimento	Datos de LCMS		
			Método	RT	$[M+H]^+$
219	1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2,3-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-metoxifenoxi)etanona	1	1	2,06	429,3
220	1-[4-(5-Aminotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-2,3-dimetilpiperazin-1-il]-2-(3-metoxifenoxi)etanona	1	1	2,10	429,3
221	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxifenil)-2,3-dimetilpiperazina-1-carboxamida	2	1	1,94	414,2
222	4-(5-Aminotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-*N*-(3-metoxifenil)-2,3-dimetil-piperazina-1-carboxamida	2	1	2,02	414,3

Ej.	Nombre	Procedimiento del experimento	Datos de LCMS		
			Método	RT	$[M+H]^+$
223	4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2,3-dimetil-*N*-(*p*-tolil)piperazina-1-carboxamida	2	1	2,15	398,3

Ejemplos 224 a 228

Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir del Intermedio 110 y de reactivos comerciales de acuerdo con el procedimiento especificado.

Ej.	Nombre	Procedimiento del experimento	Datos de LCMS		
			Método	RT	$[M+H]^+$
224	1-[(2*R*,5*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]-pirimidin-7-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-metoxifenoxi)etanona	1	1	2,10	429,3
225	1-[(2*R*,5*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]-pirimidin-7-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(3-metoxifenoxi)etanona	1	1	2,11	429,3
226	(2*R*,5*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]-pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxifenil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxamida	2	1	1,95	414,2
227	(2*R*,5*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]-pirimidin-7-il)-*N*-(3-metoxifenil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxamida	2	1	2,02	414,3
228	(2*R*,5*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]-pirimidin-7-il)-2,5-dimetil-*N*-(*p*-tolil)-piperazina-1-carboxamida	2	1	2,12	398,3

Ejemplo 229

(3*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-etil-*N*-(4-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida

El Intermedio 7 (0,2 g, 0,55 mmol) se disolvió/suspendió en HCl 4N en 1,4-dioxano (5 ml), y se añadió metanol para ayudar con la solubilidad. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMF (5 ml), luego se añadieron 4-metoxifenil isocianato (0,083 g, 0,55 mmol) y DIPEA (0,14 g, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante otras 2 h a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua, luego las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío en sílice. A la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 100% EtOAc le siguió la HPLC preparativa, para dar el compuesto del título (0,063 g, 27,7%) en forma de un sólido blanco. δ_H (DMSO-d_6) 8,69 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,34 (d, *J* 9 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* 9 Hz, 2H), 6,36 (s, 2H), 5,30 (br s, 2H), 4,12 (d, *J* 13,2 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,52-3,01 (m, 3H), 1,71-1,59 (m, 2H), 0,82 (t, *J* 13 Hz, 3H). LCMS (ES+) 414,5 $(M+H)^+$, RT 1,77 minutos (método 2).

Ejemplo 230

(3*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-isopropil-*N*-(4-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida

Se preparó a partir del Intermedio (0,26 mmol) usando el Procedimiento 2. δ_H (DMSO-d_6) 8,69 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,33 (d,*J* 9 Hz, 2H), 6,83 (d, J9 Hz, 2H), 6,36 (s, 2H), 5,75 (br s, 1H), 4,93 (br s, 1H), 4,33 (d,*J* 13,3 Hz, 1H), 4,16 (br s, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,22-2,09 (m, 1H), 1,01 (d, 3H), 0,82 (t,*J* 6,6 Hz, 3H), 0,7 (br s, 3H). LCMS (ES+) 428,5 $(M+H)^+$, RT 1,92 minutos (método 2).

Ejemplo 231

(3*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-ciclopropil-*N*-(4-metoxifenil)-piperazina-1-carboxamida

El Intermedio 9 (0,18 g, 0,48 mmol) se agitó en TFA (2 ml, 25,8 mmol) durante 4 horas, luego se concentró al vacío y

se trituró con éter dietílico. El sólido recuperado se disolvió en DMF (5 ml) y DIPEA (0,13 g, 1,0 mmol), luego se añadió 4-metoxifenil isocianato (0,46 mmol). La reacción se agitó durante 48 horas, después se concentró al vacío. El residuo se suspendió en agua. La recolección por filtración proporcionó el compuesto del título (0,099 g, 50%) en forma de un sólido blanco. δ_H (DMSO-d_6) 8,75 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,34 (d, *J* 9 Hz, 2H), 6,83 (d, *J 9* Hz, 2H), 6,81 (br s, 2H), 5,21 (br s, 2H), 4,23 (d, *J* 12,6 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,61-2,98 (m, 3H), 1,49-1,21 (m, 1H), 0,61-0,51 (m, 1H), 0,49-0,28 (m, 3H). LCMS (ES+) 426,8 $(M+H)^+$, RT 1,81 minutos (método 2).

Ejemplo 232

(3*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-isobutil-*N*-(4-metoxifenil)-piperazina-1-carboxamida

El Intermedio 10 (0,2 g, 0,5 mmol) se disolvió/suspendió en HCl 4N en 1,4-dioxano (5 ml) y se agitó durante 2 h. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se redisolvió en DMF (5 ml) con DIPEA (2 eq) e isocianato de 4-metoxifenilo (0,08 g, 0,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h, luego se concentró al vacío y se repartió entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en sílice. El material bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 100% EtOAc, luego por HPLC preparativa, para dar el compuesto del título (0,123 g, 50%) en forma de un sólido blanco. δ_H (DMSO-d_6) 8,69 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,34 (d, *J* 9 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* 9 Hz, 2H), 6,34 (s, 2H), 5,21 (br s, 2H), 4,21-4,01 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,31-2,89 (m, 3H), 1,61-1,42 (m, 3H), 0,95-0,75 (m, 6H). LCMS (ES+) 426,8 $(M+H)^+$, RT 1,81 minutos (método 2).

Ejemplo 233

4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-(2-hidroxietil)-*N*-(4-metoxifenil)-piperazina-1-carboxamida

Se preparó a partir del Intermedio 11, usando el Procedimiento 2. δ_H (DMSO-d_6) 8,70 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,34 (d, *J* 9 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* 9 Hz, 2H), 6,36 (s, 2H), 5,44 (br s, 2H), 4,56 (t, *J* 5,3 Hz, 1H), 4,17-4,05 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,51-3,31 (m, 3H), 3,19-3,11 (m, 1H), 3,07-2,91 (m, 1H), 1,91-1,72 (m, 2H). LCMS (ES+) 430,7 $(M+H)^+$, RT 1,16 minutos (método 2).

Ejemplo 234

9-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxifenil)-6,9-diazaespiro[3.5]-nonano-6-carboxamida

Se preparó a partir del Intermedio 15, usando el Procedimiento 2. δ_H (DMSO-d_6) 8,72 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 6,85-6,81 (m, 2H), 6,38 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,34-2,19 (m, 4H), 1,84-1,75 (m, 2H). LCMS (ES+) 426,3 $(M+H)^+$, RT 1,34 minutos (método 2).

Ejemplo 235

(3*S*,5*R*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxifenil)-3,5-dimetil-piperazina-1-carboxamida

Se preparó a partir del Intermedio 18, usando el Procedimiento 2. δ_H (DMSO-d_6) 8,69 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 6,87-6,82 (m, 2H), 6,35 (s, 2H), 5,48 (br s, 2H), 4,15 (d, *J* 13,3 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,15 (dd, *J* 13,2, 4,2 Hz, 2H), 1,28 (d, *J* 6,8 Hz, 6H). LCMS (ES+) 414,8 $(M+H)^+$, RT 1,49 minutos (método 2).

Ejemplo 236

(3*R*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida

Se preparó a partir del Intermedio 19, usando el Procedimiento *2.* δ_H (DMSO-d_6) 8,70 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,04 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* 2,8 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J*2,9, 8,7 Hz, 1H), 6,35 (s, 2H), 5,50 (br s, 1H), 5,15 (br s, 1H), 4,13 (d, *J* 12,8 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* 13,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,20-3,50 (m, 2H), 3,12-3,01 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,22 (d, *J* 6,6 Hz, 3H). LCMS (ES+) 414,8 $(M+H)^+$, RT 1,63 minutos (método 2).

Ejemplo 237

(*3*R)-4-(5-Aminotiazolo[5,4--d]pirimidin-7-il)-*N*-(2,4-dimetilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida

Se preparó a partir del Intermedio 19, usando el Procedimiento 2. δ_H (DMSO-d_6) 8,70 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,04 (d, *J* 7,9 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,94 (d, *J* 7,9 Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,59 (br s, 1H), 5,13 (br s, 1H), 4,12 (d, *J* 12,7 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* 13,5 Hz, 1H), 3,50-3,20 (m, 2H), 3,15-3,01 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,26 (d, J6,7 Hz, 3H). LCMS (ES+) 398,8 $(M+H)^+$, RT 1,82 minutos (método 2).

Ejemplo 238

2-{1-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-4-[(2-metoxifenil)carbamoil]-piperazin-2-il}acetato de metilo

Se preparó a partir del Intermedio 76, usando el Procedimiento 2. δ_H (DMSO-d_6) 8,71 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65-7,63 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 2H), 6,90-6,86 (m, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,85 (br s, 1H), 5,22 (br s, 1H), 4,13-4,06 (m, 2H), 3,82

(s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,31-3,28 (m, 2H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,84 (dd, *J* 15,7, 8,3 Hz, 1H), 2,69 (dd, *J* 15,7, 6,1 Hz, 1H). LCMS (ES+) 458,0 $(M+H)^+$, RT 1,60 minutos (método 2).

Ejemplo 239

Ácido 2-{1-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-4-[(2-metoxifenil)carbamoil]-piperazin-2-il}acético

Se preparó a partir del Intermedio 76 usando el Procedimiento 2. δ_H (DMSO-d_6) 12,10 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 7,04-6,99 (m, 2H), 6,90-6,86 (m, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,79 (br s, 1H), 5,32 (br s, 1H), 4,17-4,14 (m, 1H), 4,09-4,06 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,81 (dd, *J* 16,1, 9,3 Hz, 1H), 2,55-2,51 (m, 1H). LCMS (ES+) 444,0 $(M+H)^+$, RT 1,36 minutos (método 2).

Ejemplo 240

2-{1-(5-Aminotiazolor5,4-*d*]pidmidin-7-il)-4-[(4-metoxifenil)carbamoil]-piperazin-2-il}acetato de metilo

El Intermedio 75 (0,2 g, 0,49 mmol) se agitó con HCl 4N en 1,4-dioxano (5 ml) durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió en DMF (5 ml), luego se añadieron DIPEA (0,98 mmol) y 4-metoxifenil isocianato (0,074 g, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres días, luego se concentró al vacío y se repartió entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en sílice. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, con un gradiente de 1% aumentando hasta 20% MeOH en EtOAc, para dar el compuesto del título (0,013 g, 5,8%) en forma de un sólido blanco. δ_H (DMSO-d_6) 8,70 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,66 (d, J9,1 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* 9,1 Hz, 2H), 6,39 (s, 2H), 5,75 (br s, 1H), 5,22 (br s, 1H), 4,17-4,14 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,35-2,99 (m, 3H), 2,81-2,60 (m, 2H). LCMS (ES+) 458 $(M+H)^+$, RT 1,64 minutos (método 2).

Ejemplo 241

3-(2-Amino-2-oxoetil)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2-metoxifenil)-piperazina-1-carboxamida

Se añadió EDC (0,024 g, 0,12 mmol) a una disolución del Ejemplo 239 (0,05 g, 0,11 mmol), cloruro de amonio (0,03 g, 0,.56 mmol), HOBT (0,019 g, 0,12 mmol) y DIPEA (0.20 ml, 1,13 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas, después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml), luego se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), después se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, con un gradiente de 2% aumentando a 10% MeOH en EtOAc en 20 volúmenes de columnas. Después de la purificación por HPLC preparativa y liofilización de acetonitrilo/ agua, se obtuvo el compuesto del título (0,005 g, 10%) en forma de un polvo blanco. δ_H (DMSO-d_6) 8,68 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,03-6,98 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,90-6,85 (m, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,60 (br s, 2H), 4,20 (d, *J* 12,7 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* 12,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,67 (dd, *J* 14,4, 9,5 Hz, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,40 (dd, *J* 14,4, 4,4 Hz, 1H). LCMS (ES+) 443,0 $(M+H)^+$, RT 1,56 minutos (método 2).

Ejemplo 242

4-5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil-*N*-(2-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida

Se preparó a partir de hidrocloruro de dimetilamina siguiendo el método utilizado para preparar el Ejemplo 241. δ_H (DMSO-d_6) 8,71 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 (d, *J* 7,8 Hz, 1H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,91-6,84 (m, 1H), 6,34 (s, 2H), 5,61 (br s, 2H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,07-3,03 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,90 (dd, *J* 15,1, 10,2 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,57-2,52 (m, 1H). LCMS (ES+) 471,2 $(M+H)^+$, RT 1,75 minutos (método 2).

Ejemplo 243

(1*S*,5*R*)-3-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxifenil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octane-8-carboxamida

A una disolución del Intermedio 4 (0,5 g, 2,68 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadieron (1*S*,5*R*)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (2,14 mmol) y DIPEA (0,86 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró en caliente y se desechó el sólido. El filtrado se concentró al vacío y se repartió entre agua y DCM. Las capas orgánicas se secaron y se concentraron más al vacío. El material resultante se recogió en DCM (2 ml) y TFA (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se trituró con éter. El sólido resultante se disolvió en DMF (5 ml), luego se añadieron DIPEA (0,198 g) y 4-metoxifenil isocianato (0,091 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h, luego se repartió entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, con un gradiente de 1% aumentando hasta 20% MeOH en EtOAc, para dar el compuesto del título (0,017 g, 2%) en forma de un polvo blanco. δ_H (DMSO-d_6) 8,68 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,38 (d, *J* 9,1 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* 9,1 Hz, 2H), 6,37 (s, 2H), 5,15 (br s, 2H), 4,50 (br s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,34-3,15 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,69-1,59 (m, 2H). LCMS (ES+) 412,8 $(M+H)^+$, RT 1,676 minutos (método 2).

Ejemplo 244

(3*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-(hidroximetil)-*N*-(4-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida

Se preparó a partir del Intermedio 79 usando el Procedimiento 2. δ_H (DMSO-d_6) 8,70 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 6,86-6,82 (m, 2H), 6,34 (s, 2H), 5,51 (br m, 2H), 4,87 (t, *J* 5,1 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* 13,1 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* 12,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,69-3,54 (m, 2H), 3,36 (br m, 1H), 3,23 (dd, *J* 13,6, 4,0 Hz, 1H), 3,12-3,05 (m, 1H). LCMS (ES+) 416,6 $(M+H)^+$, RT 1,19 minutos (método 2).

Ejemplo 245

(3*S*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-3-(hidroximetil*)-N-(*4-metoxi-2-metilfenil)piperazina-1-carboxamida

Se preparó a partir del Intermedio 79 usando el Procedimiento 6. δ_H (DMSO-d_6) 8,69 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,05 (d, *J* 8,6 Hz, 2H), 6,78-6,66 (m, 1H), 6,35 (s, 2H), 5,45 (br s, 1H), 4,85 (t, *J* 5,1 Hz, 1H), 4,12-4,01 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,69-3,52 (m, 2H), 3,31-2,92 (m, 3H), 2,11 (s, 3H). LCMS (ES+) 430,8 $(M+H)^+$, RT 1,424 minutos (método 2).

Ejemplo 246

(3*R*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-(hidroximetil)-*N*-(4-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida

Se preparó a partir del Intermedio 80 usando el Procedimiento 7. δ_H (DMSO-d_6) 8,69 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,34 (d, *J* 9,1 Hz, 2H), 6,82 (d, *J* 9,1 Hz, 2H), 6,34 (s, 2H), 5,51 (br m, 2H), 4,87 (br s, 1H), 4,16 (d, *J* 13,1 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* 12,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,69-3,54 (m, 2H), 3,32-2,99 (m, 3H). LCMS (ES+) 416,6 $(M+H)^+$, RT 1,86 minutos (método 2).

Ejemplo 247

8-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxifenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]-octano-3-carboxamida

Una mezcla del Intermedio 82 (0,61 g, 2,04 mmol) y el Intermedio 4 (0,39 g, 2,10 mmol) se suspendió en 1,4-dioxano (20 ml) y se trató con DIPEA (0,9 ml, 5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C y se agitó durante 4 días, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y agua (20 ml), y se filtró para eliminar algo del material insoluble pardo. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 20 ml), luego se pasó por un cartucho separador de fases y se evaporó. El material bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, con un gradiente de 1% aumentando hasta 5% MeOH en DCM en 20 volúmenes de columnas, y luego se purificó por HPLC preparativa. El compuesto del título (0,054 g, 6%) se obtuvo como un polvo blanco después de liofilizar a partir de acetonitrilo/agua. δ_H (DMSO-d_6) 8,71 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 6,84-6,79 (m, 2H), 6,40 (s, 2H), 5,80 (br s, 1H), 5,06 (br s, 1H), 3,93-3,89 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,11-3,07 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,83 (m, 2H). LCMS (ES+) 413,7 $(M+H)^+$, RT 1,63 minutos (método 2).

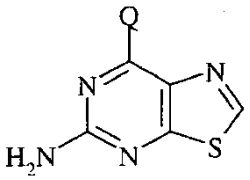
Ejemplo 248

(3*R*)-4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-ciano-*N*-[4-(difluorometoxi)fenil]-piperazina-1-carboxamida

El intermedio 94 (0,052 mg, 0,175 mmol) se recogió en DMF (1 ml). Se añadieron DIPEA (0,025 g, 0,192 mmol) y 4-(difluorometoxi)fenil isocianato (0,036 g, 0,192 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró, luego se purificó directamente por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título (0,006 g, 8%) en forma de un sólido blanquecino. LCMS (ES+) 447,6 $(M+H)^+$, RT 1,84 minutos (método 2).

REIVINDICACIONES

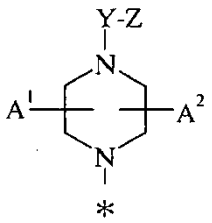
1. Un compuesto de fórmula (IA) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



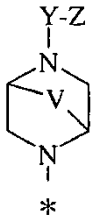
(IA)

en donde

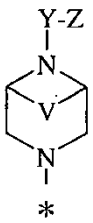
Q representa un grupo de fórmula (Qa), (Qb), (Qc), (Qd) o (Qe):



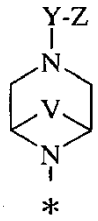
(Qa)



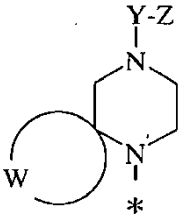
(Qb)



(Qc)



(Qd)



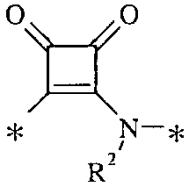
(Qe)

en donde el asterisco (*) representa el punto de sujeción al resto de la molécula;

V representa $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$;

W representa el residuo de un grupo cicloalquilo C_{3-7};

Y representa un enlace covalente, o un grupo enlazador seleccionado entre -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(O)O-, $-C(O)N(R^2)-$ y $-S(O)_2N(R^2)-$, o un grupo enlazador de fórmula (Ya):



(Ya)

en donde el asterisco (*) representa el punto de sujeción al resto de la molécula;

Z representa hidrógeno; o alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquil C_{3-7}-alquilo (C_{1-6}), arilo, aril-alquilo (C_{1-6}), heteroarilo o heteroaril-alquilo (C_{1-6}), en donde cualquiera de dichos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6}, trifluorometilo, ciano-alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo (C_{3-7}), halo-heterocicloalquilo (C_{3-7}), alquil (C_{1-6})-heterocicloalquilo (C_{3-7}), alcoxicarbonil (C_{2-6})-heterocicloalquilo (C_{3-7}), dihaloheterocicloalquilo (C_{3-7}), heterocicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-6})-heterocicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), heteroarilo, hidroxi, oxo, alcoxi C_{1-6}, difluorometoxi, trifluorometoxi, heterocicloalcoxi (C_{3-7}), alcoxicarbonil (C_{2-6})-heterocicloalcoxi (C_{3-7}), heterocicloalquil (C_{3-7})-alcoxi (C_{1-6}), ariloxi, haloariloxi, alcoxiariloxi (C_{1-6}), alquilendioxi C_{1-3}, dihaloalquilendioxi (C_{1-3}), arilcarboniloxi, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, amino, alquilamino C_{1-6},

di-alquil-amino (C_{1-6}), dialquilamino (C_{1-6})-alquilo (C_{1-6}), arilamino, alquilcarbonilamino C_{2-6}, alcoxi C_{2-6}-carbonilamino, alquilsulfonilamino C_{1-6}, formilo, alquilcarbonilo C_{2-6}, cicloalquilcarbonilo C_{3-6}, heterocicloalquilcarbonilo C_{3-6}, carboxi, alcoxicarbonilo C_{2-6}, ariloxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6}, di-alquilaminocarbonilo (C_{1-6}), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} y dialquilaminosulfonilo (C_{1-6});

A^1 representa hidrógeno, ciano o trifluorometilo; o A^1 representa alquilo C_{1-6}, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre $-OR^a$, $-NR^bR^c$, $-CO_2R^d$ y $-CONR^bR^c$; o A^1 representa cicloalquilo C_{3-7};

A^2 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^2 representa hidrogeno; o alquilo C_{1-6}, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre $-OR^a$ y $-NR^bR^c$;

R^a representa hidrógeno; o R^a representa alquilo C_{1-6}, arilo, aril-alquilo (C_{1-6}), heteroarilo o heteroaril-alquilo (C_{1-6}), en donde cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre alcoxi C_{1-6} y oxo;

R^b y R^c independientemente representan hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7} alquilo (C_{1-6}), arilo, arilalquilo(C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquil C_{3-7}-alquilo (C_{1-6}), heteroarilo o heteroarilalquilo (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes;

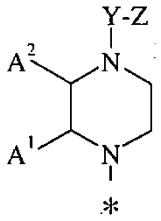
en donde los sustituyentes opcionales en R^b se seleccionan independientemente entre alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, hidroxi, ciano, alcoxicarbonilo C_{2-6}, di-alquilamino (C_{1-6}) y alcoxicarbonilamino C_{2-6}; y

en donde los sustituyentes opcionales en R^c se seleccionan independientemente entre alquilcarbonilo C_{2-6} y alcoxicarbonilo C_{2-6}; o

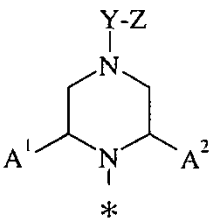
R^b y R^c, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, oxazolidin-3-ilo, isoxazolidin-2-ilo, tiazolidin-3-ilo, isotiazolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, homomorfolin-4-ilo u homopiperazin-1-ilo, en donde cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, hidroxi, hidroxi-alquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), ciano, oxo, alquilcarbonilo C_{2-6}, carboxi, alcoxicarbonilo C_{2-6}, amino, alquilcarbonilamino C_{2-6}, alquilcarbonilamino C_{2-6}-alquilo (C_{1-6}), alcoxicarbonilamino C_{2-6}, alquil-sulfonilamino C_{1-6} y aminocarbonilo; y

R^d representa hidrógeno; o alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} o heteroarilo, en donde cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, oxo, alquilcarboniloxi C_{2-6} y di-alquilamino (C_{1-6}).

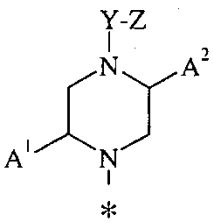
2. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde Q representa un grupo de la fórmula (Qa-1), (Qa-2) o (Qa-3):



(Qa-1)



(Qa-2)

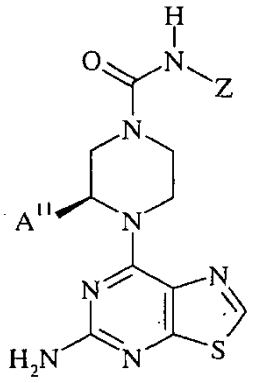


(Qa-3)

en donde el asterisco (*) representa el punto de sujeción al resto de la molécula; y

Y, Z, A^1 y A^2 son como se han definido en la reivindicación 1.

3. Un compuesto según la reivindicación 1o la reivindicación 2, representado por la fórmula (IIA), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



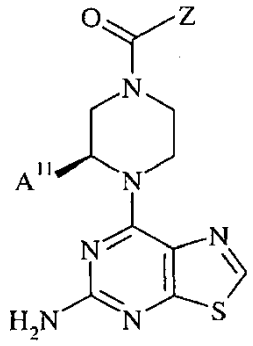
(IIA)

en donde

A^{11} representa hidrógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, $-CH_2OR^a$, $-CH_2CH_2OR^a$, $-CH_2CO_2R^d$, $-CH_2CONR^bR^c$ o cicloalquilo C_{3-7}; y

Z, R^a, R^b, R^c y R^d son como se han definido en la reivindicación 1.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, representado por la fórmula (IIB), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

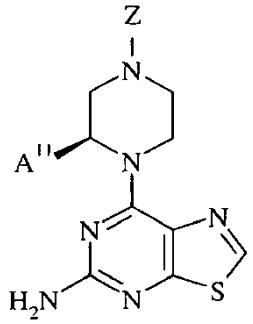


(IIB)

en donde Z es como se ha definido en la reivindicación 1; y

A^{11} es como se ha definido en la reivindicación 3.

5. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, representado por la fórmula (IIC), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IIC)

en donde Z es como se ha definido en la reivindicación 1; y

A^{11} es como se ha definido en la reivindicación 3.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde A^{11} representa hidrógeno, metilo o hidroximetilo.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde Z representa alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, ciclaoalquil C_{3-7}-alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquil C_{3-7}-alquilo (C_{1-6}), arilo, aril-alquilo (C_{1-6}), heteroarilo o heteroaril-alquilo (C_{1-6}), en donde cualquiera de dichos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6}, trifluoro-metilo, ciano-alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo (C_{3-7}), halo-heterocicloalquilo (C_{3-7}), alquil (C_{1-6})-heterocicloalquilo (C_{3-7}), alcoxicarbonil (C_{2-6})-heterocicloalquilo (C_{3-7}), dihalo-heterocicloalquilo (C_{3-7}), heterocicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-6})-heterocicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), heteroarilo, hidroxi, oxo, alcoxi C_{1-6}, difluorometoxi, trifluorometoxi, heterocicloalcoxi (C_{3-7}), alcoxicarbonil (C_{2-6})-heterocicloalcoxi (C_{3-7}), heterocicloalquil (C_{3-7})-alcoxi (C_{1-6}), ariloxi, haloariloxi, alcoxiariloxi (C_{1-6}), alquilenodioxi C_{1-3}, dihalo-alquilenodioxi (C_{1-3}), arilcarboniloxi, di-alquilamino (C_{1-6}), di-alquilamino (C_{1-6})-alquilo (C_{1-6}), alquilcarbonilamino C_{2-6}, alcoxicarbonilo C_{2-6}, ariloxicarbonilo y aminocarbonilo.

8. Un compuesto según la reivindicación 7 en donde Z representa metoxifenilo, (metoxi)(metil)fenilo o (difluoroazetidinil)(metil)piridinilo.

9. Un compuesto de fórmula (IA) según la reivindicación 1, seleccionado de los siguientes:

1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-2-(4-metoxifenoxi)-etanona;

p-tolilamida de ácido 4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazina-1-carboxílico;

(3-metoxi-fenil)amida de ácido 4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazina-1-carboxílico;

(3,4,5-trimetoxifenil)amida de ácido 4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazina-1-carboxílico;

(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)amida de ácido 4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxílico;

(2,5-dimetoxifenil)amida de ácido 4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxílico ;

(3,5-dimetoxifenil)amida de ácido 4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxílico ;

1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-2-(piridin-4-il)etanona;

1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-2-fenoxietanona;

1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)propan-1-ona;

1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-3-fenilpropan-1-ona;

[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazin-1-il](fenil)metanona;

[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazin-1-il](piridin-3-il)metanona;

7-[4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il]tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-amina;

1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona;

l-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-l-il]-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona;

1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-y1]-3-(2-metoxifenil)propan-1-ona;

1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-3-(*p*-tolil)propan-1-ona;

1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-3-(furan-2-il)propan-1-ona;

[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazin-1-il](1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-metanona;

1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d]*pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)etanona;

[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il](imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-metanona;

1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-3-(piridin-3-il)propan-1-ona;

[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il](imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-metanona;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(*o*-tolil)piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-bencilpiperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(*m*-tolil)piperazina-1-carboxamida;

4-(5-ani-inotiazolo[5,4*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(1-feniletil)piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[4-(difluorometoxi)fenil]piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxibencil)piperazina-1-carboxamida;

[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il](pirazin-2-il)metanona;

1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-3-(*o*-tolil)propan-1-ona;

[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il](quinolin-2-il)metanona;

[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il](quinoxalin-2-il)metanona;

1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-3-(3-metoxifenil)propan-1-ona;

[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il](1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-metanona;

1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-3-ciclopentilpropan-1-ona;

[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-piperazin-1-il](1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-metanona;

(*S*)-1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-3-hidroxi-3-fenil-propan-1-ona;

[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il](1*H*-pirazol-3-il)metanona;

[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il](isoquinolin-3-il)metanona;

[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il](1*H*-indazol-3-il)metanona;

[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il](5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-metanona;

(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)amida de ácido 4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxílico ;

(3,4-dimetoxi-fenil)amida de ácido 4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxílico;

[4-(dimetil-amino)fenil]amida de ácido 4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxílico ;

(2,4-dimetoxi-fenil)amida de ácido 4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxílico;

(4-metoxi-2-metilfenil)amida de ácido 4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxílico;

(4-metoxi-fenil)amida de ácido 4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxílico;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida;

1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]-2-(4-clorofenoxi)-etanona;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-{4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]-pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxilato de isopropenilo;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(ciclopropilmetil)piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[4-(morfolin-4-il)fenil]piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[4-(imidazol-1-il)fenil]piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(1*H*-indazol-5-il)piperazina-1-carboxamida;

4-(5-Aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(quinoxalin-6-il)piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2-fenoxietil)piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(1-metilbencimidazol-2-il)piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[4-(pirazol-1-il)fenil]piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[2-(piperidin-1-ilmetil)-3*H*-bencimidazol-5-il]piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[2-(morfolin-4-ilmetil)-3*H*-bencimidazol-5-il]piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(indan-5-il)piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)-piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-*tert*-butiltiazol-2-il)piperazina-1-carboxamida;

2- [4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazina-1-carbonil]amino tiazole-5-carboxilato de etilo;

2-{[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]-pirimidin-7-il)piperazina-1-carbonil]-amino} acetato de bencilo;

2-{[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazina-1-carbonil]amino}-acetato de terc-butilo;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metiltiazol-2-il)piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(6-metoxipiridin-3-il)piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida;

3-(4-1[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazina-1-carbonil]amino 3-metilfenoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[4-(azetidin-3-iloxi)-2-metilfenil]-piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(1-metilindolin-5-il)piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-*N*-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(1-metilindol-6-il)piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(3-metilfuran-2-il)piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(thien-3-il)piperazina-1-carboxamida;

benzoato de (*S*)-4-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamido]-fenilo;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[4-(cianometil)fenil]-3-metil-piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-(piridin-2-il)piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-(piridin-3-il)piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-N-(4-acetamidofenil)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-etilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[2-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il]piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(benzo[*d*]tiazol-6-il)-3-metil-piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-(tiazol-2-il)piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[2-(morfolin-4-il)etil]-piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-(4-nitrofenil)piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-carbamoilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazin-1-il](imidazo[1,2-*a*]-piridin-2-il)metanona;

(*S*)-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazin-1-il](6-metoxi-piridin-3-il)metanona;

(*S*)-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazin-1-il](piridin-3-il)-metanona;

(*S*)-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazin-1-il](5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metanona;

(*S*)-1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(piridin-4-il)etanona;

(*S*)-1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(piridin-3-yi)etanona;

(*S*)-1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(4-(dimetil-amino)fenil)etanona;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-bencil-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-(4-metilbencil)piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-*N*-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-N-[(1*H*-indol-5-il)metil]-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[4-(dimetilamino)bencil]-3-metil-piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-(tiazol-2-ilmetil)piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazo]o[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[(4-metiltiazol-2-il)metil]-piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-cianobencil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo(5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(3,4-dimetoxibencil)-3-metil-piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-ilmetil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazin-1-il]-2-fenoxi-etanona;

(*S*)-1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(4-metoxi-fenoxi)etanona;

(*S*)-7-[2-metil-4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il]tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-amina;

(S)-7-[2-metil-4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il]tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-amina;

(S)-3-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazin-1-il]-4-(fenil-amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona;

(S)-3-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazin-1-il]-4-(ciclopropilamino)ciclobut-3-ene-1,2-diona;

(S)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[4-(difluorometoxi)-2-metilfenil]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(3S)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-{2-metil-4-[(tetrahidrofuran-3-il)metoxi]fenil}piperazina-1-carboxamida;

(S)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-{2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}piperazina-1-carboxamida;

(S)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2-cloro-4-metoxifenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2-ciano-4-metoxifenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3-metilpiperazina-1 -carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-2-il]piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-il]piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(5-metoxi-3-metilpirazin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(5-metoxipirazin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2-metoxi-4-metilpirimidin-5-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(6-metoxipiridazin-3-il)-3-metilpiperaziina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-{4-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[2-metil-4-(pirrolidin-1-il-metil)fenil]piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-{2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[2-metil-4-(morfolin-4-il-metil)fenil]piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[2-metil-6-(pirrolidin-1-il-metil)piridin-3-il]piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-{2-metil-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-3-il} -piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[2-metil-6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il]piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[6-(dimetilamino)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[6-(azetidin-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[2-metil-6-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[6-(3-fluoroazetidin-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[6-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[6-(3-fluoropirrolidin-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-2-metilfenil]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[6-(difluorometoxi)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[2-metil-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)piridin-3-il]piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[6-metoxi-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[6-metil-2-(trifluorometil)-piridin-3-il]piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[2-(dimetilamino)-6-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-fenilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-(*m*-tolil)piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(3-metoxifenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2-metoxifenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2-cloro-4-metilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-(*p*-tolil)piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[4-metil-2-(trifluorometil)-fenil]piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[2,4-bis(trifluorometil)fenil]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(6-cloropiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[4-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[2-metil-4-(oxetan-3-iloxi)-fenil]piperazina-1-carboxamida;

3-(4-{[(3*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazina-1-carbonil]amino}-3-metilfenoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[4-(azetidin-3-iloxi)-2-metilfenil]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

4-(5-{[(3*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazina-1-carbonil]amino}-4-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[4-metil-6-(piperazin-1-il)-piridin-3-il]piperazina-1-carboxamida;

3-[(5-{[(3*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazina-1-carbonil]amino} -4-metilpiridin-2-il)oxi]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(indan-5-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

3-[(5-{[(3*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazina-1-carbonil]amino} -4-metilpiridin-2-il)oxi]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-[4-metil-6-(pirrolidin-3-il-oxi)piridin-3-il]piperazina-1-carboxamida;

(3*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(3*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(3*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxifenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(3*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

1-[5-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-2-(4-metoxifenoxi)etanona;

5-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxifenil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]-heptane-2-carboxamida;

1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(4-metoxifenoxi)etanona;

1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(3-metoxifenoxi)etanona;

1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-(hidroximetil)-*N*-(4-metoxifenil)-piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-(hidroximetil)-*N*-(3-metoxifenil)-piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-(hidroximetil)-*N*-(*p*-tolil)piperazina-1-carboxamida;

1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-metilpiperazin-1-il]-2-(4-metoxi-fenoxi)etanona;

1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-metilpiperazin-1-il]-2-(3-metoxifenoxi)etanona;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxifenil)-2-metilpiperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(3-metoxifenil)-2-metilpiperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-metil-*N*-(*p*-tolil)piperazina-1-carboxamida;

(*R*)-1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(4-metoxifenoxi)etanona;

(*R*)-1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(3-metoxifenoxi)etanona;

(*R*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)-*N*-(4-metoxifenil)-piperazina-1-carboxamida;

(*R*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)-*N*-(3-metoxifenil)-piperazina-1-carboxamida;

(*R*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)-*N*-(*p*-tolil)piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(4-metoxifenoxi)etanona;

(*S*)-1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(3-metoxifenoxi)etanona;

(*S*)-1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il]-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)-*N*-(4-metoxifenil)-piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)-*N*-(3-metoxifenil)-piperazina-1-carboxamida;

(*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)-*N*-(*p*-tolil)piperazina-1-carboxamida;

1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(4-metoxifenoxi)etanona;

1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(3-metoxi-fenoxi)etanona;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxifenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(3-metoxifenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-metil-*N*-(*p*-tolil)piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2,3-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-metoxifenoxi)etanona;

1-[4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2,3-dimetilpiperazin-1-il]-2-(3-metoxifenoxi)etanona;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxifenil)-2,3-dimetilpiperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(3-metoxifenil)-2,3-dimetilpiperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2,3-dimetil-*N*-(*p*-tolil)piperazina-1-carboxamida;

1-[(2*R*,5*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-metoxifenoxi)etanona;

1-[(2*R*,5*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]-pirimidin-7-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(3-metoxifenoxi)etanona;

(2*R*,5*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxifenil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxamida;

(2*R*,5*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(3-metoxifenil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxamida;

(2*R*,5*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2,5-dimetil-*N*-(*p*-tolil)piperazina-1-carboxamida;

(3*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-etil-*N*-(4-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida;

(3S)-4-(5-aminotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-3-isopropil-N-(4-metoxifenil)-piperazina-1-carboxamida;

(3*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-ciclopropil-*N*-(4-metoxifenil)-piperazina-1-carboxamida;

(3*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-isobutil-*N*-(4-metoxifenil)-piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-(2-hidroxietil)-*N*-(4-metoxifenil)-piperazina-1-carboxamida;

9-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxifenil)-6,9-diazaspiro[3.5]-nonano-6-carboxamida;

(3*S*,5*R*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxifenil)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxamida;

(3*R*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

(3*R*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2,4-dimetilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

2-{1-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-4-[(2-metoxifenil)carbamoil]-piperazin-2-il}acetato de metilo;

ácido 2-{1-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-4-[(2-metoxifenil)carbamoil]piperazin-2-il}acético;

2-{1-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-4-[(4-metoxifenil)carbamoil]-piperazin-2-il}acetato de metilo;

3-(2-amino-2-oxoetil)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(2-metoxifenil)-piperazina-1-carboxamida;

4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-*N*-(2-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida;

(1*S*,5*R*)-3-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxifenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octane-8-carboxamida;

(3*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-(hidroximetil)-*N*-(4-metoxifenil)-piperazina-1-carboxamida;

(3*S*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-(hidroximetil)-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)piperazina-1-carboxamida;

(3*R*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-(hidroximetil)-*N*-(4-metoxifenil)-piperazina-1-carboxamida;

8-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-(4-metoxifenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]-octano-3-carboxamida; y

(3*R*)-4-(5-aminotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-3-ciano-*N*-[4-(difluorometoxi)fenil]-piperazina-1-carboxamida.

10. Un compuesto de fórmula (IA) según la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en terapia.

11. Un compuesto de fórmula (IA) según la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno inflamatorio, autoinmune u oncológico; una enfermedad vírica; o rechazo de trasplante de órganos o células.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IA) según la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.