

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 112**

51 Int. Cl.:

A61K 31/505

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.09.2011** **PCT/IB2011/002248**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.03.2012** **WO12035423**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2011** **E 11769929 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016** **EP 2616077**

54 Título: **Actividad anticancerosa de nuevos heterociclos bicíclicos**

30 Prioridad:

15.09.2010 GB 201015411

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

03.03.2017

73 Titular/es:

**KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN, K.U.
LEUVEN R&D (100.0%)
Minderbroedersstraat 8a Bus 5105
3000 Leuven, BE**

72 Inventor/es:

**HERMAN, JEAN y
LOUAT, THIERRY**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 604 112 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

Actividad anticancerosa de nuevos heterociclos bicíclicos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una clase de derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina y purina para usar en el tratamiento o la prevención del cáncer, y más particularmente de neoplasias malignas hematológicas tales como las leucemias.

Antecedentes de la Invención

10 Las tiazolo[5,4-d]pirimidinas y oxazolo[5,4-d]pirimidinas se consideran análogos estructurales de purinas, en donde el resto imidazol se reemplaza con un sistema de anillos 1,3-tiazol o 1,3-oxazol. Si bien la química de la purina se describe ampliamente en la bibliografía, la cantidad de artículos de química medicinal que describen la síntesis y la evaluación biológica de las oxazolopirimidinas y tiazolopirimidinas es limitada. Apparently, el andamio de oxazolopirimidina y tiazolopirimidina no se usa muy frecuentemente en los programas de descubrimiento de medicamentos.

15 No obstante, se han descrito las actividades biológicas de ciertas tiazolo[5,4-d]pirimidinas y oxazolo[5,4-d]pirimidinas. Se halló que 2,5-diaminotiazolo[5,4-d]pirimidin-7(6H)-ona, un tio-isómero de 8-amino-guanina, es un inhibidor débil de purina nucleósido fosforilasa (J. C. Sircar et al. J. Med. Chem. 1986, 29, 1804-1806). Las tiazolo[5,4-d]pirimidinas fueron abarcadas en varias solicitudes de patentes como activadores de caspasas e inductores de apoptosis (WO2008/057402), agentes anti-angiogénicos (WO2004/01314), inhibidores de los receptores del factor de crecimiento (EP1731523), inhibidores de la proteína de choque térmico 90 (WO2008/059368) e inhibidores de xantina oxidasa (WO2007/004688). El documento WO2008/152390 describe tiazolo[5,4-d]pirimidinas y su uso como inhibidores de fosfatidilinositol-3 cinasa. El documento WO 2008/005303 describe análogos de tiazolo[5,4-d]pirimidina moduladores de los receptores vaniloides 1 (TRPV1) y el uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades, tales como dolor, artritis, comezón, tos, asma o enfermedad inflamatoria intestinal.

25 Se han descrito las 2-ariloxazolo[5,4-d]pirimidinas como inhibidores de adenosina cinasa (M. Bauser; et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 1997-2000). Las 7-amino-5-feniletilamino-2-furil-oxazolo[5,4-d]pirimidinas actúan como antagonistas de los receptores de adenosina A_{2A} del cerebro (A_{2A}AR) (M. H. Holschbach, et al. Eur. J. Med. Chem. 2006, 41, 7-15). Se ha descrito que las 7-(sustituidas-ciclopentil)aminooxazolo[5,4-d]pirimidinas poseen actividad inhibidora del crecimiento de tumores (WO/2008/019124). No obstante, ninguno de estos documentos describe ni sugiere que los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina u oxazolo[5,4-d]pirimidina tengan el patrón de sustitución descrito por la presente invención y su uso como compuestos antineoplásicos.

35 Ya se conoce en la técnica una enorme cantidad de tieno[2,3-d]pirimidinas. El documento WO 2007/102679 describe tienopirimidinas con un sustituyente pirrol-2,5-diona en la posición 4, que inhibe fuertemente la cinasa-β IKB (IKK-β) implicada en la activación de un factor de transcripción, NF-κB, asociado con la inducción de diversas enfermedades inmunes e inflamatorias, mediante lo cual una composición que comprende el compuesto es un agente terapéutico útil contra enfermedades inflamatorias, en particular, artritis y cáncer. El documento WO 2007/084815 describe inhibidores de tieno(2,3-d)pirimidinas sustituidos con 2-carboxamida de una o más de EGFR, HER-2, c-Src, Lyn, c-Abl, Aurora-A o VEGF proteínas cinasa y similares que poseen actividad de proliferación de células antitumorales, y como tales son útiles para tratar o mejorar un trastorno mediado por los receptores de cinasa EGFR, HER-2, c-Src, Lyn, c-Abl, Aurora-A o VEGF, mediado por angiogénesis o hiperproliferativo.

40 El documento WO 2006/071988 describe ciertos derivados de tienopirimidina 4,5-disustituida que son útiles para la inhibición de enzimas PDE10, y por lo tanto son útiles para tratar síndromes psiquiátricos o neurológicos tales como psicosis, trastorno obsesivo-compulsivo y/o enfermedad de Parkinson. El documento WO 2004/111057 describe compuestos que son particularmente útiles para inhibir los canales de potasio Kv1.5, que son dianas conocidas para el tratamiento de arritmia cardíaca en las aurículas, tal como fibrilación auricular. No obstante, ninguno de estos documentos enseña ni sugiere que los derivados de tieno(2,3-d)pirimidina tengan el patrón de sustitución descrito por la presente invención y su uso como compuestos antineoplásicos.

50 Se conocen los fármacos comercializados con un esqueleto a base de purina. Los ejemplos incluyen teofilina (fármaco para el tratamiento del asma) y azatioprina (fármaco para el tratamiento de rechazo de trasplantes). Los fármacos antineoplásicos con un andamio de purina incluyen 6-mercaptop Guanina y tioguanina. Las purinas también son un importante constituyente de nucleósidos antivíricos tales como aciclovir (utilizado para el tratamiento de infecciones por el virus del herpes) y ganciclovir (medicamento utilizado para el tratamiento de infecciones por citomegalovirus). Abacavir y didesoxiadenosina (ddA) son ambos nucleósidos de purina que actúan como inhibidores de transcriptasa inversa, y ambos compuestos están autorizados como agentes anti-VIH.

55 Las purinas exhiben un amplio espectro de actividades biológicas y como resultado se conoce en la técnica una enorme cantidad de análogos de purina. El documento WO 2009/005687 describe derivados de purina y su uso como moduladores del receptor de tipo Toll 7. Los compuestos y las composiciones farmacéuticas que activan

selectivamente el receptor de tipo Toll 7 son útiles para tratar infecciones víricas en pacientes. El documento WO 2008/135232 se refiere a purinas y derivados de purinas sustituidas como inhibidores de Aurora A, Aurora B, Aurora C, CHK2, JNK1 α 1, JNK3 y abl cinasa. Estos compuestos poseen propiedades antiproliferativas y son útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos tales como cáncer, leucemia, psoriasis y similares. El documento WO 2008/094737 describe derivados de purina como inhibidores de proteína cinasa dependiente del calcio 1 (PfcDPKI). Estas purinas son útiles para tratar el paludismo. El documento WO 2008/090181 se refiere a una nueva serie de derivados de purina como inhibidores de cinasas Janus. Los inhibidores de cinasa JAK3 han sido reconocidos como una nueva clase de agentes inmunosupresores eficaces útiles para la prevención del rechazo de trasplantes y en la prevención o el tratamiento de enfermedades inmunes, autoinmunes, inflamatorias y proliferativas tales como psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, enfermedades intestinales inflamatorias, lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo I y complicaciones de diabetes, reacciones alérgicas y leucemia. El documento WO 2008/060301 también describe derivados de purina 7-sustituidas como fármacos inmunosupresores útiles para tratar una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad mediada por mastocitos, un tumor maligno hematológico y rechazo de trasplante de órganos. No obstante, ninguno de estos documentos enseña ni sugiere que los derivados de purina tengan el patrón de sustitución descrito por la presente invención y su uso como compuestos antineoplásicos.

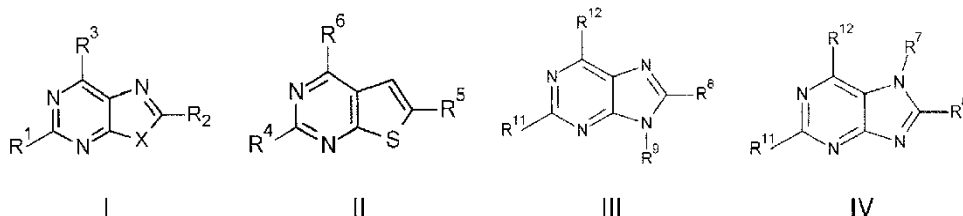
No obstante, existe una continua necesidad en la técnica de compuestos específicos y terapéuticamente muy activos como, aunque sin limitarse a ello, fármacos para tratar el cáncer tal como la leucemia. En particular, existe la necesidad en la técnica de proveer compuestos antineoplásicos, que sean activos en una dosis menor con el fin de reemplazar los fármacos existentes que tienen efectos colaterales importantes y reducir los costes del tratamiento.

Por consiguiente, en vista de las relativamente pocas opciones de agentes antineoplásicos en bajas dosis con perfiles de baja toxicidad y efectos colaterales controlables, existe la necesidad en la técnica de identificar agentes alternativos para varios trastornos proliferativos tales como el cáncer.

Sumario de la invención

La presente invención se basa en el hallazgo inesperado de que ciertas combinaciones de sustituyentes en distintas posiciones del sistema de anillos de tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina y purina, en donde dichas combinaciones no han sido sugeridas en la técnica anterior, son capaces de satisfacer una o más de las necesidades médicas descritas en este documento y demuestran propiedades biológicas inesperadas, en particular, tienen actividad antineoplásica significativa.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III o IV:



en donde

- X es S u O:

- R^1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, ácido carboxílico, tioacilo, alcóxicarbonilo, aciloxi, carbonato, carbamato, arilo, amino, acetamido, amino protegido con N, (mono- o di) alquilamino C_{1-7} , (mono- o di) arilamino, (mono- o di)-cicloalquilamino C_{3-10} , (mono- o di) hidroxialquilamino C_{1-7} , (mono- o di) alquil C_{1-4} arilamino, mercaptoalquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} ;

- R^3 se selecciona del grupo que consiste en (mono- o di) alquilamino C_{1-12} ; monoarilamino; diarilamino; (mono- o di)-cicloalquilamino C_{3-10} ; (mono- o di)-hidroxialquilamino C_{1-7} ; (mono- o di) alquilarilamino C_{1-4} ; (mono- o di)-arilalquilamino C_{1-4} ; morfolinilo; mercaptoalquilo C_{1-7} ; alcoxi C_{1-7} , aralquiltio, piperidinilo, pirrolidinilo, homopiperazinilo y piperazinilo en donde dicho piperidinilo, pirrolidinilo, homopiperazinilo o piperazinilo está opcionalmente N-sustituido con un sustituyente R^{20} seleccionado del grupo que consiste en formilo, acilo, tioacilo, amida, tioamida, sulfonilo, sulfínilo, carboxilato, tiocarboxilato, acilo amino-sustituido, alcóxicarboxilato, cicloalquilalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} , dialquilaminoalquilo, alquilo sustituido heterocíclico, alquilo sustituido con acilo, alquilo sustituido con tioacilo, alquilo sustituido con amido, alquilo sustituido con tioamido, alquilo sustituido con carboxilato, alquilo sustituido con tiocarboxilato, (acilo sustituido con amino)alquilo, éster de ácido carboxílico, heterocíclico, ω -cianoalquilo, éster ω -carboxílico-alquilo, halo-alquilo C_{1-7} , alqueno C_{2-7} , alquino C_{2-7} , arilalqueno, arilalquilo, arilalquilo y arilo, en donde el resto arilo de cada uno de dichos radicales arilalqueno, arilalquilo, arilalquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-7} , alqueno C_{2-7} , alquino C_{2-7} , halo-alquilo C_{1-7} , nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino,

alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, alquilo oxiheterocíclico, sustituido heterocíclico, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, alquiltio sustituido heterocíclico, tio-heterocíclico, arilalquiltio, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ésteres o tioésteres de ácido carboxílico, o haluros o anhídridos o sus amidas, ésteres o

5 tioésteres de ácido tiocarboxílico o sus anhídridos o amidas, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, ciclo-alquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino y fenilhidrazino; y

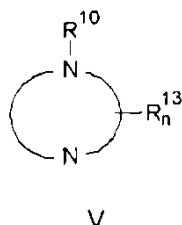
- R² se selecciona del grupo que consiste en grupos heteroarilo y arilo; halógeno; alquilo C₁₋₇; alquenilo C₂₋₇; alquinilo C₂₋₇; halo-alquilo C₁₋₇; cicloalquilo C₃₋₁₀; carboxi-alquilo C₁₋₇; carboxiarilo; alcoxi C₁₋₇; cicloalcoxi C₃₋₁₀; ariloxi; arilalquilo; alquilo oxiheterocíclico; sustituido heterocíclico; tio-alquilo C₁₋₇; tio-cicloalquilo C₃₋₁₀; tioarilo; tioheterocíclico; arilalquiltio; alquiltio sustituido heterocíclico; hidroxilamino; tio-acilamino; alcoxi-amino; tioalquil-amino; acetal; tio-acetal; ácido carboxílico; ésteres de ácido carboxílico, ácido tiocarboxílico; ésteres de ácido tiocarboxílico, tioésteres, haluros, anhídridos, amidas y tioamidas; hidroxilo; sulfhidrilo; nitro; ciano; carbamoilo; tiocarbamoilo; ureido; tioureido; amino; alquilamino; cicloalquilamino; alquenilamino; ciclo-alquenilamino; alquinilamino; arilamino; arilalquilamino; hidroxialquilamino; mercaptoalquil-amino; amino heterocíclico; arilamino sustituido heterocíclico; alquil-amino sustituido heterocíclico; oximino; alquioximino; hidrazino; alquilhidrazino; fenilhidrazino; sus ésteres, tioésteres, haluros, anhídridos, amidas y tioamidas; sustituyentes aromáticos o heterocíclicos con un espaciador alifático entre el anillo tiazolo(5,4-d)pirimidina u oxazolo(5,4-d)pirimidina y el sustituyente aromático o heterocíclico, en donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, alquilo oxiheterocíclico, heterocíclico, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tio-heterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido heterocíclico, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ésteres o tioésteres de ácido carboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, ésteres de ácido tiocarboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, ciclo-alquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico; en donde dicho espaciador alifático es una cadena ramificada o lineal, saturada o insaturada de 1 a 7 átomos de carbono que opcionalmente contiene una o más funciones, átomos o radicales independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, hidroxilo, tiol, éter, tio-éter, acetal, tio-acetal, amino, imino, oximino, alquioximino, aminoácido, ciano, acilamino, tioacilamino, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tio-ureido, éster de ácido carboxílico o haluro o anhídrido o amida, éster o tioéster de ácido tiocarboxílico o haluro o anhídrido o amida, nitro, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxilamino, mercaptoamino, alquil-amino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquil-amino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfonilo, sulfinito y sulfonamido;

- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, ácido carboxílico, tioacilo, alcoxycarbonilo, aciloxi, carbonato, carbamato, arilo, amino, acetamido, amino protegido con N, (mono- o di) alquilamino C₁₋₇, (mono- o di) arilamino, (mono- o di)-cicloalquilamino C₃₋₁₀, (mono- o di) hidroxialquilamino C₁₋₇, (mono- o di) alquil C₁₋₄-arilamino, mercapto-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇;

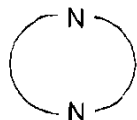
- R⁶ se selecciona del grupo que consiste en (mono- o di-) alquilamino C₁₋₁₂, monoarilamino, diarilamino, (mono- o di-) cicloalquilamino C₃₋₁₀, (mono- o di-) hidroxialquilamino C₁₋₇, (mono- o di-) alquilarilamino C₁₋₄, (mono- o di-) aril-alquilamino C₁₋₄, morfolinilo, mercapto-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, homopiperazinilo y piperazinilo, en donde dicho homopiperazinilo o piperazinilo está opcionalmente N-sustituido con un sustituyente R²¹ seleccionado del grupo que consiste en formilo, acilo, tioacilo, amida, tioamida, sulfonilo, sulfinito, carboxilato, tiocarboxilato, acilo sustituido con amino, alcoxialquilo, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, dialquilaminoalquilo, alquilo sustituido heterocíclico, alquilo sustituido con acilo, alquilo sustituido con tioacilo, alquilo sustituido con amido, alquilo sustituido con tioamido, alquilo sustituido con carboxilato, alquilo sustituido con tiocarboxilato, (acilo amino-sustituido)alquilo, éster de ácido carboxílico, heterocíclico, ω-cianoalquilo, éster ω-carboxílico-alquilo, halo-alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, arilalquenilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo; en donde el resto arilo de cada uno de dichos radicales arilalquenilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino- alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, alquilo sustituido oxoheterocíclico, heterocíclico, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tio-heterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido heterocíclico, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ésteres o tioésteres de ácido carboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, ésteres de ácido tiocarboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, ciclo-alquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino y fenilhidrazino;;

- R⁵ se selecciona del grupo que consiste en grupos heteroarilo y arilo, en donde cada uno de dichos grupos heteroarilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino- alcoxi C₁₋₇,

cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, alquilo sustituido oxoheterocíclico, heterocíclico, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tio-heterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido heterocíclico, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ésteres o tioésteres de ácido carboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, ésteres de ácido tiocarboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, ciclo-alquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico; en donde R¹² se representa mediante la fórmula general V:



y donde



representa esquemáticamente un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado con por lo menos dos átomos de hidrógeno en dicho anillo heterocíclico y con un total de 5 a 7 átomos en dicho anillo heterocíclico o unidos a uno o más átomos de carbono de dicho anillo heterocíclico, en donde uno de dichos por lo menos dos átomos de nitrógeno en el anillo heterocíclico está unido a un átomo de carbono 6 del anillo purina;

• cada sustituyente R¹³ del anillo heterocíclico es un grupo independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₇ (que opcionalmente contiene una o más funciones o radicales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, hidroxilo, sulfhidrilo, alcoxi C₁₋₇, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, acetal, tioacetal, imino, oximino, alquinoximino, aminoácido, ciano, ácido (tio)carboxílico, éster o amida de ácido (tio)carboxílico, nitro, amino, alquilamino C₁₋₇, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenil-amino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercapto-alquilamino, alquilamino sustituido heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfonilo y sulfonamido), alquenilo C₃₋₇, alquinilo C₂₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo, alquilarilo, alquilacilo, arilacilo, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alquilamino C₁₋₇, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquil-amino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, oxiheterocíclico, alquilo sustituido heterocíclico, tioalquilo C₁₋₇, tiocicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tioheterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido heterocíclico, formilo, hidroxilamino, ciano, ácido (tio)carboxílico o sus ésteres o tioésteres o sus amidas o tioamidas;

• n es un entero de 0 a 6; por ejemplo n es un entero seleccionado entre 0, 1, 3, 4 o 5, preferiblemente, n es 0, 1, 2 o 3, más preferiblemente, n es 0 o 1, incluso más preferiblemente n es 0;

• R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en formilo, acilo, tioacilo, amida, tioamida, sulfonilo, sulfinito, carboxilato, tiocarboxilato, acilo amino-sustituido, alcoxialquilo, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, dialquilaminoalquilo, alquilo sustituido heterocíclico, alquilo sustituido con acilo, alquilo sustituido con tioacilo, alquilo amido-sustituido, alquilo tioamido-sustituido, alquilo sustituido con carboxilato, alquilo sustituido con tiocarboxilato (acilo amino sustituido)alquilo, éster de ácido carboxílico heterocíclico, ω-cianoalquilo, éster ω-carboxílico-alquilo, halo-alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, arilalquenilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo; en donde el resto arilo de cada uno de dichos radicales arilalquenilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino- alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, alquilo sustituido oxoheterocíclico, heterocíclico, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tio-heterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido heterocíclico, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ésteres o tioésteres de ácido carboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, ésteres de ácido tiocarboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, ciclo-alquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino y fenilhidrazino;; y

• R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, ácido carboxílico, tioacilo, alcocarbonilo, aciloxi, carbonato, carbamato, alquilo C₁₋₇, arilo, amino, acetamido, amino protegido con N, (mono- o di) alquilamino

C₁₋₇, (mono- o di) arilamino, (mono- o di)-cicloalquilamino C₃₋₁₀, (mono- o di) hidroxilalquilamino C₁₋₇, (mono- o di) alquil C₁₋₄-arilamino, mercapto-alquilo C₁₋₇, alquiloxi C₁₋₇;

- R⁸ se selecciona del grupo que consiste en grupos heteroarilo y arilo; halógeno; alquilo C₁₋₇; alqueno C₂₋₇; alquino C₂₋₇; halo-alquilo C₁₋₇; carboxi-alquilo C₁₋₇; carboxiarilo; alcoxi C₁₋₇; cicloalcoxi C₃₋₁₀; ariloxi; arilalquiloxi; alquiloxi oxiheterocíclico; sustituido heterocíclico; tio-alquilo C₁₋₇; tio-cicloalquilo C₃₋₁₀; tioarilo; tioheterocíclico; arilalquiltio; alquiltio sustituido heterocíclico; hidroxilamino; acilamino; tio-acilamino; alcoxiamino; tioalquil-amino; acetal; tio-acetal; ácido carboxílico; ésteres de ácido carboxílico, tioésteres, haluros, anhídridos, amidas y tioamidas; ácido tiocarboxílico; ésteres de ácido tiocarboxílico, tioésteres, haluros, anhídridos, amidas y tioamidas; hidroxilo; sulfhidrilo; nitro; ciano; carbamoilo; tiocarbamoilo; ureido; tioureido; amino; alquilamino; cicloalquilamino; alquenilamino; ciclo-alquenilamino; alquinilamino; arilamino; arilalquilamino; hidroxialquilamino; mercaptoalquil-amino; amino heterocíclico; arilamino sustituido heterocíclico; alquil-amino sustituido heterocíclico; oximino; alquiloximino; hidrazino; alquilhidrazino; fenilhidrazino; sus ésteres, tioésteres, haluros, anhídridos, amidas y tioamidas; sustituyentes aromáticos o heterocíclicos sustituidos con un espaciador alifático entre el anillo purina y el sustituyente aromático o heterocíclico; en donde dichos grupos heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino- alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquiloxi, alquiloxi sustituido oxoheterocíclico, heterocíclico, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tio-heterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido heterocíclico, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ésteres o tioésteres de ácido carboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, ésteres de ácido tiocarboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, ciclo-alquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico; y en donde dicho espaciador alifático es una cadena ramificada o lineal, saturada o insaturada de 1 a 7 átomos de carbono que opcionalmente contiene una o más funciones, átomos o radicales independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, hidroxilo, tiol, éter, tio-éter, acetal, tio-acetal, amino, imino, oximino, alquiloximino, aminoácido, ciano, acilamino, tioacilamino, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tio-ureido, éster de ácido carboxílico o haluro o anhídrido o amida, éster o tioéster de ácido tiocarboxílico o haluro o anhídrido o amida, nitro, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxilamino, mercaptoamino, alquil-amino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquil-amino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfonilo, sulfínilo y sulfonamido;

- R⁷ y R⁹ se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno C₃₋₇, alquino C₂₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo, alquilarilo, acil sulfonilo y alquilo C₁₋₇, en donde dicho alquilo C₁₋₇ contiene opcionalmente una o más funciones o radicales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, hidroxilo, sulfhidrilo, alcoxi C₁₋₇, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, acetal, tioacetal, imino, oximino, alquiloximino, aminoácido, ciano, ácido (tio)carboxílico o amida, nitro, amino, alquilamino C₁₋₇, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenil-amino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercapto-alquilamino, alquilamino sustituido heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfonilo y sulfonamido),

en donde el grupo se refiere a un grupo carbonilo adyacente a alquilo C₁₋₇, un cicloalquilo C₃₋₁₀, un arilo, un arilalquilo o un grupo heterocíclico, o se selecciona del grupo que comprende alcanilo, cicloalcanilo, cicloalquil-alcanilo, alquenoilo, alquiltioalcanilo, alcanosulfonilo, alcoxycarbonilo, alquilcarbamoilo, alquilcarbamoilo, alcoxalilo, arilo, aralcanilo, aralquenoilo, ariloxialcanilo, ariltioackanoilo, arilaminoalcanilo, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilo, arilcarbamoilo, arilglioxiloilo, ariltiocarbamoilo, arilcarbamoilo, carbonilo heterocíclico, alcanilo heterocíclico, en donde dicho grupo heterocíclico es un anillo aromático o no aromático de 5 a 7 miembros con uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre en dicho anillo;

y/o su sal de adición de ácido y/o estereoisómero y/o solvato farmacéuticamente aceptable;

para uso en la prevención o el tratamiento del cáncer en un animal, mamífero o ser humano.

En una realización más particular de la invención, dicho cáncer es un tumor maligno hematológico, tal como leucemia (p. ej., leucemia de células T linfoblásticas, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfocítica/linfocítica crónica (CLL), leucemia de células vellosas, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico, leucemia neutrofílica crónica, leucemia de células T linfoblástica aguda, plasmacitoma, leucemia de células grandes inmunoblásticas, leucemia de células del manto, leucemia megacarioblástica con mieloma múltiple, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y eritroleucemia) y linfoma, más específicamente linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células T linfoblásticas, linfoma de Burkitt y linfoma folicular, linfomas MALT1, linfomas de Hodgkin, linfoma no Hodgkin de células B y linfoma de zona marginal. En una realización más particular de la invención, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en tumores malignos hematológicos que comprenden leucemia aguda, leucemia crónica, linfoma, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico. En una realización más particular de la invención, dicha leucemia crónica es mielóide o linfocítica. En otra realización más particular de la invención, dicho linfoma es linfoma de Hodgkin o no Hodgkin.

En otra realización particular de la presente invención, dicho cáncer es un cáncer no hematológico o un cáncer de tumor sólido tal como cáncer de próstata, pulmón, mama, recto, colon, ganglios linfáticos, vejiga, riñón, páncreas, hígado, ovario, útero, cerebro, piel, sarcoma, meningioma, glioblastoma, multiforme, piel, estómago, incluidas todas las clases de neuroblastoma, carcinoma gástrico, carcinoma de células renales, neuroblastoma, carcinoma gástrico, carcinoma de células renales, cáncer uterino y cáncer muscular. En otra realización más particular de la presente invención, dicho cáncer es cáncer de próstata.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula I, II, III o IV, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para uso en la prevención o el tratamiento de cáncer en un animal, mamífero o ser humano. Dicha composición puede además comprender uno o más fármacos biológicamente activos seleccionados del grupo que consiste en fármacos inmunosupresores y/o inmunomoduladores, y/o antineoplásicos.

La presente invención se describirá ahora más detalladamente. En los siguientes pasajes, los distintos aspectos de la invención se definen en más detalle. Cada aspecto así definido puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

Descripción detallada de la invención

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención, en donde R^3 y R^2 tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y R^1 se selecciona del grupo extendido que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , amino, halógeno, ciano, ácido carboxílico, acilo, tioacilo, alcoxicarbonilo, aciloxi, carbonato, carbamato, arilo, acetamido, amino *N*-protegido, (mono- o di) alquilamino C_{1-7} , (mono- o di) arilamino, (mono- o di) cicloalquilamino C_{3-1} , (mono- o di) hidroxil-alquilamino C_{1-7} , (mono- o di)-alquil C_{1-4} -arilamino, mercapto-alquilo C_{1-7} y alquilo C_{1-7} .

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención, en donde R^3 y R^2 tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y R^1 se selecciona del grupo que comprende aril, amino, acetamido, amino *N*-protegido, (mono- o di) alquilamino C_{1-7} , (mono- o di) arilamino, (mono- o di) cicloalquilamino C_{3-10} , (mono- o di) hidroxil-alquilamino C_{1-7} , (mono- o di) alquil C_{1-4} -arilamino; preferiblemente, dicho R^1 se selecciona del grupo que comprende amino, amino *N*-protegido, (mono- o di) alquilamino C_{1-7} , (mono- o di) arilamino, (mono- o di) cicloalquilamino C_{3-10} , (mono- o di) alquil C_{1-4} -arilamino; preferiblemente, dicho R^1 se selecciona del grupo que comprende amino, (mono- o di) alquilamino C_{1-7} , (mono- o di) arilamino; preferiblemente, dicho R^1 se selecciona del grupo que comprende amino y (mono- o di) alquilamino C_{1-7} ; más preferiblemente R^1 es amino.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención, en donde R^6 y R^5 tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y R^1 se selecciona del grupo extendido que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , amino, halógeno, ciano, ácido carboxílico, acilo, tioacilo, alcoxicarbonilo, aciloxi, carbonato, carbamato, arilo, acetamido, amino *N*-protegido, (mono- o di) alquilamino C_{1-7} , (mono- o di) arilamino, (mono- o di) cicloalquilamino C_{3-1} , (mono- o di) hidroxil-alquilamino C_{1-7} , (mono- o di)-alquil C_{1-4} -arilamino, mercapto-alquilo C_{1-7} y alquilo C_{1-7} .

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención, en donde R^3 y R^1 tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y R^2 se selecciona del grupo que consiste en grupos hidrógeno, acilamino, heteroarilo y arilo; halógeno; alquilo C_{1-7} ; alquenilo C_{2-7} ; alquinilo C_{2-7} ; halo-alquilo C_{1-7} ; cicloalquilo C_{3-10} ; carboxi-alquilo C_{1-7} ; carboxiarilo; alcoxi C_{1-7} ; cicloalcoxi C_{3-10} ; ariloxi; arilalquilo; alquilo oxiheterocíclico; sustituido heterocíclico; tio-alquilo C_{1-7} ; tio-cicloalquilo C_{3-10} ; tioarilo; tioheterocíclico; arilalquilo; alquiltio sustituido heterocíclico; hidroxilamino; tio-acilamino; alcoxi-amino; tioalquil-amino; acetal; tio-acetal; ácido carboxílico; ésteres de ácido carboxílico, ácido tiocarboxílico; ésteres de ácido tiocarboxílico, tioésteres, haluros, anhídridos, amidas y tioamidas; hidroxilo; sulfhidrilo; nitro; ciano; carbamoilo; tiocarbamoilo; ureido; tioureido; amino; alquilamino; cicloalquilamino; alquenilamino; ciclo-alquenilamino; alquinilamino; arilamino; arilalquilamino; hidroxialquilamino; mercaptoalquil-amino; amino heterocíclico; arilamino sustituido heterocíclico; alquil-amino sustituido heterocíclico; oximino; alquilo oximino; hidrazino; alquilhidrazino; fenilhidrazino; sus ésteres, tioésteres, haluros, anhídridos, amidas y tioamidas; sustituyentes aromáticos o heterocíclicos con un espaciador alifático entre el anillo tiazolo(5,4-d)pirimidina u oxazolo(5,4-d)pirimidina y el sustituyente aromático o heterocíclico, en donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , halo-alquilo C_{1-7} , nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi C_{1-7} , cicloalcoxi C_{3-10} , ariloxi, arilalquilo, alquilo sustituido oxoheterocíclico, heterocíclico, tio-alquilo C_{1-7} , tio-cicloalquilo C_{3-10} , tioarilo, tio-heterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido heterocíclico, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ésteres o tioésteres de ácido carboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, ésteres de ácido tiocarboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, ciclo-alquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico; en donde dicho espaciador alifático es una cadena ramificada o lineal, saturada o insaturada de 1 a 7 átomos de carbono que

opcionalmente contiene una o más funciones, átomos o radicales independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, hidroxilo, tior, éter, tio-éter, acetal, tio-acetal, amino, imino, oximino, alquiloximino, aminoácido, ciano, acilamino, tioacilamino, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tio-ureido, éster de ácido carboxílico o haluro o anhídrido o amida, éster o tioéster de ácido tiocarboxílico o haluro o anhídrido o amida, nitro, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxilamino, mercaptoamino, alquil-amino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquil-amino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfonilo, sulfinilo y sulfonamido;

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención, en donde R⁶ y R⁴ tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y R⁵ se selecciona del grupo extendido que consiste en hidrógeno, grupos heteroarilo y arilo, en donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, oxiheterocíclico, alquilo sustituido heterocíclico, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tio-heterocíclico, arilalquiltio, alquiltio heterocíclico sustituido, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ácido carboxílico o ésteres o tioésteres, o haluros o anhídridos o amidas de los mismos, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, ciclo-alquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, y amino heterocíclico.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III o IV, su sal de adición farmacéuticamente aceptable y/o su estereoisómero o solvato, para uso de acuerdo con la invención, en donde R¹, R⁴ y R¹¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en amino, acetamido, amino *N*-protegido, (mono- o di) alquilamino C₁₋₇, (mono- o di) arilamino, (mono- o di) cicloalquilamino C₃₋₁₀, (mono- o di) hidroxialquilamino C₁₋₇, (mono- o di) alquil C₁₋₄-arilamino.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención en donde X es S. Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención en donde X es O.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención, en donde R¹ y R² tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y R² se selecciona del grupo que consiste en monoarilamino; diarilamino; (mono- o di-) aril-alquilamino C₁₋₇; morfolinilo; alcoxi C₁₋₇, aralquiltio, piperidinilo, pirrolidinilo, homopiperazinilo y piperazinilo, en donde dicho piperidinilo, pirrolidinilo, homopiperazinilo o piperazinilo está N-sustituido con un sustituyente R²⁰, en donde R²⁰ tiene el mismo significado que se define en este documento.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención, en donde R⁴ y R⁵ tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y R⁶ se selecciona del grupo que consiste en (mono- o di-) alquilamino C₁₋₁₂, monoarilamino, diarilamino, (mono- o di-) cicloalquilamino C₃₋₁₀, (mono- o di-) aril-alquilamino C₁₋₄, morfolinilo, alcoxi C₁₋₇, homopiperazinilo y piperazinilo, en donde dicho homopiperazinilo o piperazinilo está opcionalmente N-sustituido con un sustituyente R²¹, en donde R²¹ tiene el mismo significado que aquel identificado en este documento.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención, en donde R¹¹, R⁷, R⁸ y R⁹ tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y n es 0 y R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en formilo, acilo, tioacilo, amida, tioamida, sulfonilo, sulfinilo, carboxilato, tiocarboxilato, acilo amino-sustituido, alcoxialquilo, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, dialquilaminoalquilo, alquilo sustituido heterocíclico, alquilo sustituido con acilo, alquilo sustituido con tioacilo, alquilo amido-sustituido, alquilo tioamido-sustituido, alquilo carboxilato-sustituido, alquilo tiocarboxilato-sustituido, (acilo amino-sustituido)alquilo, heterocíclico, éster de ácido carboxílico, éster ω-carboxílico-alquilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo; en donde el resto arilo de cada uno de dichos radicales ariloxialquilo, arilalquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, ciano, alquilamino, cicloalquilamino.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención, en donde R¹ y R³ tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y R² se selecciona del grupo que consiste en grupos heteroarilo y arilo; alquilo C₁₋₇; cicloalquilo C₃₋₁₀; halo-alquilo C₁₋₇; carboxi-alquilo C₁₋₇; carboxiarilo; alcoxi C₁₋₇; cicloalcoxi C₃₋₁₀; ariloxi; arilalquilo; sustituido heterocíclico; tio-alquilo C₁₋₇; tio-cicloalquilo C₃₋₁₀; tioarilo; tioheterocíclico; arilalquiltio; alquiltio sustituido heterocíclico; hidroxilamino; acilamino; tio-acilamino; alcoxiamino; carbamoilo; tiocarbamoilo; sustituyentes aromáticos o heterocíclicos sustituidos con un espaciador alifático entre el anillo tiazolo(5,4-d)pirimidina u oxazolo(5,4-d)pirimidina y el sustituyente aromático o heterocíclico, en donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tio-heterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido heterocíclico, carbamoilo, tiocarbamoilo, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, acilamino, tioacilamino, ciano, en donde dicho espaciador alifático es una cadena alifática ramificada o lineal saturada o insaturada de 1 a 7 átomos de

carbono que opcionalmente contiene una o más funciones, átomos o radicales independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, tiol, éter, tio-éter, amino, ciano, acilamino, nitro, tio-alquilo C₁₋₇.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención, en donde R⁴ y R⁶ tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y R⁵ es un grupo arilo, en donde dicho grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, alcoxi C₁₋₇, tio-alquilo C₁₋₇, ciano.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención, en donde R¹¹, R⁷, R¹² y R⁹ tienen cualquiera de los valores descritos en este documento, y R⁸ se selecciona del grupo que consiste en grupos heteroarilo y arilo; alquilo C₁₋₇; halo-alquilo C₁₋₇; alcoxi C₁₋₇; cicloalcoxi C₃₋₁₀; ariloxi; arilalquilo; tio-alquilo C₁₋₇; tio-cicloalquilo C₃₋₁₀; tioarilo; tioheterocíclico; arilalquiltio; alquiltio sustituido heterocíclico; sustituyentes aromáticos o heterocíclicos sustituidos con un espaciador alifático entre el anillo purina y el sustituyente aromático o heterocíclico; en donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, tio-alquilo C₁₋₇, y en donde dicho espaciador alifático es una cadena alifática ramificada o lineal, saturada o insaturada de 1 a 7 átomos de carbono que contiene una o más funciones, átomos o radicales independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, carbonilo, hidroxilo, tiol, ciano, nitro, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención, en donde R³, R⁶ son cada uno independientemente homopiperazinilo o piperazinilo, en donde dicho homopiperazinilo o piperazinilo está cada uno respectivamente N-sustituido opcionalmente con un sustituyente R²⁰, R²¹, en donde R²⁰ y R²¹ tienen el mismo significado que se define en este documento.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención, en donde R¹, R⁴ y R¹¹ son cada uno independientemente amino.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención, en donde R¹ y R³ tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y R² se selecciona del grupo que consiste en fenilo; piridin-3-ilo; piridin-2-ilo; piridin-4-ilo; 4-fluorofenilo; 4-fluorofenilo; 4-bromofenilo; pentilo; toliilo; (4-fluorofenilo)butilo; (4-fluorofenilo)propilo; 4-clorofenilo; 4-metilfenilo; 3,4-dimetoxifenilo; 3-metoxifenilo; furan-2-ilo; 2-feniletilo; ciclohexilo; metoximetilo; ciclopropilo; 2-tiofen-2-iletilo; ciclopentil-(4-fluorofenilo)metilo; 1-(4-fluorofenilo)propilo; 4-fluorofenilamino; metilsulfenilo; 1-(4-clorofenilo)etilo; 3-metoxifenilo; 4-clorofenilo; 4-clorofenilmetilo; N-oxopiridina-3-ilo; 1-(4-clorofenilo)ciclopropilo; 3,4-diclorofenilo; metiltio; 1-fenilciclopropilo; 1-(4-fluorofenilo)etilo; 1-(4-fluorofenilo)-2-feniletilo; 2-(4-fluorofenilo)etilo; morfolino; preferiblemente 4-fluorofenilo, 4-fluorobencilo, 4-fluorofenilo, 2-(4-fluorofenilo)etilo, 1-(4-fluorofenilo)etilo, 1-(4-fluorofenilo)-2-feniletilo, 3-piridilo, 3-metoxifenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, 3,4-diclorofenilo, 1-fenilciclopropilo, 1-(4-clorofenilo)ciclopropilo, 2-tiofen-2-iletilo, pentilo y 2-feniletilo.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención, en donde R⁴ y R⁶ tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y R⁵ es fenilo o 4-fluorofenilo.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención, en donde R¹ y R² tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y R³ se selecciona del grupo que consiste en p-tolilo piperazinil-1-carboxilato; N-metil-N-p-tolilpiperazinil-1-carboxamida; N-p-tolilpiperazinil-1-carboxamida; N-hexilpiperazinil-1-carboxamida; 4-(N-4-fluorofenilcarboxamida)piperazin-1-ilo; N-ciclohexilpiperazinil-1-carboxamida; N-fenilpiperazinil-1-carboxamida; N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazinil-1-carboxamida, piperazin-1-il-2-(4-clorofenoxi)etanona; piperazin-1-il-2-(4-metoxifenoxi)etanona; bencilsulfonilpiperazin-1-ilo; N-(4-cianofenil)piperazinil-1-carboxamida; N-(4-metoxibencil)piperazinil-1-carboxamida; N-(4-clorofenil)piperazinil-1-carboxamida; N-m-tolilpiperazinil-1-carboxamida; piperazin-1-il-2-(m-tolilo)etanona; piperazin-1-il-2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropan-1-ona; piperazin-1-il-2-(4-trifluorometoxifenoxi)etanona; piperazin-1-il-2-(4-fluorofenoxi)etanona; piperazin-1-il-2-(4-bromofenoxi)etanona; piperazin-1-il-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona; piperazin-1-il-2-(3-clorofenoxi)etanona; 4-acetilfenoxi-piperazin-1-il-etanona; piperazin-1-il-2-oxoetoxi)benzoato; piperazin-1-il-2-(4-hidroxifenoxi)etanona; piperazin-1-il-3-(4-bromofenil)propan-1-ona; N-(2-metoxifenil)piperazinil-carboxamida; N-(4-bromofenil)piperazinil-carboxamida; N-(2,4-difluorofenil)piperazinil-carboxamida; piperazin-1-il-2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etanona; piperazin-1-il-2-(2,4-diclorofenoxi)etanona; (metilfenilcarbamoil)metilpiperazin-1-ilo; fenoxietilpiperazin-1-ilo; (4-clorofenil)acetil]-piperazin-1-ilo; (4-clorofenil)acetil]-piperazin-1-ilo; [2-(3-nitrofenoxi)acetil]-piperazin-1-ilo; 4-(2-metoxietil)-piperazin-1-ilo; 4-acetilpiperazin-1-ilo; 4-isobutilpiperazin-1-ilo; 3-cloro-4-fluorofenil-amino; 4-(2-fenoxietil)-piperazin-1-ilo; 4-benzoilpiperidina-1-ilo; 4-clorofenoxiacetil]pirrolidin-3-(S)-ilamino; 1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-(S)-ilamino; 1-benciloxycarbonilpiperidina-3-ilamino; 3-(R)-(4-clorobenzoilamino)-pirrolidin-1-ilo; 3-(R)-[2-(4-clorofenoxi)-acetilamino]pirrolidin-1-ilo; 3-(R)-terc-butoxicarbonilamino; 4-(fenetilcarbamoil-metil)piperazin-1-ilo; 4-tiazol-2-il-piperazina-1-ilo; 4-[(metilfenilcarbamoil)-metil]piperazin-1-ilo; 4-clorofenoxiacetil]homopiperazin-1-ilo; 4-fenilmetanosulfonilpiperazin-1-ilo; 4-(3-fenilpropionil)piperazin-1-ilo; 4-[2-fenoxiacetil]piperazin-1-ilo; 4-[2-(4-clorofenil)acetil]piperazin-1-ilo; 4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]piperazin-1-ilo; 4-(fenilsulfonil)piperazin-1-ilo; pirimidin-7-il-piperazinil-1-carboxilato; 4-bencilpiperazin-1-ilo; piperazin-1-il-1-morfolinoetanona; 4-pentilpiperazin-1-ilo; 4-(tiazol-2-il)-piperazina-1-ilo; 4-m-tolilpiperazin-1-ilo; 3-metoxipropilamino; etoxi; 2-metoxietoxi; benciltio; bencilamino;

preferiblemente metiltio, piperazin-1-ilo, etoxi, morfolino, 4-m-tolilcarbamoil-piperazin-1-ilo, 4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-ilo, 4-[2-(4-bromofenoxi)acetil]-piperazin-1-ilo, 4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]-piperazin-1-ilo y 4-(2-fenoxiacetil)-piperazin-1-ilo.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en 4-fluorofenilo, 4-fluorobencilo, 4-fluorofenilo, 2-(4-fluorofenoxi)etilo, 1-(4-fluorofenil)etilo, 1-(4-fluorofenil)-2-feniletilo, 3-piridilo, 3-metoxifenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, 3,4-diclorofenilo, 1-fenilciclopropilo, 1-(4-clorofenil)ciclopropilo, 2-tiofen-2-iletilo, pentilo y 2-feniletilo; R^1 es amino; y R^3 se selecciona del grupo que consiste en metiltio, piperazin-1-ilo, etoxi, morfolino, 4-m-tolilcarbamoil-piperazin-1-ilo, 4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-ilo, 4-[2-(4-bromofenoxi)acetil]-piperazin-1-ilo, 4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]-piperazin-1-ilo y 4-(2-fenoxiacetil)-piperazin-1-ilo.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención, en donde R^4 y R^6 tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y R^5 es fenilo o 4-fluorofenilo.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención, en donde R^4 y R^5 tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y R^6 es 4(m-tolilcarbamoil)piperazin-1-ilo o 4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-ilo.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención, en donde R^7 , R^8 , R^9 y R^{11} tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y R^{12} es 4-(4-clorofenoxi)acetilpiperazin-1-il o 4-(fenoxiacetil)piperazin-1-ilo.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención, en donde R^5 es fenilo o 4-fluorofenilo; R^4 es amino; y R^6 es 4(m-tolilcarbamoil)piperazin-1-ilo o 4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-ilo).

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención, en donde R^7 , R^{12} , R^9 y R^{11} tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y R^8 es 4-fluorofenilo metiltio.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención, en donde R^{12} , R^8 y R^{11} tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y R^9 es hidrógeno o metilo.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención, en donde R^{12} y R^{11} tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y R^7 es hidrógeno o metilo.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención, en donde R^{11} es amino, R^{12} es 4-(4-clorofenoxi)acetilpiperazin-1-ilo o 4-(fenoxiacetil)piperazin-1-ilo, R^8 es 4-fluorofenilo o metiltio, y R^9 es hidrógeno o metilo.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para uso de acuerdo con la invención, en donde R^{11} es amino, R^{12} es 4-(4-clorofenoxi)acetilpiperazin-1-ilo o 4-(fenoxiacetil)piperazin-1-ilo, R^8 es 4-fluorofenilo o metiltio, y R^7 es hidrógeno o metilo.

En una realización, la presente invención abarca una tiazolo(5,4-d)pirimidina o un derivado de oxazolo(5,4-d)pirimidina que tiene la fórmula general I para uso de acuerdo con la invención, en donde

- X es S u O:

- R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, ácido carboxílico, tioacilo, alcocarbonilo, aciloxi, carbonato, carbamato, alquilo C_{1-7} , arilo, amino, acetamido, amino protegido con N, (mono- o di) alquilamino C_{1-7} , (mono- o di) arilamino, (mono- o di)-cicloalquilamino C_{3-10} , (mono- o di) hidroxi-alquilamino C_{1-7} , (mono- o di) alquil C_{1-4} -arilamino, mercapto-alquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} ;

- R^3 se selecciona del grupo que consiste en (mono- o di-) alquilamino C_{1-12} ; monoarilamino; diarilamino; (mono- o di-) cicloalquilamino C_{3-10} ; (mono- o di-) hidroxi-alquilamino C_{1-7} ; (mono- o di-) alquilarilamino C_{1-4} ; (mono- o di-) aril-alquilamino C_{1-4} ; morfolinilo; mercapto-alquilo C_{1-7} ; alcoxi C_{1-7} , homopiperazinilo y piperazinilo,

en donde dicho homopiperazinilo o piperazinilo está opcionalmente N-sustituido con un sustituyente R^{20} se selecciona del grupo que consiste en formilo, acilo, tioacilo, amida, tioamida, sulfonilo, sulfinilo, carboxilato, tiocarboxilato, acilo amino-sustituido, alcóxialquilo, cicloalquil C_{3-10} -alquilo, cicloalquilo C_{3-10} , dialquilaminoalquilo, alquilo sustituido heterocíclico, alquilo sustituido con acilo, alquilo sustituido con tioacilo, alquilo amido-sustituido, alquilo tioamido-sustituido, alquilo sustituido con carboxilato, alquilo sustituido con tiocarboxilato (acilo amino sustituido)alquilo, éster de ácido carboxílico heterocíclico, ω -cianoalquilo, éster ω -carboxílico-alquilo, halo-alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , arilalquenilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo,

en donde el resto arilo de cada uno de dichos radicales arilalquenilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en

halógeno, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino- alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, alquilo sustituido oxoheterocíclico, heterocíclico, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tio-heterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido heterocíclico, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ésteres o tioésteres de ácido carboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, ésteres de ácido tiocarboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, ciclo-alquenilamino, alquenilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino y fenilhidrazino;; y

• R² se selecciona del grupo que consiste en grupos heteroarilo y arilo; hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₇; alqueno C₂₋₇; alquino C₂₋₇; halo-alquilo C₁₋₇; carboxi-alquilo C₁₋₇; carboxiarilo; alcoxi C₁₋₇; cicloalcoxi C₃₋₁₀; ariloxi; arilalquilo; oxiheterocíclico; sustituido heterocíclico; tio-alquilo C₁₋₇; tio-cicloalquilo C₃₋₁₀; tioarilo; tioheterocíclico; arilalquiltio; alquiltio sustituido heterocíclico; hidroxilamino; acilamino; tio-acilamino; alcoxiamino; tioalquil-amino; acetal; tio-acetal; ácido carboxílico; ésteres de ácido carboxílico, tioésteres, haluros, anhídridos, amidas y tioamidas; ácido tiocarboxílico; ésteres de ácido tiocarboxílico, tioésteres, haluros, anhídridos, amidas y tioamidas; hidroxilo; sulfhidrilo; nitro; ciano; carbamoilo; tiocarbamoilo; ureido; tioureido; amino; alquilamino; cicloalquilamino; alquenilamino; ciclo-alquenilamino; alquinilamino; arilamino; arilalquilamino; hidroxialquilamino; mercaptoalquil-amino; amino heterocíclico; arilamino sustituido heterocíclico; alquil-amino sustituido heterocíclico; oximino; alquiloimino; hidrazino; alquilhidrazino; fenilhidrazino; sus ésteres, tioésteres, haluros, anhídridos, amidas y tioamidas; sustituyentes aromáticos o heterocíclicos sustituidos con un espaciador alifático entre el anillo tiazolo(5,4-d)pirimidina u oxazolo(5,4-d)pirimidina y el sustituyente aromático o heterocíclico,

• en donde dichos grupos heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino- alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, alquilo sustituido oxoheterocíclico, heterocíclico, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tio-heterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido heterocíclico, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ésteres o tioésteres de ácido carboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, ésteres de ácido tiocarboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, ciclo-alquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico; y

• en donde dicho espaciador alifático es una cadena ramificada o lineal, saturada o insaturada de 1 a 7 átomos de carbono que opcionalmente contiene una o más funciones, átomos o radicales independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, hidroxilo, tiol, éter, tio-éter, acetal, tio-acetal, amino, imino, oximino, alquiloimino, aminoácido, ciano, acilamino, tioacilamino, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tio-ureido, éster de ácido carboxílico o haluro o anhídrido o amida, éster o tioéster de ácido tiocarboxílico o haluro o anhídrido o amida, nitro, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxilamino, mercaptoamino, alquil-amino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquil-amino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfonilo, sulfino y sulfonamido; y/o

su sal de adición de ácido y/o estereoisómero y/o solvato farmacéuticamente aceptable.

Una realización de la presente invención se refiere a tiazolo(5,4-d)pirimidina u oxazolo(5,4-d)pirimidina de fórmula I, cualquiera de sus subgrupos o formas estereoisoméricas, para uso de acuerdo con la invención, en donde R² y R³ tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y R¹ se selecciona del grupo que consiste en amino, acetamido, amino N-protegido, (mono- o di) alquilamino C₁₋₇, (mono- o di) arilamino, (mono- o di) cicloalquilamino C₃₋₁₀, (mono- o di) hidroxi-alquilamino C₁₋₇, (mono- o di) alquil C₁₋₄-arilamino.

Una realización de la presente invención se refiere a tiazolo(5,4-d)pirimidina u oxazolo(5,4-d)pirimidina de fórmula I, cualquiera de sus subgrupos o formas estereoisoméricas, para uso de acuerdo con la invención, en donde R² y R¹ tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y R³ es homopiperazinilo o piperazinilo.

Una realización de la presente invención se refiere a tiazolo (5,4-d)pirimidina u oxazolo(5,4-d)pirimidina de fórmula I, cualquiera de sus subgrupos o formas estereoisoméricas, para uso de acuerdo con la invención, en donde R¹ y R³ tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y R² se selecciona del grupo que consiste en 4-fluorofenilo, 4-fluorobencilo, 4-fluorofenilo, 2-(4-fluorofenilo)etilo, 1-(4-fluorofenilo)etilo, 1-(4-fluorofenilo)-2-feniletilo, 3-piridilo, 3-metoxifenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, 3,4-diclorofenilo, 1-fenilciclopropilo, 1-(4-clorofenilo)ciclopropilo, 2-tiofen-2-iletilo, pentilo y 2-feniletilo.

Una realización de la presente invención se refiere a tiazolo(5,4-d)pirimidina u oxazolo(5,4-d)pirimidina de fórmula I, cualquiera de sus subgrupos o formas estereoisoméricas, para uso de acuerdo con la invención, en donde R² y R³ tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y R¹ se selecciona del grupo que consiste en amino, metilo e hidrógeno.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-ciclohexiltiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(piridina-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(N-oxopiridina-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(4-clorofenilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(4-clorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(3-metoxifenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(1-(4-clorofenil)etil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(4-fluorofenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-[2-(4-bromofenoxi)acetil]-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-(2-fenoxiacetil)-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(4-clorofenil)acetil]-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-m-tolilcarbamoil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(2-fenoxiacetil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-[4-(4-clorobenzoil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-[4-(3-fenilpropionil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-[4-(fenilmetanosulfonil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-(4-clorofenoxi)acetil)homopiperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[(metilfenilcarbamoil)-metil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-tiazol-2-il-piperazina-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-(fenetilcarbamoil-metil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-((3-(*R*)-*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(3-(*R*)-[2-(4-clorofenoxi)-acetilamino]pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(3-(*R*)-(4-clorobenzoilamino)-pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-benciloxycarbonilpiperidin-3-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-*terc*-butoxicarbonilpirrolidin-3-(*S*)-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-(4-clorofenoxiacetil)pirrolidin-3-(*S*)-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-benzoilpiperidina-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-(2-fenoxietil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[1-(4-fluorofenil)propil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxi)acetil]piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[ciclopentil-(4-fluorofenil)metil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxi)acetil]piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-piperazin-1-il-2-(2-tiofen-2-il-etil)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletil)-7-(4-[2-(4-cloro-fenoxi)acetil]piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletil)-7-(4-[2-(4-cloro-fenil)acetil]piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletil)-7-(4-(4-cloro-benzoil)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletil)-7-(4-m- tolilcarbamoil)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(2-(4-fluorofenil)oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona; 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(2-(4-fluorofenil)-5-metil-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona; 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(2-(4-fluorobencil)oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona; 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(2-(4-fluorobencil)-5-metiloxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona; N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina; N-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina-5,7-diamina; 5-amino-2-ciclopropil-7-*N*-piperazino-oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-metoximetil-7-*N*-piperazino-oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-ciclohexil-7-*N*-piperazino-oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-pentil-7-*N*-piperazino- oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(2-feniletil)-7-*N*-piperazino- oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-ciclopropil-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-metoxilmetiloxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-ciclohexil-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-pentiloxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(2-feniletil)-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-isobutilpiperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-acetilpiperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-[4-(2-metoxietil)-piperazin-1-il]-oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]-piperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(4-clorofenil)acetil]-piperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[4-clorobenzoil]piperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-*m*-tolilcarbamoil)piperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-(2-fenoxietil)piperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina; y 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[(metilfenil-carbamoil)metil]piperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina.

La presente invención se refiere además a tiazolo(5,4-d)pirimidina u oxazolo(5,4-d)pirimidina de fórmula I, a cualquiera de sus subgrupos o formas estereoisoméricas, para uso en la prevención o el tratamiento de cáncer en un animal. En una realización, dicho animal es un mamífero. En una realización, dicho mamífero es un ser humano.

En realizaciones más específicas, dicho cáncer es un tumor maligno hematológico o un cáncer de los tejidos que forman la sangre. En realizaciones más particulares, dicho cáncer es una leucemia o un linfoma. Incluso en una realización más particular, dicho cáncer es leucemia. En realizaciones más particulares, dicho cáncer se selecciona del grupo de: leucemia aguda, leucemia crónica (mieloide o linfoide), mieloma múltiple y síndrome mielodisplásico. Incluso en otra realización particular, dicho cáncer es linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin. En otra realización particular, dicho cáncer es cáncer de próstata.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una tiazolo(5,4-d)pirimidina u oxazolo(5,4-d)pirimidina de fórmula I, cualquiera de sus

subgrupos o formas estereoisoméricas, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para uso en la prevención o el tratamiento del cáncer en un animal, un mamífero o un ser humano. En una realización, dicha composición farmacéutica comprende además uno o más fármacos biológicamente activos seleccionados del grupo que consiste en fármacos inmunosupresores y/o inmunomoduladores, y/o antineoplásicos, y/o antiviricos.

- 5 En una realización, la presente invención abarca un derivado de tieno(2,3-d)pirimidina que tiene la fórmula general II para uso de acuerdo con la invención,

en donde

- R^4 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, ácido carboxílico, tioacilo, alcocarbonilo, aciloxi, carbonato, carbamato, alquilo C_{1-7} , arilo, amino, acetamido, amino protegido con *N*, (mono- o di) alquilamino C_{1-7} , (mono- o di) arilamino, (mono- o di)-cicloalquilamino C_{3-10} , (mono- o di) hidroxialquilamino C_{1-7} , (mono- o di) alquil C_{1-4} -arilamino, mercapto-alquilo C_{1-7} , alquiloxi C_{1-7} ;

- R^6 se selecciona del grupo que consiste en (mono- o di-) alquilamino C_{1-12} , monoarilamino, diarilamino, (mono- o di-) cicloalquilamino C_{3-10} , (mono- o di-) hidroxialquilamino C_{1-7} , (mono- o di-) alquilarilamino C_{1-4} , (mono- o di-) aril-alquilamino C_{1-4} , morfolinilo, mercapto-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , homopiperazinilo y piperazinilo,

- 15 en donde dicho homopiperazinilo o piperazinilo está opcionalmente N-sustituido con un sustituyente R_{21} se selecciona del grupo que consiste en formilo, acilo, tioacilo, amida, tioamida, sulfonilo, sulfinilo, carboxilato, tiocarboxilato, acilo amino-sustituido, alcóxialquilo, cicloalquil C_{3-10} -alquilo, cicloalquilo C_{3-10} , dialquilaminoalquilo, alquilo sustituido heterocíclico, alquilo sustituido con acilo, alquilo sustituido con tioacilo, alquilo amido-sustituido, alquilo tioamido-sustituido, alquilo sustituido con carboxilato, alquilo sustituido con tiocarboxilato (acilo amino sustituido)alquilo, éster de ácido carboxílico heterocíclico, ω -cianoalquilo, éster ω -carboxílico-alquilo, halo-alquilo C_{1-7} , alqueno C_{2-7} , alquino C_{2-7} , arilalqueno, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo,

- en donde el resto arilo de cada uno de dichos radicales arilalqueno, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-7} , alqueno C_{2-7} , alquino C_{2-7} , halo-alquilo C_{1-7} , nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi C_{1-7} , cicloalcoxi C_{3-10} , ariloxi, arilalquiloxi, oxiheterocíclico, alquiloxi heterocíclico sustituido, tio-alquilo C_{1-7} , tio-cicloalquilo C_{3-10} , tioarilo, tio-heterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido heterocíclico, formilo, carbamoilo, tiocarbamilo, ureido, tioureido, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ésteres o tioésteres de ácido carboxílico, sus haluros, anhídridos o amidas, ésteres o tioésteres de ácido tiocarboxílico, sus haluros, anhídridos o amidas, alquilamino, cicloalquilamino, alquenoilamino, ciclo-alquenoilamino, alquinoilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino y fenilhidrazino; y

- R_5 se selecciona del grupo que consiste en grupos heteroarilo y arilo, en donde cada uno de dichos grupos heteroarilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-7} , alqueno C_{2-7} , alquino C_{2-7} , halo-alquilo C_{1-7} , nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino- alcoxi C_{1-7} , cicloalcoxi C_{3-10} , ariloxi, arilalquiloxi, alquiloxi sustituido oxoheterocíclico, heterocíclico, tio-alquilo C_{1-7} , tio-cicloalquilo C_{3-10} , tioarilo, tio-heterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido heterocíclico, formilo, carbamoilo, tiocarbamilo, ureido, tioureido, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ésteres o tioésteres de ácido carboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, ésteres de ácido tiocarboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, alquilamino, cicloalquilamino, alquenoilamino, ciclo-alquenoilamino, alquinoilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico, o una sal de adición de ácido, estereoisómero o solvato de los mismos.

- Una realización de la presente invención se refiere a un derivado de tieno(2,3-d)pirimidina de fórmula II, cualquiera de sus subgrupos o formas estereoisoméricas, para uso de acuerdo con la invención, en donde R^5 y R^6 tienen cualquiera de los valores descritos en este documento, y en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en amino, acetamido, amino *N*-protegido (mono- o di) alquilamino C_{1-7} , (mono- o di) arilamino, (mono- o di) cicloalquilamino C_{3-10} , (mono- o di) hidroxialquilamino C_{1-7} , (mono- o di) alquil C_{1-4} -arilamino.

- Una realización de la presente invención se refiere a un derivado de tieno(2,3-d)pirimidina de fórmula II, cualquiera de sus subgrupos o formas estereoisoméricas, para uso de acuerdo con la invención, en donde R^4 y R^5 tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y R^6 es homopiperazinilo o piperazinilo.

- 50 Una realización de la presente invención se refiere a un derivado de tieno(2,3-d)pirimidina de fórmula II, cualquiera de sus subgrupos o formas estereoisoméricas, para uso de acuerdo con la invención, en donde R^4 y R^6 tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y en donde R^5 es fenilo o 4-fluorofenilo.

- Una realización de la presente invención se refiere a un derivado de tieno(2,3-d)pirimidina de fórmula II, cualquiera de sus subgrupos o formas estereoisoméricas, para uso de acuerdo con la invención, en donde R^5 y R^6 tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y en donde R^4 es butilo, metilo o amino.

Una realización de la presente invención se refiere a un derivado de tieno(2,3-d)pirimidina de fórmula II, cualquiera de sus subgrupos o formas estereoisoméricas, para uso de acuerdo con la invención, en donde R⁴ y R⁵ tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y en donde R⁶ es 4(m-tolilcarbamoil)piperazin-1-ilo o 4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-ilo.

- 5 Una realización de la presente invención se refiere a un derivado de tieno(2,3-d)pirimidina de fórmula II, cualquiera de sus subgrupos o formas estereoisoméricas, para uso de acuerdo con la invención, en donde R⁵ es fenilo o 4-fluorofenilo; R⁴ es butilo, metilo o amino; y R⁶ es 4(m-tolilcarbamoil)piperazin-1-ilo o 4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-ilo).

- 10 Una realización de la presente invención se refiere a un derivado de tieno(2,3-d)pirimidina de fórmula II, cualquiera de sus subgrupos o formas estereoisoméricas, para uso de acuerdo con la invención, seleccionado del grupo que consiste en: 1-(4-(2-butil-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 2-butil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina; 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(6-(4-fluorofenil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona; 1-(4-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 2-amino-4-N-bencilamino-6-(4-fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidina; 2-amino-4-N-piperazinil-6-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina; 2-amino-4-(4-m-tolilcarbamoil)piperazin-1-il)-6-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina; 2-amino-4-(4-m-tolilcarbamoil)piperazin-1-il)-6-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina; 2-amino-4-(4-p-clorofenilcarbamoil)piperazin-1-il)-6-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina; 2-amino-4-4-[2-fenoxi]acetilpiperazin-1-il)-6-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina; 2-amino-4-N-homopiperazinil-6-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina; 2-amino-4-(4-[2-(4-clorofenoxi)acetil]homopiperazin-1-il)-6-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina; 2-amino-4-(4-[4-clorobenzoil]homopiperazin-1-il)-6-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina; 2-amino-4-(4-[(metilfenil-carbamoil)metil]piperazin-1-il)-6-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina; 2-amino-4-(4-(2-fenoxietil)piperazin-1-il)-6-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina; 2-amino-4-(3-(R)-tert-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il)-6-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina; 2-amino-4-(3-(R)-amino)pirrolidin-1-il)-6-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina; 2-amino-4-(3-(R)-[2-(4-clorofenoxi)acetilamino]pirrolidin-1-il)-6-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina; 2-amino-4-(3-(R)-(4-clorobenzoilamino)-pirrolidin-1-il)-6-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina; 2-amino-4-N-piperazinil-6-(4-fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidina; 2-amino-4-[N-(hidrocinnamoil)-piperazin-1-il]-6-(4-fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidina; 2-amino-4-[4-fenilmetanosulfonil]piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidina; 2-amino-4-[N-(ciclohexanoil)-piperazinil]-6-(4-fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidina; 2-amino-4-[N-(isonicotinoil)-piperazinil]-6-(4-fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidina; 2-amino-4-[N-(diisopropilcarbamoil)-piperazinil]-6-(4-fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidina; 2-amino-4-(4-benzoilpiperidina-1-il)-6-(4-fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidina; 2-amino-4-N-piperazino-tieno[2,3-d]pirimidina; 2-amino-4-(4-[2-(4-clorofenoxi)acetil]piperazin-1-il)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-(3H)-ona; 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(6-(4-fluorofenil)-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona; 4-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxilato; 2-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)acetato de etilo; 4-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxamida; 4-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)-N-(2-metoxietil)tieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxamida; ácido 4-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxílico; 2-(4-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)acetamida; 4-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida; 4-(6-(4-fluorofenil)-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida; 6-(4-fluorofenil)-4-(4-(m-tolilcarbamoil)piperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxilato de etilo; 6-(4-fluorofenil)-4-(4-(m-tolilcarbamoil)piperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxamida; 4-etoxi-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-amina; 6-(4-fluorofenil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-amina; N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-fluorofenil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina; y 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxilato.

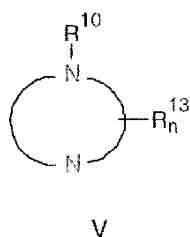
- La presente invención se refiere además a un derivado de tieno(2,3-d)pirimidina de fórmula II, a cualquiera de sus subgrupos o formas estereoisoméricas, para uso en la prevención o el tratamiento de cáncer en un animal. En una realización, dicho animal es un mamífero. En una realización, dicho mamífero es un ser humano.

- En realizaciones más específicas, dicho cáncer es un tumor maligno hematológico o un cáncer de los tejidos que forman la sangre. En realizaciones más particulares, dicho cáncer es una leucemia o un linfoma. Incluso en una realización más particular, dicho cáncer es leucemia. En realizaciones más particulares, dicho cáncer se selecciona del grupo de: leucemia aguda, leucemia crónica (mieloide o linfoide), mieloma múltiple y síndrome mielodisplásico. Incluso en otra realización particular, dicho cáncer es linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin. En otra realización particular, dicho cáncer es cáncer de próstata.

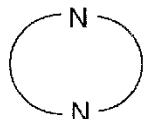
- La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de tieno(2,3-d)pirimidina de fórmula II, cualquiera de sus subgrupos o formas estereoisoméricas, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para uso en la prevención o el tratamiento del cáncer en un animal, un mamífero o un ser humano. En una realización, dicha composición farmacéutica comprende además uno o más fármacos biológicamente activos seleccionados del grupo que consiste en fármacos inmunosupresores y/o inmunomoduladores, y/o antineoplásicos, y/o antiviricos.

- En una realización, la presente invención abarca un derivado de purina que tiene la fórmula general III o IV para uso de acuerdo con la invención,

- en donde el sustituyente R¹² se representa mediante la fórmula general V:



y donde



representa esquemáticamente un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado con por lo menos dos átomos de hidrógeno en dicho anillo heterocíclico y con un total de 5 a 7 átomos en dicho anillo heterocíclico, y opcionalmente con uno o más heteroátomos en dicho anillo heterocíclico o unidos a uno o más átomos de carbono de dicho anillo heterocíclico (por ejemplo en la forma de un grupo carbonilo o tiocarbonilo), en donde uno de dichos por lo menos dos átomos de nitrógeno en el anillo heterocíclico está unido a un átomo de carbono 6 del anillo purina;

• cada sustituyente R^{13} del anillo heterocíclico es un grupo independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo C_{1-7} (que opcionalmente contiene una o más funciones o radicales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, hidroxilo, sulfhidrilo, alcoxi C_{1-7} , tio-alquilo C_{1-7} , tio-cicloalquilo C_{3-10} , acetal, tioacetal, imino, oximino, alquiloximino, aminoácido, ciano, ácido (tio)carboxílico, éster o amida de ácido (tio)carboxílico, nitro, amino, alquilamino C_{1-7} , cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenil-amino, alquililamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercapto-alquilamino, alquilamino sustituido heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfonilo y sulfonamido), alquenilo C_{3-7} , alquinilo C_{2-7} , halo-alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, arilalquilo, alquilarilo, alquilacilo, arilacilo, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alquilamino C_{1-7} , cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquililamino, arilamino, arilalquil-amino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, alcoxi C_{1-7} , cicloalcoxi C_{3-10} , ariloxi, arilalquilo, oxiheterocíclico, alquilo, alquilo sustituido heterocíclico, tioalquilo C_{1-7} , tiocicloalquilo C_{3-10} , tioarilo, tioheterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido heterocíclico, formilo, hidroxilamino, ciano, ácido (tio)carboxílico o sus ésteres o tioésteres o sus amidas o tioamidas;

• n es un entero de 0 a 6;

• R^{10} se selecciona del grupo que consiste en formilo, acilo, tioacilo, amida, tioamida, sulfonilo, sulfino, carboxilato, tiocarboxilato, acilo amino-sustituido, alcóxialquilo, cicloalquil C_{3-10} -alquilo, cicloalquilo C_{3-10} , dialquilaminoalquilo, alquilo sustituido heterocíclico, alquilo sustituido con acilo, alquilo sustituido con tioacilo, alquilo amido-sustituido, alquilo tioamido-sustituido, alquilo sustituido con carboxilato, alquilo sustituido con tiocarboxilato (acilo amino sustituido)alquilo, éster de ácido carboxílico heterocíclico, ω -cianoalquilo, éster ω -carboxílico-alquilo, halo-alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , arilalquenilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo.

en donde el resto arilo de cada uno de dichos radicales arilalquenilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , halo-alquilo C_{1-7} , nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino- alcoxi C_{1-7} , cicloalcoxi C_{3-10} , ariloxi, arilalquilo, alquilo sustituido oxoheterocíclico, heterocíclico, tio-alquilo C_{1-7} , tio-cicloalquilo C_{3-10} , tioarilo, tio-heterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido heterocíclico, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ésteres o tioésteres de ácido carboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, ésteres de ácido tiocarboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, ciclo-alquenilamino, alquililamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino y fenilhidrazino;; y

• R^{11} se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, ácido carboxílico, tioacilo, alcóxicarbonilo, aciloxi, carbonato, carbamato, alquilo C_{1-7} , arilo, amino, acetamido, amino protegido con N, (mono- o di) alquilamino C_{1-7} , (mono- o di) arilamino, (mono- o di)-cicloalquilamino C_{3-10} , (mono- o di) hidroxialquilamino C_{1-7} , (mono- o di) alquil C_{1-4} -arilamino, mercapto-alquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} ;

• R^8 se selecciona del grupo que consiste en grupos heteroarilo y arilo; halógeno; alquilo; alquenilo C_{2-7} ; alquinilo C_{2-7} ; halo-alquilo C_{1-7} ; carboxi-alquilo C_{1-7} ; carboxiarilo; alcoxi C_{1-7} ; cicloalcoxi C_{3-10} ; ariloxi; arilalquilo; alquilo oxiheterocíclico; sustituido heterocíclico; tio-alquilo C_{1-7} ; tio-cicloalquilo C_{3-10} ; tioarilo; tioheterocíclico; arilalquiltio; alquiltio sustituido heterocíclico; hidroxilamino; acilamino; tio-acilamino; alcóxiamino; tioalquil-amino;

acetal; tio-acetal; ácido carboxílico; ésteres de ácido carboxílico, tioésteres, haluros, anhídridos, amidas y tioamidas; ácido tiocarboxílico; ésteres de ácido tiocarboxílico, tioésteres, haluros, anhídridos, amidas y tioamidas; hidroxilo; sulfhidrilo; nitro; ciano; carbamoilo; tiocarbamoilo; ureido; tioureido; amino; alquilamino; cicloalquilamino; alquenilamino; ciclo-alquenilamino; alquinilamino; arilamino; arilalquilamino; hidroxialquilamino; mercaptoalquilamino; amino heterocíclico; arilamino sustituido heterocíclico; alquil-amino sustituido heterocíclico; oximino; alquioximino; hidrazino; alquilhidrazino; fenilhidrazino; sus ésteres, tioésteres, haluros, anhídridos, amidas y tioamidas; sustituyentes aromáticos o heterocíclicos sustituidos con un espaciador alifático entre el anillo purina y el sustituyente aromático o heterocíclico.

○ en donde dichos grupos heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino- alcoxí C₁₋₇, cicloalcoxí C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, alquilo sustituido oxoheterocíclico, heterocíclico, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tio-heterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido heterocíclico, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxiamino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ésteres o tioésteres de ácido carboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, ésteres de ácido tiocarboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, ciclo-alquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico; y

○ en donde dicho espaciador alifático es una cadena ramificada o lineal, saturada o insaturada de 1 a 7 átomos de carbono que opcionalmente contiene una o más funciones, átomos o radicales independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, hidroxilo, tiol, éter, tio-éter, acetal, tio-acetal, amino, imino, oximino, alquioximino, aminoácido, ciano, acilamino, tioacilamino, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tio-ureido, éster de ácido carboxílico o haluro o anhídrido o amida, éster o tioéster de ácido tiocarboxílico o haluro o anhídrido o amida, nitro, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxilamino, mercaptoamino, alquil-amino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfonilo, sulfino y sulfonamido;

• R⁷ y R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇ (que opcionalmente contiene una o más funciones o radicales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, hidroxilo, sulfhidrilo, alcoxí C₁₋₇, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, acetal, tioacetal, imino, oximino, alquioximino, aminoácido, ciano, ácido (tio)carboxílico, éster o amida de ácido (tio)carboxílico, nitro, amino, alquilamino C₁₋₇, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercapto-alquilamino, alquilamino sustituido heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfonilo y sulfonamido), alquenilo C₃₋₇, alquinilo C₂₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo, alquilarilo, acilo y sulfonilo;

o su sal de adición de ácido o estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable.

Una realización de la presente invención se refiere a un derivado de purina de fórmula III o IV, cualquiera de sus subgrupos, o sus formas estereoisoméricas, para uso de acuerdo con la invención, en donde R⁷, R⁸, R⁹, R¹² tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y en donde R" es amino.

Una realización de la presente invención se refiere a un derivado de purina de fórmula III o IV, cualquiera de sus subgrupos, o sus formas estereoisoméricas, para uso de acuerdo con la invención, en donde R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹ tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y en donde R¹² es 4-(4-clorofenoxi)acetilpiperazin-1-ilo o 4-(fenoxiacetil)piperazin-1-ilo.

Una realización de la presente invención se refiere a un derivado de purina de fórmula III o IV, a cualquiera de sus subgrupos o formas estereoisoméricas, para uso de acuerdo con la invención, en donde R⁷, R¹¹, R⁹, R¹² tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y en donde R⁸ es 4-fluorofenilo o metiltio.

Una realización de la presente invención se refiere a un derivado de purina de fórmula III o IV, a cualquiera de sus subgrupos o formas estereoisoméricas, para uso de acuerdo con la invención, en donde R⁷, R⁸, R¹¹, R¹² tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y en donde R⁹ es hidrógeno o metilo.

Una realización de la presente invención se refiere a un derivado de purina de fórmula III o IV, a cualquiera de sus subgrupos o formas estereoisoméricas, para uso de acuerdo con la invención, en donde R¹¹, R⁸, R⁹, R¹² tienen cualquiera de los valores descritos en este documento y en donde R⁷ es hidrógeno o metilo.

Una realización de la presente invención se refiere a un derivado de purina de fórmula III o IV, a cualquiera de sus subgrupos o formas estereoisoméricas, para uso de acuerdo con la invención, en donde R¹¹ es amino, R¹² es 4-(4-clorofenoxi)acetilpiperazin-1-ilo o (4-fenoxiacetil)piperazin-1-ilo, R⁸ es 4-fluorofenilo o metiltio, y R⁹ es hidrógeno o metilo.

Una realización de la presente invención se refiere a un derivado de purina de fórmula III o IV, a cualquiera de sus subgrupos o formas estereoisoméricas, para uso de acuerdo con la invención, en donde R¹¹ es amino, R¹² es 4-(4-

clorofenoxi)acetilpiperazin-1-ilo o (4-fenoxiacetil)piperazin-1-ilo, R⁸ es 4-fluorofenilo o metiltio, y R⁷ es hidrógeno o metilo.

Una realización de la presente invención se refiere a un derivado de purina de fórmula III o IV, cualquiera de sus subgrupos o formas estereoisoméricas, para uso de acuerdo con la invención, seleccionado del grupo que consiste en:

2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(3,4-dimetoxifenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(4-bromofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(4-clorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(3-clorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(4-trifluorometilfenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(4-trifluorometoxifenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(4-metilfenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-propil-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(ciclopropil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(t-butil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-metil-9H-purina; 2-amino-6-[4-(fenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(3-metoxi-benzoi)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(2-tiofeno-acetil)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-cloro-benzoi)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-a-toluenesulfonil)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(1-naftoil)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-acetilpiperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(tiazol-2-il)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona; 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-1-morfolino-etanona; 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-(piridin-3-il)acetamida; 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-metil-N-fenilacetamida; 2-amino-6-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-(piridin-2-il)acetamida; 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida; 2-amino-6-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-piridinil)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-(homopiperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)homopiperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(N-3-tolilcarbamoil)-homopiperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-metiltio-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-propiltio-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-benciltio-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(2-feniletio)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-9-metil-8-metiltio-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(ciclopentiltio)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9-metilpurina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9-bencilpurina; 2-amino-6-(piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(hidrocinamoil)-piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina.

La presente invención se refiere además a derivados de fórmula III o IV, a cualquiera de sus subgrupos o formas estereoisoméricas, para uso en la prevención de cáncer en un animal. En una realización, dicho animal es un mamífero. En una realización, dicho mamífero es un ser humano.

En realizaciones más específicas, dicho cáncer es un tumor maligno hematológico o un cáncer de los tejidos que forman la sangre. En realizaciones más particulares, dicho cáncer es una leucemia o un linfoma. Incluso en una realización más particular, dicho cáncer es leucemia. En realizaciones más particulares, dicho cáncer se selecciona del grupo de: leucemia aguda, leucemia crónica (mieloide o linfoide), mieloma múltiple y síndrome mielodisplásico. Incluso en otra realización particular, dicho cáncer es linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin. En otra realización particular, dicho cáncer es cáncer de próstata.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de purina de fórmula III o IV, cualquiera de sus subgrupos o formas estereoisoméricas, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para uso en la prevención o el tratamiento del cáncer en un animal, un mamífero o un ser humano. En una realización, dicha composición farmacéutica comprende además uno o más fármacos biológicamente activos seleccionados del grupo que consiste en fármacos inmunosupresores y/o inmunomoduladores, y/o antineoplásicos, y/o antiviricos.

En una realización particular, la presente invención se refiere también a derivados de tiazolo(5,4-d)pirimidina, oxazolo(5,4-d)pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina y purina de fórmula I, II, III o IV para uso de acuerdo con la invención, seleccionados del grupo que consiste en:

- 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-fluorobencil)-7-(piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-fluorofenetil)-7-(piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-fluorofenil)-7-(2-metoxietoxi)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 7-etoxi-2-(4-fluorofenil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

- 7-etoxi-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-fluorofenil)-N-7-(3-metoxipropil)tiazolo[5,4-d]pirimidina-5,7-diamina
- 2-(4-fluorofenil)-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-fluorobencil)-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 5 • 2-(4-fluorofenil)-7-(4-m-tolilpiperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-fluorofenil)-7-(4-(tiazol-2-il)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-fluorofenil)-7-(4-pentilpiperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-1-morfolinoetanona
- 7-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 10 • bencil-4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxilato
- 2-(4-fluorofenil)-7-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida
- 15 • 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(2-(4-fluorofenil)-5-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(2-(4-fluorofenoxi)etil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 20 • 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(2,4-diclorofenoxi)etanona
- 25 • 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenoxi)propan-1-ona
- 1-(4-(5-amino-2-(1-(4-fluorofenil)etil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 4-(5-amino-2-(1-(4-fluorofenil)etil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida
- 5-amino-2-ciclopropil-7-metoxitiazolo[5,4-d]pirimidina
- 30 • 5-amino-2-ciclopropil-7-N-piperazino-tiazolo[5, 4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(3,4-diclorofenil)-7-(N-piperazino)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(1-fenilciclopropil)-7-(N-piperazino)tiazolo[5, 4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-7-(N-piperazino)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-N-piperazino-2-metiltio-tiazolo[5, 4-d]pirimidina

- 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-metiltio-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5 • 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(2-feniletiletil)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-ciclopropil-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-ciclohexiltiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(piridina-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(N-oxopiridina-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 10 • 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(4-clorofenilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(4-clorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(3-metoxifenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(1-(4-clorofenil)etil)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(4-fluorofenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 15 • 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-[2-(4-bromofenoxi)acetil]-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-(2-fenoxiacetil)-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(4-clorofenil)acetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 20 • 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-m-tolilcarbamoilpiperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-fenoxiacetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-[4-(4-clorobenzoil)piperazin-1-il]-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-[4-(3-fenilpropionil)piperazin-1-il]-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-[4-fenilmetanosulfonilpiperazin-1-il]-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 25 • 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxi)acetil]homopiperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[(metilfenilcarbamoil)-metil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-tiazol-2-il-piperazina-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-(fenetilcarbamoil-metil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-((3-(R)-terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 30 • 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(3-(R)-[2-(4-clorofenoxi)-acetilamino]pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(3-(R)-(4-clorobenzoilamino)-pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-benciloxicarbonilpiperidin-3-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-tert-butoxicarbonilpirrolidin-3-(S)-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-(4-clorofenoxiacetil)pirrolidin-3-(S)-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-benzoilpiperidina-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-(2-fenoxietil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[1-(4-fluorofenil)propil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxi)acetil]piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[ciclopentil-(4-fluorofenil)metil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxi)acetil]piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5 • 5-amino-7-piperazin-1-il-2-(2-tiofen-2-il-etil)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletil)-7-(4-[2-(4-cloro-fenoxi)acetil]piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletil)-7-(4-[2-(4-cloro-fenil)acetil]piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletil)-7-(4-(4-cloro-benzoil)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletil)-7-(4-m-tolilcarbamoilpiperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 10 • 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(2-(4-fluorofenil)oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona
- 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(2-(4-fluorofenil)-5-metil-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(2-(4-fluorobencil)oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona
- 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(2-(4-fluorobencil)-5-metiloxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona
- 15 • 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina
- N-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina-5,7-diamina
- 5-amino-2-ciclopropil-7-N-piperazino-oxazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-metoximetil-7-N-piperazino-oxazolo[5,4-d]pirimidina
- 20 • 5-amino-2-ciclohexil-7-N-piperazino-oxazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-pentil-7-N-piperazino-oxazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(2-feniletil)-7-N-piperazino-oxazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-ciclopropil-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-oxazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-metoximetiloxazolo[5,4-d]pirimidina
- 25 • 5-amino-2-ciclohexil-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]oxazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-pentiloxazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(2-feniletil)-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]oxazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-isobutilpiperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-acetilpiperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina
- 30 • 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-[4-(2-metoxietil)-piperazin-1-il]-oxazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]-piperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(4-clorofenil)acetil]-piperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[4-clorobenzoil]piperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-m-tolilcarbamoilpiperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina

- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-(2-fenoxietil)piperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[(metilfenil-carbamoil)metil]piperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-fenil-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(2-furil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5 • 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 1-(4-(5-amino-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(furan-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(furan-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona
- 10 • 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(2,4-diclorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazina-1-carboxamida
- 15 • 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-bromofenil)piperazina-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(2-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida
- 5-amino-7-(N-piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 20 • 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-3-(4-bromofenil)propan-1-one
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-hidroxifenoxi)etanona
- 4-(2-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-oxoetoxi)benzoato de metilo
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)etanona
- 25 • 2-(4-acetilfenoxi)-1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)etanona
- 4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazina-1-carboxamida
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona
- 30 • 4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazina-1-carboxamida
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona

- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropan-1-ona
- 2-(3-metoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(3,4-dimetoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-metilfenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 5 • 1-(4-(5-amino-2-(3-metoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(3-metoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(3-metoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(3,4-dimetoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(3,4-dimetoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 10 • 1-(4-(5-amino-2-(4-metilfenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-metilfenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-metilfenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 15 • 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-4-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-clorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 1-(4-(5-amino-2-(4-clorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)etanona
- 20 • 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-trifluorometoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropan-1-ona
- 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona
- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-clorofenil)piperazina-1-carboxamida
- 25 • 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-metoxibencil)piperazina-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazina-1-carboxamida
- 1-(4-(5-amino-2-(4-clorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(piridin-4-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- (4-(5-amino-2-(piridin-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 30 • 2-(4-fluorofenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 2-(3-(4-fluorofenil)propil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-(4-fluorofenil)butil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-bromofenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

- 2-pentil-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 7-(piperazin-1-il)-2-p-toliltiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 1-(4-(5-amino-2-(3-(4-fluorofenil)propil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(3-(4-fluorofenil)propil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 5 • 1-(4-(5-amino-2-(4-(4-fluorofenil)butil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-(4-fluorofenil)butil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-p-toliltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-p-toliltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-pentiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 10 • 1-(4-(5-amino-2-pentiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-bromofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-bromofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 15 • 1-(4-(2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 1-(4-(2-butil-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
- 20 • 2-butil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
- 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(6-(4-fluorofenil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- (4-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 2-amino-4-N-bencilamino-6-(4-fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidina
- 2-amino-4-N-piperazinil-6-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina
- 25 • (4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida
- 4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-clorofenil)piperazina-1-carboxamida
- 1-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-fenoxietanona
- 2-amino-4-N-homopiperazinil-6-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina
- 30 • 1-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)(4-clorofenil)metanona
- 2-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-N-metil-N-fenilacetamida
- 4-(4-(2-fenoxietil)piperazin-1-il)-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-2-amina
- 1-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butilo

- (R)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-amina
- (R)-N-(1-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)-2-(4-clorofenoxi)acetamida (R)-N-(1-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)-4-clorobenzamida
- 2-amino-4-N-piperazinil-6-(4-fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidina
- 5 • 1-(4-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-fenilpropan-1-ona
- 4-(4-(bencilsulfonil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-amina
- (4-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)(ciclohexil)metanona
- 4-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)(piridin-3-il)metanona
- 4-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-diisopropilpiperazina-1-carboxamida
- 10 • (1-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)(fenil)metanona
- 2-amino-4-N-piperazino-tieno[2,3-d]pirimidina
- 1-(4-(2-aminotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(6-(4-fluorofenil)-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 4-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxilato de etilo
- 15 • 2-(4-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)acetato de etilo
- 4-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxamida
- 4-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)-N-(2-metoxietil)tieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxamida
- ácido 4-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxílico
- 20 • 2-(4-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)acetamida
- 4-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida
- 4-(6-(4-fluorofenil)-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida
- 6-(4-fluorofenil)-4-(4-(m-tolilcarbamoil)piperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxilato de etilo
- 6-(4-fluorofenil)-4-(4-(m-tolilcarbamoil)piperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxamida
- 25 • 4-etoxi-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-amina
- 6-(4-fluorofenil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-amina
- N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-fluorofenil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
- 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxilato de etilo
- 1-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 30 • 1-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropan-1-ona
- 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 35 • 1-(4-(2-amino-8-(3,4-dimetoxifenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

- 1-(4-(2-amino-8-(4-bromofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-8-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-8-(3-clorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-8-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 5 • 1-(4-(2-amino-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-8-p-tolil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-8-propil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-8-ciclopropil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-8-tert-butil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 10 • 1-(4-(2-amino-8-metil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-fenoxietanona
- 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)(3-metoxifenil)metanona
- 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(tiofen-2-il)etanona
- (4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)(4-clorofenil)metanona
- 15 • 6-(4-(bencilsulfonil)piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-2-amina
- (4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)(naftalen-1-il)metanona
- 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)etanona
- 8-(4-fluorofenil)-6-(4-(tiazol-2-il)piperazin-1-il)-9H-purin-2-amina
- 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona
- 20 • 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-1-morfolinoetanona
- 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-(piridin-3-il)acetamida
- 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-metil-N-fenilacetamida
- 6-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-2-amina
- 8-(4-fluorofenil)-6-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-9H-purin-2-amina
- 25 • 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-(piridin-2-il)acetamida
- 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
- 6-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-2-amina
- 8-(4-fluorofenil)-6-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)-9H-purin-2-amina
- 6-(1,4-diazepan-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-2-amina
- 30 • 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)-N-m-tolil-1,4-diazepano-1-carboxamida
- 1-(4-(2-amino-8-tioxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-8-(metiltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-8-(propiltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

- 1-(4-(2-amino-8-(benciltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-8-(fenetiltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-9-metil-8-(metiltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-8-(ciclopentiltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 5 • 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9-metil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-9-bencil-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 2-amino-6-(piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purina
- 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-3-fenilpropan-1-ona
- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carboxamida
- 10 • 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-fenilpiperazina-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-ciclohexilpiperazina-1-carboxamida
- 5-amino-7-[4-(N-4-fluorofenilcarboxamida)piperazin-1-il]-2-(piridina-3-il)tiazolo[5, 4-d]pirimidina
- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-hexilpiperazina-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida
- 15 • 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-metil-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxilato de p-tolilo.

En otra realización particular, la invención se refiere a derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina y purina de fórmula I, II, III o IV, así como también a composiciones farmacéuticas para uso en la prevención o el tratamiento de cáncer en un animal, mamífero o ser humano, en donde dichas composiciones farmacéuticas comprenden dichos derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina y purina como principio activo, representados por la fórmula estructural I, II, III o IV anteriormente mencionada y en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las últimas incluyen sal de adición no tóxica terapéuticamente activa en donde los compuestos representados por la fórmula estructural I, II, III o IV son capaces de formarse con un agente formador de sales. Dichas sales de adición de ácido pueden convenientemente obtenerse tratando los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina y purina de uso en la invención con un ácido o base formador de sal apropiado. Por ejemplo, los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina y purina que tienen propiedades básica pueden convertirse a la forma de sal de adición de ácido no tóxica terapéuticamente activa correspondiente tratando la base libre con una cantidad adecuada de un ácido apropiado siguiendo procedimientos convencionales. Los ejemplos de dichos ácidos formadores de sales apropiados incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos que resultan en la formación de sales tales como, aunque sin limitarse a ello, hidrhaluros (p., ej., hidrocloreuro e hidrobromuro), sulfato, nitrato, fosfato, difosfato, carbonato, bicarbonato y similares; y ácidos monocarboxílicos o dicarboxílicos orgánicos que resultan en la formación de sales tales como, por ejemplo, acetato, propanoato, hidroxiacetato, 2-hidroxipropanoato, 2-oxopropanoato, lactato, piruvato, oxalato, malonato, succinato, maleato, fumarato, malato, tartrato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzoato, 2-hidroxibenzoato, 4-amino-2-hidroxibenzoato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, salicilato, p-aminosalicilato, palmoato, bitartrato, alcanforsulfonato, edetato, 1,2-etanodisulfonato, fumarato, glucoheptonato, gluconato, glutamato, hexilresorcinato, hidroxinaftoato, hidroxietanosulfonato, mandelato, metilsulfato, pantotenato, estearato, además de sales derivadas de ácidos etanodioico, propanodioico, butanodioico, (Z)-2-butenodioico, (E)-2-butenodioico, 2-hidroxibutanodioico, 2,3-dihidroxibutano-dioico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico y ciclohexanosulfámico y similares. Los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina y purina de uso en la presente invención, incluidos los representados por la fórmula estructural I, II, III o IV, que tienen propiedades ácidas, se pueden convertir en un modo similar a la correspondiente forma de sal de adición de base no tóxica terapéuticamente activa. Los ejemplos de bases formadoras de sal apropiadas incluyen, por ejemplo, bases inorgánicas como hidróxidos metálicos tales como, aunque sin limitarse a ello, aquellos de metales alcalinos y alcalinotérreos como calcio, litio, magnesio, potasio y sodio, o zinc, que resultan en la correspondiente sal de metal; bases orgánicas tales como, aunque sin limitarse a ello, amoniaco, alquilaminas, benzatina, hidrabamina, arginina, lisina, N,N¹-dibenciletilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etileno-diamina, N-metilglucamina, procaína y similares.

Las condiciones de reacción para tratar los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina o purina de uso en la presente invención, incluidos los representados por la fórmula estructural I, II, III o IV, con una sal o base formadora de sal apropiada son similares a aquellas condiciones estándar que implican el mismo ácido o base pero distintos compuestos orgánicos con propiedades ácidas o básicas, respectivamente.

5 Preferiblemente, en vista de su uso en una composición farmacéutica o en la elaboración de un medicamento para tratar enfermedades específicas, la sal farmacéuticamente aceptable estará diseñada, es decir, el ácido o la base formadora de sal se seleccionará como para impartir mayor solubilidad acuosa, menor toxicidad, mayor estabilidad y/o velocidad más lenta al derivado de tiazolo(5,4-d)pirimidina u oxazolo(5,4-d)pirimidina de uso en la presente invención.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina y purina de fórmula I, II, III y IV, para uso en el tratamiento o la prevención de cáncer en un animal, más específicamente un mamífero tal como un ser humano. En realizaciones más específicas, dicho cáncer es un tumor maligno hematológico o un cáncer de los tejidos que forman la sangre. En realizaciones más particulares, dicho cáncer es una leucemia o un linfoma. Incluso en una realización más particular, dicho cáncer es leucemia. En realizaciones más particulares, dicho cáncer se selecciona del grupo de: leucemia aguda, leucemia crónica (mieloide o linfoide), mieloma múltiple y síndrome mielodisplásico. Incluso en otra realización particular, dicho cáncer es linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin. En otra realización particular, dicho cáncer es cáncer de próstata.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a la composición farmacéutica de uso en la invención para uso en el tratamiento o la prevención de cáncer en un animal, más específicamente un mamífero tal como un ser humano. En realizaciones más específicas, dicho cáncer es un tumor maligno hematológico o un cáncer de los tejidos que forman la sangre. En realizaciones más particulares, dicho cáncer es una leucemia o un linfoma. Incluso en una realización más particular, dicho cáncer es leucemia. En realizaciones más particulares, dicho cáncer se selecciona del grupo de: leucemia aguda, leucemia crónica (mieloide o linfoide), mieloma múltiple y síndrome mielodisplásico. Incluso en otra realización particular, dicho cáncer es linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin. En otra realización particular, dicho cáncer es cáncer de próstata.

30 Los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina y purina de la fórmula estructural I, II, III o IV, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, se pueden usar como ingredientes biológicamente activos, es decir, principio activo, especialmente como una medicina o agente diagnóstico o para la elaboración de un medicamento o kit diagnóstico. Dicho medicamento es útil para la prevención o el tratamiento de cáncer en un animal, preferiblemente un mamífero, y más preferiblemente un ser humano. En realizaciones más específicas, dicho cáncer es un tumor maligno hematológico o un cáncer de los tejidos que forman la sangre. En realizaciones más particulares, dicho cáncer es una leucemia o un linfoma. Incluso en una realización más particular, dicho cáncer es leucemia. En realizaciones más particulares, dicho cáncer se selecciona del grupo de: leucemia aguda, leucemia crónica (mieloide o linfoide), mieloma múltiple y síndrome mielodisplásico. Incluso en otra realización particular, dicho cáncer es linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin. En otra realización particular, dicho cáncer es cáncer de próstata.

40 Las condiciones patológicas y trastornos a los que hace referencia dicho uso, y los correspondientes métodos de prevención o tratamiento, se detallan a continuación. Cualquiera de los usos mencionados con respecto a la presente invención se puede restringir a un uso no médico (p. ej., en una composición cosmética), un uso no terapéutico, un uso no diagnóstico, un uso no humano (p. ej., en una composición veterinaria), o un uso exclusivamente *in vitro*, o un uso con células remotas de un animal.

45 La invención también se refiere a los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina y purina de la fórmula estructural I, II, III o IV, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, para uso en la inhibición de la proliferación de otros tipos de cáncer que el cáncer de los tejidos que forman la sangre, particularmente la inhibición de miembros de tumores sólidos, incluidos aunque sin limitarse a ello, cáncer de próstata, pulmón, mama, recto, colon, ganglios linfáticos, vejiga, riñón, páncreas, hígado, ovario, útero, cerebro, piel, sarcoma, meningioma, glioblastoma, multiforme, piel, estómago, músculo, incluidas todas las clases de neuroblastoma, carcinoma gástrico, carcinoma de células renales, neuroblastoma, carcinoma gástrico, carcinoma de células renales y cáncer uterino.

50 En otra realización, la presente invención da a conocer combinaciones, preferiblemente combinaciones sinérgicas, de uno o más derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina y/o purina de uso en la presente invención con uno o más fármacos biológicamente activos preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en fármacos antineoplásicos. En otra realización, dichos uno o más fármacos biológicamente activos se seleccionan del grupo que consiste en fármacos antivíricos y/o inmunosupresores y/o inmunomoduladores y/o antineoplásicos. Los agentes antivíricos adecuados para inclusión en las composiciones antivíricas o preparaciones combinadas de uso en la presente invención incluyen, por ejemplo, inhibidores de replicación de VIH, replicación enterovírica (tal como replicación de Rhinovirus, Poliovirus o Cocksackievirus), replicación del virus del Dengue o replicación del VHC, tales como interferón-alfa (o bien pegilado o no), ribavirina y otros inhibidores selectivos de la replicación de VHC, tal como un compuesto que yace dentro de la descripción EP1162196, WO 03/010141, WO

03/007945 y WO 03/010140, un compuesto que yace dentro de la descripción WO 00/204425, y otras patentes o solicitudes de patentes dentro de sus familiares de patentes o todas las presentaciones precedentes.

Como es convencional en la técnica, la evaluación de un efecto sinérgico en una combinación de fármacos puede realizarse analizando la cuantificación de las interacciones entre fármacos individuales, usando el principio de efecto mediano descrito por Chou et al. en Adv. Enzyme Reg. (1984) 22:27. En síntesis, este principio establece que las interacciones (sinergia, capacidad de adición, antagonismo) entre dos fármacos pueden cuantificarse usando el índice de combinación (en lo sucesivo denominado CI) definido por la siguiente ecuación: en donde ED_x es la dosis del primero o respectivamente del segundo fármaco utilizado solo (1a, 2a), o combinado con el segundo o respectivamente el primer fármaco (1c, 2c), que se necesita para producir un efecto determinado. Dichos primero y segundo fármacos tienen efectos sinérgicos, aditivos o antagonistas dependiendo de $CI < 1$, $CI = 1$ o $CI > 1$, respectivamente. Como se explicará en más detalle a continuación, este principio puede aplicarse a una serie de efectos deseables tales como, aunque sin limitarse a ello, una actividad contra la proliferación de células tumorales, una actividad contra infección vírica o replicación vírica, una actividad contra rechazo de trasplantes, una actividad contra inmunosupresión o inmunomodulación. Por ejemplo, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica o preparación combinada que tiene efectos sinérgicos contra el cáncer y contiene: (a) uno o más fármacos antineoplásicos, y (b) por lo menos un derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina y/o purina de fórmula estructural I, II, III o IV y (c) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos o vehículos farmacéuticamente aceptables, para uso simultáneo, separado o secuencial en el uso en el tratamiento o la prevención del cáncer.

Los fármacos inmunosupresores para inclusión en las composiciones sinérgicas o preparaciones combinadas de uso en la presente invención pertenecen a una clase terapéutica conocida. Preferiblemente se seleccionan del grupo que consiste en ciclosporina A, xantinas sustituidas (p. ej., metilxantinas tales como pentoxifilina), daltroban, sirolimus, tacrolimus, rapamicina (y sus derivados tal como se define a continuación), leflunomida (o su metabolito activo principal A771726, o sus análogos llamados malononitrilamidas), ácido micofenólico y sus sales (incluida la sal de sodio comercializada con la marca Mofetil®), adrenocortical esteroides, azatioprina, brequinar, gusperimus, 6-mercaptopurina, mizoribina, cloroquina, hidroxi-cloroquina y anticuerpos monoclonales con propiedades inmunosupresoras (p. ej., etanercept, infliximab o kineret). Los esteroides adrenocorticales principalmente incluyen glucocorticoides tales como, aunque sin limitarse a ello, ciprocinonida, desoxicorticosterona, fludrocortisona, flumoxonida, hidroclortisona, naflocort, procinonida, timobesona, tipredane, dexametasona, metilprednisolona, metotrexato, prednisona, prednisolona, triamcinolona y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los derivados de rapamicina a los que se hace referencia en este documento incluyen derivados O-alkilados, particularmente 9-deoxorapamicinas, 26-dihidrorapamicinas, rapamicinas 40-O-sustituidas y rapamicinas 28,40-O,0-disustituidas (como se describe en la patente estadounidense núm. 5.665.772) tal como 40-O-(2-hidroxi) etil rapamicina - también conocida como SDZ-RAD -, rapamicina pegilada (como se describe en la patente estadounidense núm. 5.780.462), éteres de 7-desmetilrapamicina (como se describe en la patente de Estados Unidos núm. 6.440.991) y glicolésteres de polietileno de SDZ-RAD (como se describe en la patente de Estados Unidos núm. 6.331.547).

Los fármacos inmunomoduladores adecuados para inclusión en las composiciones farmacéuticas inmunomoduladoras sinérgicas o preparaciones combinadas para uso en la presente invención preferiblemente se seleccionan del grupo que consiste en acemannan, amiprilose, bucillamina, dimepranol, ditiocarb sódico, imiquimod, Inosine Pranobex, interferón- β , interferón- γ , lentinan, levamisol, lisofilina, pidotimod, romurtide, platonin, procladazol, propagermanio, timomodulina, timopentin y ubenimex.

La actividad sinérgica de las composiciones farmacéuticas o preparaciones combinadas de uso en la presente invención contra inmunosupresión o inmunomodulación se pueden determinar fácilmente mediante una o más pruebas de activación de linfocitos. Por lo general, la activación se mide mediante la proliferación de los linfocitos. La inhibición de la proliferación significa por lo tanto la inmunosupresión bajo las condiciones experimentales aplicadas. Existen diferentes estímulos para la activación de linfocitos, en particular: a) co-cultivo de linfocitos de diferentes especies (reacción de linfocitos mixtos, en adelante denominada MLR) en un ensayo llamado cultivo mixto de linfocitos: los linfocitos que expresan distintos antígenos menores y mayores del tipo HLA-DR (= aloantígenos) se activan entre sí en un modo no específico; b) un ensayo de CD3 en donde hay una activación de los linfocitos T mediante un anticuerpo añadido de manera exógena (OKT3). Este anticuerpo reacciona contra una molécula de CD3 ubicada en la membrana del linfocito que tiene una función coestimuladora. La interacción entre OKT3 y CD3 resulta en la activación de las células T que procede mediante el sistema de Ca^{2+} /calmodulina/calcineurina y puede inhibirse mediante ciclosporina A (en adelante denominada CyA); y c) un ensayo de CD28 en donde la activación específica de los linfocitos T procede mediante el anticuerpo añadido en forma exógena contra una molécula de CD28 que también está ubicada en la membrana de los linfocitos y suministra señales co-estimuladoras. Esta activación es independiente del Ca^{2+} y por lo tanto no puede inhibirse por CyA. La determinación de la actividad inmunosupresora o inmunomoduladora de los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina o purina de uso en la presente invención, así como también las combinaciones sinérgicas que los comprenden, preferiblemente se basa en la determinación de uno o más, preferiblemente por lo menos tres ensayos *in vitro* de activación de linfocitos, más preferiblemente incluido por lo menos uno entre el ensayo de MLR, ensayo de CD3 y ensayo de CD28 anteriormente mencionados. Preferiblemente, los ensayos de activación de linfocitos *in vitro* incluyen por lo menos dos ensayos para diferentes grupos de diferenciación, preferiblemente pertenecientes al mismo tipo general de dichos grupos y más preferiblemente pertenecientes a las proteínas de

membrana de tipo I. Opcionalmente, la determinación de la actividad inmunosupresora o inmunomoduladora puede efectuarse en base a otros ensayos *in vitro* de activación de linfocitos, por ejemplo realizando un ensayo de TNF- α o un ensayo de IL-1 o un ensayo de IL-6 o un ensayo de IL-10 o un ensayo de IL-12 o un ensayo de un grupo de diferenciación perteneciente a otro tipo general de dichos grupos y más preferiblemente perteneciente a las proteínas transmembrana de tipo II tales como, aunque sin limitarse a ello, CD69, CD71 o CD134.

El efecto sinérgico se puede evaluar por el método de análisis del efecto mediano antes mencionado. Dichos ensayos pueden implicar, por ejemplo de acuerdo con la práctica estándar en la técnica, el uso de equipos tales como citómetros de flujo, capaces de separar y clasificar un número de subcategorías celulares al final del análisis, antes de que estos lotes purificados puedan analizarse más.

La actividad sinérgica de las composiciones farmacéuticas o preparaciones combinadas de uso en la presente invención en la prevención o el tratamiento de rechazo de trasplantes puede determinarse fácilmente mediante una o más pruebas de activación de leucocitos realizadas en un ensayo de sangre completa (en adelante denominado WBA) descrito, por ejemplo, por Lin et al. en Transplantation (1997) 63:1734-1738. El WBA que se usa en este documento es un ensayo de linfoproliferación realizado *in vitro* usando linfocitos presentes en la sangre completa, tomada de animales a los que se les administró previamente un derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina o purina de uso en la presente invención, y opcionalmente otro fármaco inmunosupresor *in vivo*. En consecuencia, este ensayo refleja el efecto *in vivo* de las sustancias estudiadas por un ensayo de lectura *in vitro*. El efecto sinérgico puede evaluarse por el método de análisis del efecto mediano descrito anteriormente en el presente documento. Están también disponibles varios modelos de trasplante en animales *in vivo*, que tienen una fuerte influencia de distintas inmunogenicidades, dependiendo de la especie del donante y el receptor que se utilice y de la naturaleza del órgano trasplantado. El tiempo de supervivencia de los órganos trasplantados puede por lo tanto utilizarse para medir la supresión de la respuesta inmune.

La composición farmacéutica o preparación combinada con actividad sinérgica contra el cáncer y/o una infección vírica y/o inmunosupresión o inmunomodulación de uso en la presente invención puede contener el derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina y/o purina de las fórmulas estructurales I, II, III o IV en un amplio intervalo de contenido, dependiendo del uso contemplado y del efecto esperado de la preparación.

Típicamente, el contenido del derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina y/o purina en la preparación combinada está dentro del intervalo de 0,1 a 99,9% en peso, preferiblemente entre 1 y 99% en peso, más preferiblemente entre aproximadamente 5 y 95% en peso.

Los trastornos autoinmunes que se pueden prevenir o tratar con las composiciones farmacéuticas o preparaciones combinadas de uso en la presente invención incluyen:

- enfermedades autoinmunes sistémicas tales como, aunque sin limitarse a ello, lupus eritematoso, psoriasis, vasculitis, polimiositis, esclerodermia, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, artritis reumatoidea y síndrome de Sjogren; trastornos endocrinos autoinmunes tales como tiroiditis; y

- enfermedades autoinmunes específicas de los órganos tales como, aunque sin limitarse a ello, enfermedad de Addison, anemia hemolítica o perniciosa, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, púrpura trombocitopénica idiopática, diabetes mellitus insulín dependiente, diabetes juvenil, uveítis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, pénfigo, dermatitis atópica, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, neumonitis autoinmune, carditis autoinmune, miastenia grave, glomerulonefritis e infertilidad espontánea.

Los rechazos de trasplantes que se pueden prevenir o tratar con las composiciones farmacéuticas o preparaciones combinadas de uso de la presente invención incluyen rechazo de órganos o células trasplantados o injertados (tanto aloinjertos como xenoinjertos), tales como, aunque sin limitarse a ello, enfermedad de reacción injerto contra hospedante. El término "órgano", tal como se emplea en la presente memoria, significa todos los órganos o partes de órganos en mamíferos, en particular seres humanos, tales como, aunque sin limitarse a ello, riñón, pulmón, médula ósea, cabello, córnea, ojo (cámara), corazón, válvula cardíaca, hígado, páncreas, vaso sanguíneo, piel, músculo, hueso, intestino o estómago. El término "rechazo", tal como se emplea en la presente memoria, significa todas las reacciones del organismo del receptor o el órgano trasplantado que en última instancia conducen a la muerte de las células o los tejidos en el órgano trasplantado o que afectan adversamente la capacidad funcional y la viabilidad del órgano trasplantado o del receptor. En particular, esto significa reacciones de rechazo agudas y crónicas. También se incluyen en la presente invención la prevención o el tratamiento del rechazo de trasplantes de células y xenotrasplantes. 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 agudo severo y agudo temprano llamados rechazo hiperagudo y rechazo vascular, respectivamente. Los fármacos inmunosupresores convencionales como la ciclosporina A son ineficaces en xenotrasplantes. La capacidad de los compuestos de uso en la presente invención de suprimir la producción de xeno-anticuerpos independientes de T, así como también la activación de macrófagos, se puede evaluar en la capacidad de prevenir el rechazo de xenoinjertos en ratones atímicos deficientes de T que reciben injertos de corazón de hámster xenogénicos.

La expresión "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable", tal como se emplea en relación con las composiciones farmacéuticas y preparaciones combinadas, significa cualquier material o sustancia con el que actúa el principio activo, es decir, el derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina y purina de la fórmula estructural I, II, III o IV, y opcionalmente un fármaco antineoplásico y/o un agente antivírico y/o un inmunosupresor o inmunomodulador que se puede formular con el fin de facilitar su aplicación o diseminación al locus que se ha de tratar, por ejemplo, disolviendo, dispersando o difundiendo dicha composición, y/o para facilitar su almacenamiento, transporte o manipuleo sin obstaculizar su efectividad. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser un sólido o un líquido o un gas que ha sido comprimido para formar un líquido, es decir, las composiciones de uso en la presente invención pueden utilizarse adecuadamente como concentrados, emulsiones, disoluciones, granulados, pulverizaciones, aerosoles, píldoras o polvos. Los vehículos farmacéuticos adecuados en dichas composiciones farmacéuticas y su formulación se conocen en la técnica. No hay restricciones particulares dentro de la presente invención, aunque debido a la solubilidad acuosa usualmente baja o muy baja de los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina y purina de la presente invención, se debe prestar especial atención a la selección de combinaciones de vehículos adecuados que pueden ayudar a formularlos correctamente en vista del perfil de liberación en tiempo esperado. Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen aditivos tales como agentes humectantes, agentes dispersantes, pegatinas, adhesivos, emulsionantes o agentes activos superficiales, agentes espesantes, agentes formadores de complejo, agentes gelificantes, disolventes, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos (por ejemplo fenol, ácido sórbico, clorobutanol), agentes isotónicos (tales como azúcares o cloruro de sodio) y similares, siempre que los mismos sean coherentes con la práctica farmacéutica, es decir, vehículos y aditivos que no generen un daño permanente a los mamíferos.

Las composiciones farmacéuticas de uso en la presente invención se pueden preparar en cualquier modo conocido, por ejemplo, mezclando en forma homogénea, disolviendo, liofilizando, recubriendo y/o moliendo los ingredientes activos, en un procedimiento de una sola etapa o de múltiples etapas, con el vehículo seleccionado y, si corresponde, los otros aditivos tales como agentes activos superficiales, pueden también prepararse por micronización, por ejemplo en vista de obtenerlos en la forma de microesferas que usualmente tienen un diámetro de aproximadamente 1 a 10 µm, a saber, la fabricación de microcápsulas para liberación sostenida o controlada del ingrediente(s) biológicamente activo.

Los agentes activos superficiales adecuados que se han de utilizar en las composiciones farmacéuticas de uso en la presente invención son tensioactivos no iónicos, catiónicos y/o aniónicos que tienen buenas propiedades emulsionantes, dispersantes y/o humectantes. Los tensioactivos aniónicos adecuados incluyen jabones solubles en agua y agentes activos superficiales sintéticos solubles en agua. Los jabones adecuados son sales alcalinas o alcalinotérricas, sales de amonio no sustituido o sustituido, sales de ácidos grasos superiores (C₁₀-C₂₂), p. ej., sales de sodio o potasio de ácido oleico o esteárico, o de mezclas de ácido graso natural obtenibles de aceite de coco o aceite de cebo. Los tensioactivos sintéticos incluyen sales de sodio o calcio de ácidos poliacrílicos; sulfonatos y sulfatos grasos; derivados de bencimidazol sulfonados y alquilarilsulfonatos. Los sulfonatos o sulfatos grasos usualmente tienen la forma de sales alcalinas o alcalinotérricas, sales de amonio no sustituido o sales de amonio sustituido con un radical alquilo o acilo que tiene entre 8 y 22 átomos de carbono, p. ej., sal de sodio o calcio de ácido lignosulfónico o dodecilsulfónico o una mezcla de sulfatos de alcohol graso obtenida de ácidos grasos naturales, sales alcalinas o alcalinotérricas de ésteres de ácido sulfúrico o ácido sulfónico (tales como laurilsulfato sódico) y ácidos sulfónicos de aductos de óxido de alcohol/etileno graso. Los derivados de bencimidazol sulfonados adecuados preferiblemente contienen 8 a 22 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilarilsulfonatos son las sales de sodio, calcio o alanolamina de ácido dodecylbenceno sulfónico o ácido dibutil-naftalenosulfónico o un producto de condensación de ácido naftalenosulfónico/formaldehído. También son adecuados los correspondientes fosfatos, p. ej., éster de sal de ácido fosfórico y un aducto de p-nonilfenol con óxido de etileno y/o propileno, o fosfolípidos. Los fosfolípidos adecuados para este propósito son los fosfolípidos naturales (que se originan de células animales o vegetales) o fosfolípidos sintéticos del tipo cefalina o lecitina tales como, p. ej., fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerina, lisolecitina, cardiolipin, dioctanil-fosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina y sus mezclas.

Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen derivados polietoxilados y polipropoxilados de alquilfenoles, alcoholes grasos, ácidos grasos, aminas o amidas alifáticas que contienen por lo menos 12 átomos de carbono en la molécula, alquilarenosulfonatos y dialquilsulfosuccinatos, tales como derivados de poliglicoléter de alcoholes alifáticos y cicloalifáticos, ácidos saturados e insaturados y alquilfenoles, en donde dichos derivados preferiblemente contienen 3 a 10 grupos de glicoléter y 8 a 20 átomos de carbono en el resto hidrocarbonado (alifático) y 6 a 18 átomos de carbono en el resto alquilo del alquilfenol. Otros tensioactivos no iónicos adecuados son aductos solubles en agua de óxido de polietileno con polipropilenglicol, etilenodiamino-polipropileno que contienen 1 a 10 átomos de carbono en la cadena de alquilo, en donde los aductos contienen 20 a 250 grupos etilenglicol éter y /o 10 a 100 grupos propilenglicol éter. Dichos compuestos usualmente contienen entre 1 y 5 unidades de etilenglicol por unidad de propilenglicol. Los ejemplos representativos de tensioactivos no iónicos son nonilfenol-polietoxietanol, éteres de aceite de ricino poliglicólicos, aductos de óxido de polipropileno/polietileno, tributilfenoxipolietoxietanol, polietilenglicol y octilfenoxipolietoxietanol. Los ésteres de ácido graso de polietileno sorbitán (como polioxietileno sorbitán trioleato, sorbitán, sacarosa y pentaeritritol) son también tensioactivos no iónicos adecuados.

Los tensioactivos catiónicos adecuados incluyen sales de amonio cuaternario, preferiblemente haluros, que tienen cuatro radicales hidrocarbonados opcionalmente sustituidos con halo, fenilo, fenilo sustituido o hidroxilo; por ejemplo sales de amonio cuaternario que contienen como N-sustituyente por lo menos un radical alquilo C₈-C₂₂ (p. ej., cetilo,

laurilo, palmitilo, miristilo, olefílo y similares) y, como otros sustituyentes, radicales alquilo inferior no sustituido o halogenado, bencilo y/o hidroxi-alquilo C₁₋₄. Una descripción más detallada de los agentes activos superficiales adecuados para este propósito se pueden hallar, por ejemplo, en " McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual " (MC Publishing Corp., Ridgewood, Nueva Jersey, 1981), " Tensid-Taschenbuch ", 2a ed. (Hanser Verlag, Viena, 1981) y " Encyclopaedia of Surfactants " (Chemical Publishing Co., Nueva York, 1981). Los agentes formadores de estructura, espesantes, o formadores de gel se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas y en preparaciones combinadas de uso en la invención. Dichos agentes adecuados son en particular ácido silícico altamente dispersado, tal como el producto comercializado con la marca Aerosil; bentonitas; sales de tetraalquilamonio de montmorillonitas (p. ej., productos comercialmente disponibles con la marca Bentone), en donde cada uno de los grupos alquilo puede contener entre 1 y 20 átomos de carbono; alcohol cetosteárilico y productos de aceite de ricino modificados (p. ej., el producto comercializado con la marca Antisettle).

Los agentes gelificantes que se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas y preparaciones combinadas de uso en la presente invención incluyen, aunque sin limitarse a ello, derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa, acetato de celulosa y similares; gomas naturales tales como goma arábiga, goma xantano, goma tragacanto, goma guar y similares; gelatina; dióxido de silicio; polímeros sintéticos tales como carbómeros y sus mezclas. La gelatina y las celulosas modificadas representan una clase preferida de agentes gelificantes.

Otros excipientes opcionales que se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas y preparaciones combinadas de uso en la presente invención incluyen aditivos tales como óxido de magnesio; tintes azo; pigmentos orgánicos e inorgánicos tales como dióxido de titanio; absorbentes de UV; estabilizantes; agentes que enmascaran el mal olor; mejoradores de viscosidad; antioxidantes tales como, por ejemplo, ascorbil palmitato, bisulfito sódico, metabisulfito sódico y similares, y mezclas de los mismos; conservantes tales como, por ejemplo, sorbato de potasio, benzoato de sodio, ácido sórbico, propil galato, alcohol bencilico, metil parabeno, propil parabeno y similares; agentes secuestrantes tales como ácido etileno-diamina tetraacético; agentes saporíferos tales como vainillina natural; tampones tales como ácido cítrico y ácido acético; extensores o agentes de carga tales como silicatos, tierra diatomácea, óxido de magnesio u óxido de aluminio; agentes de densificación tales como sales de magnesio; y sus mezclas. Se pueden incluir ingredientes adicionales con el fin de controlar la duración de la acción del ingrediente biológicamente activo en las composiciones y preparaciones combinadas de uso en la invención. Las composiciones de liberación controlada pueden por lo tanto lograrse seleccionando vehículos poliméricos apropiados tales como, por ejemplo, poliésteres, poliaminoácidos, polivinil-pirrolidona, copolímeros de acetato de etileno-vinilo, metilcelulosa, carboxi-metilcelulosa, sulfato de protamina y similares. La velocidad de liberación y la duración de la acción del fármaco pueden también controlarse incorporando el ingrediente activo a las partículas, p. ej., microcápsulas, de una sustancias polimérica tal como hidrogeles, ácido poliláctico, hidroximetilcelulosa, polimetilmetacrilato y los otros polímeros anteriormente descritos. Dichos métodos incluyen sistemas de administración de fármacos coloidales que incluyen, aunque sin limitarse a ello, liposomas, microesferas, microemulsiones, nanopartículas, nanocápsulas, etc. Dependiendo de la ruta de administración, la composición farmacéutica o preparación combinada de uso en la invención puede también requerir recubrimientos protectores.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para su preparación extemporánea. Los vehículos típicos para este propósito incluyen por lo tanto tampones acuosos biocompatibles, etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, agentes formadores de complejo tales como ciclodextrinas y similares, y mezclas de los mismos.

También se pueden emplear otros modos de administración de fármacos locales. Por ejemplo, el agente activo seleccionado se puede administrar por inyección intracavernosa o se puede administrar por vía tópica, en un ungüento, gel o similar, o transdérmica, incluida la vía transescrotal, usando un sistema de administración de fármacos transdérmico convencional. La inyección Intracavernosa se puede llevar a cabo mediante el uso de una jeringa o cualquier otro dispositivo adecuado. Un ejemplo de una jeringa hipodérmica útil en la presente invención se describe en la patente de Estados Unidos núm. 4.127.118, en donde la inyección se aplica en la cara dorsal del pene colocando la aguja al costado de cada vena dorsal e insertándola profundamente en el cuerpo.

Pues, en el caso de preparaciones combinadas que incluyen los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina y purina de uso en la presente invención y un fármaco antineoplásico y/o agente antivírico y/o un inmunosupresor o inmunomodulador, los ingredientes no necesariamente ofrecen un efecto terapéutico sinérgico directamente en simultáneo en el paciente que se ha de tratar, en donde dicha preparación combinada puede tener la forma de un kit o envase médico que contenga los dos ingredientes en forma separada pero adyacente. En este último contexto, cada ingrediente puede por lo tanto formularse en un modo adecuado para una ruta de administración diferente a aquella del otro ingrediente, p. ej., uno de ellos puede estar en la forma de una formulación oral o parenteral mientras que el otro puede estar en la forma de una ampolla para inyección intravenosa o un aerosol.

La cantidad eficaz de un derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina y/o purina de la fórmula estructural I, II, III o IV está usualmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a 20 mg, preferiblemente aproximadamente 0,1 mg a 5 mg, por día por kg de peso corporal para seres humanos. Dependiendo de la condición patológica que se ha de tratar y del estado del paciente, dicha cantidad eficaz puede dividirse en varias subunidades por día o puede administrarse en intervalos de más de un día. El paciente que se ha

de tratar puede ser cualquier animal de sangre caliente, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, que padece dicha patología.

Los compuestos preferidos de uso en la presente invención no son sedantes. En otros términos, una dosis de dichos compuestos causa solamente sedación transitoria o preferiblemente no causa sedación estadísticamente significativa en un ensayo de modelo animal de sedación (que usa el método descrito por Fitzgerald et al. en Toxicology (1988) 49:433-9). Preferiblemente, un compuesto provisto en este documento no produce sedación en dosis intravenosas de menos de 10 mg/kg por día o en dosis orales de menos de 30 mg/kg por día. Si se desea, los compuestos de la presente invención se pueden evaluar para toxicidad y/o efectos colaterales (un compuesto preferido produce efectos colaterales comparables al placebo cuando se administra una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto). La toxicidad y los efectos colaterales se pueden evaluar usando cualquier método estándar. En general, la expresión "no tóxico", tal como se emplea en la presente memoria, se ha de entender como cualquier sustancia que, al mantener los criterios establecidos, es susceptible a la aprobación de la Administración Federal de Fármacos de Estados Unidos para administración a mamíferos, preferiblemente seres humanos. La toxicidad puede también evaluarse usando ensayos que incluyen ensayos de mutación inversa bacteriana, tales como un ensayo Ames, además de ensayos convencionales de teratogenicidad y tumorigenicidad. Preferiblemente, la administración de los compuestos que se dan a conocer en esta memoria dentro de los intervalos de dosis terapéuticos descritos en la presente invención no resulta en la prolongación de intervalos QT cardiacos (p. ej., según lo determinado por electrocardiografía en cobayas, minicerdos o perros). Cuando se administran a diario, dichas dosis tampoco causan agrandamiento del hígado que resulta en un incremento de la relación de hígado a peso corporal de más de 50% en controles equivalentes en roedores de laboratorio (p. ej., ratones o ratas). Dichas dosis preferiblemente tampoco causan agrandamiento del hígado que resulta en un incremento de la relación de hígado a peso corporal de más de 10% en controles equivalentes no tratados en perros u otros mamíferos roedores. Los compuestos preferidos de uso en la presente invención tampoco promueven la liberación sustancial de enzimas hepáticas de hepatocitos *in vivo*, es decir, las dosis terapéuticas no elevan los niveles en suero de dichas enzimas más de 50% que los controles no tratados equivalentes *in vivo* en roedores de laboratorio.

Otra realización de la presente invención incluye los diversos precursores o formas de "profármacos" de los compuestos de uso en la presente invención. Puede ser conveniente formular los compuestos de uso en la presente invención en la forma de una especie química que en sí misma no es biológicamente activa en forma significativa, pero que cuando se administra al cuerpo de un ser humano u otro mamífero superior se somete a una reacción química catalizada por el funcionamiento normal del organismo, entre otros, las enzimas presentes en el estómago o en el suero de la sangre, en donde dicha reacción química tiene el efecto de liberar un compuesto definido en la presente invención. El término "profármaco" se refiere entonces a estas especies que se convierten *in vivo* en el ingrediente farmacéutico activo.

Los profármacos de uso en la presente invención pueden tener cualquier forma adecuada para el formulador, por ejemplo, los ésteres son formas de profármacos no limitativas comunes. En el presente caso, no obstante, el profármaco puede existir necesariamente en una forma en la que un enlace covalente se escinde por la acción de una enzima presente en el locus diana. Por ejemplo, un enlace covalente C-C puede escindirse covalentemente con una o más enzimas en dicho locus diana y, por lo tanto, puede usarse un profármaco en una forma distinta a un precursor fácilmente hidrolizable, entre otros un éster, una amida y similares.

Para los fines de la presente invención, la expresión "profármaco terapéuticamente adecuado" se define en este documento como un compuesto modificado en un modo tal que se transforma *in vivo* en la forma terapéuticamente activa, ya sea mediante una transformación sencilla o mediante transformaciones múltiples, cuando se pone en contacto con los tejidos de seres humanos o mamíferos a los que se les ha administrado el profármaco, y sin toxicidad indebida, irritación o respuesta alérgica, y logrando el resultado terapéutico que se tiene como fin. La presente invención se describirá en más detalle con referencia a ciertas realizaciones más específicas y ejemplos, pero la presente invención no se limita a los mismos. Los siguientes ejemplos se exponen a modo ilustrativo solamente.

Definiciones

Cuando se describan los compuestos de uso en la invención, los términos y expresiones utilizados se interpretarán de conformidad con las siguientes definiciones, a menos que el contexto indique lo contrario.

Se ha de observar que la expresión "que comprende", utilizada en las reivindicaciones, no debe interpretarse como restringida a los medios mencionados a continuación; no excluye otros elementos ni etapas.

La referencia en esta memoria a "una realización" significa que un rasgo, estructura o característica particular descrito en conexión con esta realización se incluye en por lo menos una realización de la presente invención. Por lo tanto, los aspectos de las frases "en una realización" en diversas partes de la presente memoria no necesariamente se refieren todos, aunque podrían, a la misma realización. A su vez, los rasgos, estructuras o características particulares pueden combinarse en cualquier modo adecuado, como sería obvio para el experto en la técnica a partir de la presente descripción, en una o más realizaciones. Si se usa un artículo indefinido o definido al hacer referencia

a un sustantivo en singular, p. ej., "un" o "una", "el/la", esto incluye el plural de ese sustantivo, a menos que se indique concretamente otra cosa.

De modo similar, se ha de apreciar en la descripción de realizaciones ilustrativas de la invención, que los distintos rasgos de la invención algunas veces se agrupan entre sí en una realización, figura individual o su descripción para los fines de optimizar la descripción y ayudar a entender uno o más de los diversos aspectos inventivos.

Tal como se emplea en esta memoria con respecto a un radical de sustitución, y a menos que se indique lo contrario, la expresión "alquilo C₁₋₇" significa radicales monovalentes hidrocarbonados acíclicos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen entre 1 y 7 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, n-butilo, 1-metiletilo (isopropilo), 2-metilpropilo (isobutilo), 1,1-dimetiletil (terc-butilo), 2-metilbutilo, n-pentilo, dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, n-heptilo y similares. Por analogía, la expresión "alquilo C₁₋₁₂" se refiere a dichos radicales que tienen entre 1 y 12 átomos de carbono, es decir, hasta e incluido dodecilo.

Tal como se emplea en la presente memoria con respecto a un radical de sustitución, y a menos que se indique lo contrario, el término "acilo" se refiere ampliamente a un sustituyente derivado de un ácido tal como un ácido monocarboxílico orgánico, un ácido carbónico (que resulta en un sustituyente carbamoilo) o al tioácido o ácido imídico (que resulta en un sustituyente carbamidoilo) correspondiente a dichos ácidos, y el término "sulfonilo" hace referencia a un sustituyente derivado de un ácido sulfónico orgánico, en donde dichos ácidos comprenden un grupo alifático, aromático o heterocíclico en la molécula. En una realización más específica de la invención, dicho grupo acilo, dentro del alcance de la definición anteriormente mencionada, se refiere a un grupo carbonilo (oxo) adyacente a un alquilo C₁₋₇, un cicloalquilo C₃₋₁₀, un arilo, un arilalquilo o un grupo heterocíclico, todos ellos como se define en este documento. Los ejemplos adecuados de grupos acilo se describen a continuación. En una realización más específica de la invención, dicho grupo "sulfonilo", dentro del alcance de la definición anteriormente mencionada, se refiere a un grupo sulfonilo adyacente a un alquilo C₁₋₇, un cicloalquilo C₃₋₁₀, un arilo, un arilalquilo o un grupo heterocíclico, todos ellos como se define en este documento.

Los grupos acilo y sulfonilo de ácidos monocarboxílicos o ácidos sulfónicos alifáticos o cicloalifáticos se designan en la presente memoria como grupos acilo y sulfonilo alifáticos o cicloalifáticos e incluyen, aunque sin limitarse a ello, los siguientes:

- alcanoilo (por ejemplo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo y similares);
- cicloalcanoilo (por ejemplo ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, 1-adamantanocarbonilo y similares);
- cicloalquil-alcanoilo (por ejemplo ciclohexilacetilo, ciclopentilacetilo y similares);
- alquenoilo (por ejemplo acrililo, metacrililo, crotonilo y similares);
- alquiltioalcanoilo (por ejemplo metiltioacetilo, etiltioacetilo y similares);
- alcanosulfonilo (por ejemplo mesilo, etanosulfonilo, propanosulfonilo y similares);
- alcoxicarbonilo (por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo y similares);
- alquilcarbamoilo (por ejemplo metilcarbamoilo y similares);
- (N-alquil)-tiocarbamoilo (por ejemplo (N-metil)-tiocarbamoilo y similares);
- alquilcarbamidoilo (por ejemplo metilcarbamidoilo y similares); y
- alcoxalilo (por ejemplo metoxialilo, etoxialilo, propoxalilo y similares);

Los grupos acilo y sulfonilo también pueden originarse de ácidos monocarboxílicos aromáticos e incluyen, aunque sin limitarse a ello, los siguientes:

- aroilo (por ejemplo benzoilo, toluoilo, xiloilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo y similares);
- aralcanoilo (por ejemplo fenilacetilo y similares);
- aralquenoilo (por ejemplo cinamoilo y similares);
- ariloxialcanoilo (por ejemplo fenoxiacetilo y similares);

- ariltioalcanoílo (por ejemplo feniltioacetilo y similares);
 - arilaminoalcanoílo (por ejemplo N-fenilglicilo y similares);
 - arilsulfonilo (por ejemplo bencenosulfonilo, toluenosulfonilo, naftaleno sulfonilo y similares);
 - ariloxicarbonilo (por ejemplo fenoxicarbonilo, naftiloxicarbonilo y similares);
 - 5 • ariloxicarbonilo (por ejemplo benciloxicarbonilo y similares);
 - arilcarbamoílo (por ejemplo fenilcarbamoílo, naftilcarbamoílo y similares);
 - arilglioxiloílo (por ejemplo fenilglioxililo y similares);
 - ariltiocarbamoílo (por ejemplo feniltiocarbamoílo y similares); y
 - arilcarbamidoílo (por ejemplo fenilcarbamidoílo y similares);
 - 10 Los grupos acilo también pueden originarse de ácidos monocarboxílicos heterocíclicos e incluyen, aunque sin limitarse a ello, los siguientes:
 - carbonilo heterocíclico, en donde dicho grupo heterocíclico es como se define en este documento, preferiblemente un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros aromático o no aromático con uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre en dicho anillo (por ejemplo tiofenoílo, furoílo, pirrolcarbonilo, nicotinoílo y similares); y
 - 15 • alcanoílo heterocíclico, en donde dicho grupo heterocíclico es como se define en este documento, preferiblemente un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros aromático o no aromático con uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre en dicho anillo (por ejemplo tiofenoacetilo, furilacetilo, imidazolilpropionilo, tetrazolilacetilo, 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiaminoacetilo y similares).
 - 20 • Tal como se emplea en este documento con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, el término "tioacilo" se refiere a un grupo acilo definido anteriormente pero en donde un átomo de azufre reemplaza al átomo de oxígeno del resto carbonilo (oxo).
- Tal como se emplea en esta memoria con respecto a un radical sustituyente y a menos que se indique lo contrario, la expresión "alquileno C₁₋₇" significa el radical hidrocarbonado divalente correspondiente al alquilo C₁₋₇ anteriormente definido, tal como metileno, bis(metileno), tris(metileno), tetrametileno, hexametileno y similares.
- 25 Tal como se emplea en la presente memoria con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, la expresión "cicloalquilo C₃₋₁₀" significa un radical monovalente hidrocarbonado saturado mono o policíclico que tiene entre 3 y 10 átomos de carbono, tal como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares, o un radical monovalente hidrocarbonado saturado policíclico C₇₋₁₀ que tiene entre 7 y 10 átomos de carbono tal como, por ejemplo, norbornilo, fenilo, trimetiltricicloheptilo o adamantilo.
- 30 Tal como se emplea en la presente memoria con respecto a un radical sustituyente y a menos que se indique lo contrario, la expresión "cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo" se refiere a un radical monovalente hidrocarbonado saturado alifático (preferiblemente un alquilo C₁₋₇ tal como se definió anteriormente) al que un cicloalquilo C₃₋₁₀ (tal como se definió anteriormente) ya está unido tal como, aunque sin limitarse a ello, ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo y similares.
- 35 Tal como se emplea en la presente memoria con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, la expresión "cicloalquileno C₃₋₁₀" significa el radical hidrocarbonado divalente correspondiente al cicloalquilo C₃₋₁₀ anteriormente definido.
- Tal como se emplea en la presente memoria con respecto a un radical sustituyente y a menos que se indique lo contrario, el término "arilo" designa cualquier radical hidrocarbonado monovalente aromático mono o policíclico que
- 40 tiene entre 6 y 30 átomos de carbono, tal como, aunque sin limitarse a ello, fenilo, naftilo, antraceno, fenantracilo, fluorantenilo, crisenilo, pirenilo, bifenililo, terfenilo, picenilo, indenilo, bifenilo, indaceno, benzociclobutenilo, benzociclooctenilo y similares, incluidos radicales cicloalquilo C₄.β benzocondensados (en donde el último es como se definió anteriormente) tal como, por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo y similares, en donde todos estos radicales están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del
- 45 grupo que consiste en halógeno, amino, trifluorometilo, hidroxilo, sulfhidrilo y nitro, tal como por ejemplo 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cianofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo y similares.

Tal como se emplea en este documento, p. ej., con respecto a un radical sustituyente tal como la combinación de sustituyentes en ciertas posiciones del anillo tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina o

purina junto con los átomos de carbono en las mismas posiciones de dicho anillo, y a menos que se indique lo contrario, el término "homocíclico" significa un radical hidrocarbonado mono- o policíclico, saturado o mono-insaturado o poli-insaturado que tiene entre 4 y 15 átomos de carbono pero que no incluye un heteroátomo en dicho anillo; por ejemplo, dicha combinación de sustituyentes puede formar un radical alquileo C_{2-6} , tal como tetrametileno, que se cicla con los átomos de carbono en determinadas posiciones del anillo tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina o purina.

Tal como se emplea en la presente memoria con respecto a un radical sustituyente (incluida la combinación de sustituyentes en determinadas posiciones del anillo tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina o purina junto con los átomos de carbono en las mismas posiciones de dicho anillo), y a menos que se indique lo contrario, el término "heterocíclico" significa un radical hidrocarbonado mono- o policíclico, saturado o mono-insaturado o poli-insaturado monovalente que tiene entre 2 y 15 átomos de carbono y que incluye uno o más heteroátomos en uno o más anillos heterocíclicos, en donde cada uno de dichos anillos tiene entre 3 y 10 átomos (y opcionalmente también incluyen uno o más heteroátomos unidos a uno o más átomos de carbono de dicho anillo, por ejemplo en la forma de un grupo carbonilo o tiocarbonilo o selenocarbonilo, y/o a uno o más heteroátomos de dicho anillo, por ejemplo en la forma de un grupo sulfona, sulfóxido, N-óxido, fosfato, fosfonato u óxido de selenio), en donde cada uno de dichos heteroátomos se selecciona independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, azufre, selenio y fósforo, también incluyen radicales en los que un anillo heterocíclico está condensado a uno o más anillo hidrocarbonados aromáticos, por ejemplo en la forma de nitrógeno, oxígeno, azufre, selenio y fósforo, también incluidos radicales en los que un anillo heterocíclico está condensado a uno o más anillos hidrocarbonados aromáticos, por ejemplo en la forma de radicales heterocíclicos benzo-condensados, dibenzo-condensados y nafto-condensados; dentro de esta definición se incluyen radicales heterocíclicos tales como, aunque sin limitarse a ello, diazepinilo, oxadiazinilo, tiadiazinilo, ditiazinilo, triazonilo, diazepinonilo, triazepinilo, triazepinonilo, tetrazepinonilo, benzoquinolinilo, benzotiazinilo, benzotiazinonilo, benzoxa-tiinilo, benzodioxinilo, benzoditiinilo, benzoxazepinilo, benzotiazepinilo, benzodiazepina, benzodioxepinilo, benzoditiepinilo, benzoxazocinilo, benzo-tiazocinilo, benzodiazocinilo, benzoxatiocinilo, benzodioxocinilo, benzotrioxepinilo, benzoxatiazepinilo, benzoxadiazepinilo, benzotia-diazepinilo, benzotriazepinilo, benzoxatiepinilo, benzotriazinonilo, benzoxazolinonilo, azetidionilo, azaspirodecilo, ditiapiridecilo, selenazinilo, selenazolilo, selenofenilo, hipoxantinilo, azahipo-xantiinilo, bipiridinilo, oxazolidinilo, diselenopirimidinilo, benzodioxocinilo, benzopirenilo, benzopiranonilo, benzofenazinilo, benzoquinolizínilo, dibenzo-carbazolilo, dibenzoacridinilo, dibenzofenazinilo, dibenzotiepinilo, dibenzoxepinilo, dibenzopiranonilo, dibenzoquinoxalinilo, dibenzotiazepinilo, dibencisoquinolinilo, tetraazaadamantilo, tatietraazaadamantilo, oxauracilo, oxazinilo, dibenzotiofenilo, dibenzofuranilo, oxazolinilo, oxazonilo, azaindolilo, azolonilo, tiazolinilo, tiazolonilo, tiazolidinilo, tiazanilo, pirimidonilo, tiopirimidonilo, tiamorfolinilo, azlactonilo, naftindazolilo, naftindolilo, naftotiazolilo, naftotioxolilo, naftoxindolilo, nafto-triazolilo, naftopiranilo, oxabicycloheptilo, azabencimidazolilo, azacycloheptilo, azacyclooctilo, azacyclononilo, azabicyclononilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tetrahidro-pironilo, tetrahidroquinoleinilo, tetrahidrotienilo y dióxido de los mismos, dióxido de dihidrotienilo, dioxindolilo, dioxinilo, dioxenilo, dioxazinilo, tiozanilo, tioxolilo, tiourazolilo, tiotriazolilo, tiopiranilo, tiopironilo, cumarinilo, quinoleinilo, oxiquinoleinilo, quinuclidinilo, xantinilo, dihidropiranilo, benzodihidrofurilo, benzotiopironilo, benzotiopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzotiadiazolilo, benzotriazinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, fenotioxinilo, fenotiazolilo, fenotienilo (benzotiofuranilo), fenopironilo, fenoxazolilo, piridinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, benzotiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, furilo, dihidrofutilo, furoilo, hidantoinilo, dioxolanilo, dioxolilo, ditiinilo, ditiinilo, tienilo, indolilo, indazolilo, benzofutilo, quinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, xantenilo, purinilo, benzotienilo, naftotienilo, tiantrenilo, piranilo, pironilo, benzopironilo, isobenzofuranilo, cromanilo, fenoxatiinilo, indolizínilo, quinolizínilo, isoquinolilo, ftalazimilo, naftiridinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbolinilo, acridinilo, perimidinilo, fenanhrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, bencimidazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, uridinilo, timidinilo, citidinilo, azirínilo, aziridinilo, diaziranilo, diaziridinilo, oxiranilo, oxaziridinilo, dioxiranilo, tiiranilo, azetilo, dihidroazetilo, azetidínilo, oxetilo, oxetanilo, oxetanonilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, tietilo, tietanilo, diazabicyclooctilo, diazetilo, diaziridinonilo, diaziridinetionilo, cromanilo, cromanonilo, tiocromanilo, tiocromanonilo, tiocromenilo, benzofuranilo, bencisotiazolilo, benzocarbazolilo, benzocromonilo, bencisoaloxazinilo, benzocumarinilo, tiocumarinilo, feno-metoxazinilo, fenoparoxazinilo, fentriazinilo, tiotiazinilo, tiotiazolilo, indoxilo, tioindoxilo, benzodiazinilo (p. ej., ftalazinilo), ftalidilo, ftalimidinilo, ftalazonilo, aloxazinilo, dibenzopironilo (es decir, xantonilo), xantonilo, isatilo, isopirazolilo, isopirazolonilo, urazolilo, urazinilo, uretinilo, uretidinilo, succinilo, succinimilo, bencilsultimilo, bencilsultamilo y similares, incluidas todas su formas isoméricas posibles, en donde cada átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede además sustituirse independientemente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo C_{1-7} (que opcionalmente contiene una o más funciones o radicales seleccionados del grupo que consiste en carbonilo (oxo), alcohol (hidroxilo), éter (alcoxi), acetal, amino, imino, oximino, alquiloximino, aminoácido, ciano, éster o amida de ácido carboxílico, nitro, tio-alquilo C_{1-7} , tio-cicloalquilo C_{3-10} , alquilamino C_{1-7} , cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquil-amino, hidroxilalquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfonilo, sulfonamido y halógeno), alquenilo C_{3-7} , alquinilo C_{2-7} , halo-alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, arilalquilo, alquilarilo, alquilacilo, arilacilo, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-7} , cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxilalquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido heterocíclico, amino

heterocíclico, arilamino sustituido heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfhidrido, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, oxiheterocíclico, alquilo sustituido heterocíclico, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tioheterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido heterocíclico, formilo, hidroxilamino, ciano, ésteres o tioésteres de ácido carboxílico o sus amidas, ésteres o tioésteres de ácido tricarboxílico o sus amidas; dependiendo del número de insaturaciones en el anillo de 3 a 10 átomos, los radicales heterocíclicos pueden subdividirse en radicales heteroaromáticos (o "heteroarilo") y en radicales heterocíclicos no aromáticos; cuando un heteroátomo de dicho radical heterocíclico no aromático es nitrógeno, este último puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo y alquilarilo.

Tal como se emplea en la presente memoria con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, los términos y expresiones "alcoxi C₁₋₇", "cicloalcoxi C₃₋₁₀", "ariloxi", "arilalquilo", "oxiheterocíclico", "tio-alquilo C₁₋₇", "tio-cicloalquilo C₃₋₁₀", "ariltio", "arilalquiltio" y "tioheterocíclico" hacen referencia a sustituyentes en donde un átomo de carbono de un alquilo C₁₋₇, respectivamente un radical cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo o heterocíclico (en donde cada uno de ellos es como se define en este documento), está unido a un átomo de oxígeno o a un átomo de azufre divalente a través de un enlace sencillo tal como, aunque sin limitarse a ello, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, isopropoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, isopentoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, tiometilo, tioetilo, tiopropilo, tiobutilo, tiopentilo, tiociclopropilo, tiociclobutilo, tiociclopentilo, tiofenilo, feniloxi, benciloxi, mercaptobencilo, cresoxi y similares.

Tal como se emplea en la presente memoria con respecto a un átomo sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, el término "halógeno" o "halo" significa cualquier átomo seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo.

Tal como se emplea en la presente memoria con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, la expresión "halo-alquilo C₁₋₇" significa un radical alquilo C₁₋₇ (tal como se definió anteriormente) en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan independientemente con uno o más halógenos (preferiblemente flúor, cloro o bromo), tales como, aunque sin limitarse a ello, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, octafluoropentilo, dodecafluoroheptilo, diclorometilo y similares.

Tal como se emplean en la presente memoria con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, los términos "alquenilo C₂₋₇" designan un radical monovalente hidrocarbonado acíclico lineal o ramificado que tiene una o más insaturaciones etilénicas y que tiene 2 a 7 átomos de carbono tales como, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), 1-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-hexenilo, 2-hexenilo, 2-heptenilo, 1,3-butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, heptadienilo, heptatrienilo y similares, incluidos todos sus isómeros posibles.

Tal como se emplea en la presente memoria con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, la expresión "cicloalquenilo C₃₋₁₀" significa un radical monovalente hidrocarbonado monocíclico mono- o poli-insaturado que tiene entre 3 y 8 átomos de carbono, tal como por ejemplo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, cicloheptatrienilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo y similares, o un radical monovalente hidrocarbonado policíclico C₇₋₁₀ mono- o poli-insaturado que tiene 7 a 10 átomos de carbono tales como dicitopentadienilo, fencheno (incluidos todos sus isómeros, tal como α -pinolenilo), biciclo[2.2.1]hept-2-enilo, biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dienilo, ciclo-fencheno y similares.

Tal como se emplea en la presente memoria con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, la expresión "alquinilo C₂₋₇" define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que contienen uno o más triples enlaces y opcionalmente por lo menos un doble enlace, y que tienen entre 2 y 7 átomos de carbono tales como, por ejemplo, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 1-pentinilo, 3-metil-2-butinilo, 3-hexinilo, 2-hexinilo, 1-penten-4-inilo, 3-penten-1-inilo, 1,3-hexadien-1-inilo y similares.

Tal como se emplean en la presente memoria con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, los términos y expresiones "arilalquilo", "arilalquenilo" y "alquilo sustituido heterocíclico" hacen referencia a un radical monovalente hidrocarbonado alifático saturado o etilénicamente insaturado (preferiblemente un radical alquilo C₁₋₇ o alquenilo C₂₋₇ tal como se definió anteriormente) en donde un radical arilo o heterocíclico (como se definió anteriormente) ya está unido mediante un átomo de carbono, y en donde dicho radical alifático y/o dicho radical arilo o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, hidroxilo, sulfhidrido, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, trifluorometilo y nitro, tal como, aunque sin limitarse a ello, bencilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-fluorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 2,6-diclorobencilo, 3-metilbencilo, 4-metilbencilo, 4-terc-butilbencilo, fenilpropilo, 1-naftilmetilo, feniletilo, 1-amino-2-feniletilo, 1-amino-2-[4-hidroxi-fenil]etilo, 1-amino-2-[indol-2-il]etilo, estirilo, piridilmetilo (incluidos todos sus isómeros), piridiletilo, 2-(2-piridil)isopropilo, oxazolilbutilo, 2-tienilmetilo, pirroliletilo, morfoliniletilo, imidazol-1-il-etilo, benzodioxolilmetilo y 2-furilmetilo.

Tal como se emplean en este documento con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, los términos y expresiones "alquilarilo" y "heterocíclico alquil-sustituido" hacen referencia a un arilo o, respectivamente, a un radical heterocíclico (como se definió anteriormente) a los que están unidos uno o más radicales monovalentes hidrocarbonados alifáticos saturados o insaturados, preferiblemente uno o más radicales

alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇ o cicloalquilo C₃₋₁₀ como se definió anteriormente, tales como, aunque sin limitarse a ello, o-toluido, m-toluido, p-toluido, 2,3-xilido, 2,4-xilido, 3,4-xilido, o-cumenilo, m-cumenilo, p-cumenilo, o-cimenilo, m-cimenilo, p-cimenilo, mesitilo, terc-butilfenilo, lutidinilo (es decir, dimetilpiridilo), 2-metilaziridinilo, metil-bencimidazolilo, metilbenzofuranilo, metilbenzotiazolilo, metilbenzotriazolilo, metilbenzoxazolilo y metilbenzselenazolilo.

- 5 Tal como se emplea en la presente memoria con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, el término "alcoxiarilo" se refiere a un radical arilo (tal como se definió anteriormente) en donde está (están) unido a uno o más radicales alcoxi C₁₋₇ tal como se definió anteriormente, preferiblemente uno o más radicales metoxi, tal como, aunque sin limitarse a ello, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, metoxinaftilo y similares.
- 10 Tal como se emplean en la presente memoria con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, los términos "alquilamino", "cicloalquilamino", "alquenilamino", "cicloalquenilamino", "arilamino", "arilalquilamino", "alquilamino sustituido heterocíclico", "arilamino sustituido heterocíclico", "amino heterocíclico", "hidroxi-alquilamino", "mercaptoalquilamino" y "alquinilamino" significan respectivamente uno (amino monosustituido) o incluso dos (amino disustituido) alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquenilo C₂₋₇, cicloalquenilo C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo, alquilo sustituido heterocíclico, arilo sustituido heterocíclico, heterocíclico (siempre que en este caso el átomo de nitrógeno esté unido a un átomo de carbono del anillo heterocíclico), alquilo C₁₋₇ mono o polihidroxi, alquilo mono- o polimercapto o radical(es) alquinilo C₂₋₇ (cada uno de los cuales se define en este documento, respectivamente, e incluida la presencia de sustituyentes opcionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, hidroxilo, sulfhidrilo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, trifluorometilo y nitro) está/están unidos a un átomo de nitrógeno a través de un enlace sencillo tal como, aunque sin limitarse a ello, anilino, 2-bromoanilino, 4-bromoanilino, 2-cloroanilino, 3-cloroanilino, 4-cloroanilino, 3-cloro-4-metoxianilino, 5-cloro-2-metoxianilino, 2,3-dimetilanilino, 2,4-dimetilanilino, 2,5-dimetilanilino, 2,6-dimetilanilino, 3,4-dimetilanilino, 2-fluoroanilino, 3-fluoroanilino, 4-fluoroanilino, 3-fluoro-2-metoxianilino, 3-fluoro-4-metoxianilino, 2-fluoro-4-metilanilino, 2-fluoro-5-metilanilino, 3-fluoro-2-metilanilino, 3-fluoro-4-metilanilino, 4-fluoro-2-metilanilino, 5-fluoro-2-metilanilino, 2-yodoanilino, 3-yodoanilino, 4-yodoanilino, 2-metoxi-5-metilanilino, 4-metoxi-2-metilanilino, 5-metoxi-2-metilanilino, 2-etoxianilino, 3-etoxi-anilino, 4-etoxianilino, bencilamino, 2-metoxibencilamino, 3-metoxibencilamino, 4-metoxibencilamino, 2-fluorobencilamino, 3-fluorobencilamino, 4-fluoro-bencilamino, 2-clorobencilamino, 3-clorobencilamino, 4-clorobencilamino, 2-aminobencilamino, difenilmetilamino, α-naftilamino, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, propenilamino, n-butilamino, terc-butilamino, dibutilamino, 1,2-diaminopropilo, 1,3-diaminopropilo, 1,4-diaminobutilo, 1,5-diaminopentilo, 1,6-diaminohexilo, morfolinometilamino, 4-morfolinoanilino, hidroximetilamino, β-hidroxietilamino y etilamino; esta definición también incluye radicales amino disustituidos mixtos en los que el átomo de nitrógeno está unido a dos de dichos radicales pertenecientes a dos subconjuntos de radicales distintos, p. ej., un radical alquilo y un radical alquenilo, o a radicales diferentes dentro del mismo subconjunto de radicales, p. ej., metiletilamino; entre radicales amino disustituidos, radicales amino simétricamente sustituidos están más fácilmente accesibles y por lo tanto usualmente preferidos desde un punto de vista de la facilidad de preparación.

- 40 Tal como se emplean en la presente memoria con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, las expresiones "éster de ácido (tio)carboxílico", "tioéster de ácido (tio)carboxílico" y "amida de ácido (tio)carboxílico" hacen referencia a radicales en los que el grupo carboxilo o tiocarboxilo está unido al residuo hidrocarbonilo de un alcohol, un tiol, un poliol, un fenol, un tiofenol, una amina primaria o secundaria, una poliamina, un amino-alcohol o amoniaco, en donde dicho residuo hidrocarbonilo se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, arilamino, arilalquilamino, alquilamino sustituido heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido heterocíclico, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino o alquinilamino (tal como se definió anteriormente, respectivamente). Tal como se emplea en la presente memoria, y a menos que se indique lo contrario, el término "aminoácido" hace referencia a un radical derivado de una molécula que tiene la fórmula química H₂N-CHR-COOH, en donde R es el grupo lateral de átomos que caracterizan al tipo de aminoácido mencionado; dicha molécula puede ser uno de los 20 aminoácidos naturales o cualquier aminoácido sintético similar.

- 50 Tal como se emplea en la presente memoria, y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoisómero" hace referencia a todas las formas isoméricas diferentes posibles, así como también a las formas conformacionales que pueden poseer los compuestos de fórmula I, II, III o IV, en particular todas las formas isoméricas estereoquímicas y conformacionales posibles, todos los diastereoisómeros, enantiómeros y/o conformeros de la estructura molecular básica. Algunos compuestos de uso en la presente invención pueden existir en distintas formas tautoméricas, en donde estas últimas se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

- 55 Tal como se emplea en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "enantiómero" significa cada forma individual ópticamente activa de un compuesto de uso en la invención, que tiene una pureza óptica o un exceso enantiomérico (según lo determinado por métodos estándar en la técnica) de por lo menos 80% (es decir, por lo menos 90% de un enantiómero y como máximo 10% del otro enantiómero), preferiblemente por lo menos 90% y más preferiblemente por lo menos 98%.

- 60 Tal como se emplea en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "solvato" incluye cualquier combinación que pueda formarse con un derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina,

tieno[2,3-d]pirimidina o purina de uso en la presente invención con un disolvente inorgánico adecuado (p. ej., hidratos) o disolvente orgánico, tal como sin limitarse a ello, alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, nitrilos y similares.

Tal como se emplea en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, la expresión "trastorno proliferativo" incluye cáncer o carcinomas de cualquier tipo, incluidos cáncer de tejidos blandos y de tejidos sólidos.

- 5 El término "cáncer" o la expresión "formación de tumores" hace referencia a una masa de tejido anormal que surge sin causa obvia de células corporales pre-existentes, no tiene función deliberada y se caracteriza por una tendencia al crecimiento autónomo e irrestringido. Los ejemplos de tumores o neoplasias contemplados en el contexto de la presente invención incluyen neoplasias no hematológicas y tumores malignos hematológicos, y dichas neoplasias/tumores malignos incluyen, aunque sin limitarse a ello, cáncer de próstata, pulmón, mama, recto, colon, 10 ganglios linfáticos, vejiga, riñón, páncreas, hígado, ovario, útero, cerebro, piel, sarcoma, meningioma, glioblastoma, multiforme, piel, estómago, incluidas todas las clases de neuroblastoma, carcinoma gástrico, carcinoma de células renales, neuroblastoma, gástrico carcinoma, carcinoma de células renales, cáncer de útero, cáncer de músculos u otros tumores tales como leucemia. La expresión "tumor sólido" hace referencia a neoplasias no metastásicas o neoplasias benignas (para una descripción detallada véase a continuación).
- 15 La invención contempla particularmente "tumores malignos hematológicos" o "neoplasias malignas de los tejidos formadores de la sangre", tales como leucemias (p. ej., 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 linfoblástica aguda, plasmacitoma, leucemia de células grandes inmunoblásticas, leucemia de células del 20 manto, leucemia megacarioblástica con mieloma múltiple, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y eritroleucemia) y linfomas, más específicamente linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células T linfoblásticas, linfoma de Burkitt y linfoma folicular, linfomas MALT1, linfomas de Hodgkin, linfoma no Hodgkin de células B y linfoma de zona marginal, entre otros.

- 25 Se ha demostrado que los compuestos de uso en la invención inhiben el cáncer o la formación de tumores. Las investigaciones actuales sugieren que cada tumor surge de una célula individual que ha sido transformada por uno o más eventos. Dichos eventos incluyen la activación de oncogenes y la ausencia o inactivación de genes supresores de tumores específicos. Estas células transformadas pueden formar pequeños clones, co-excluyendo inicialmente vasos sanguíneos normales, desarrollándose tan solo hasta un tamaño de varios milímetros antes de que su suministro de nutrientes se torne limitado. En este punto, el tumor puede yacer inactivo por periodos prolongados (de 30 meses a años) hasta que en última instancia se somete a la destrucción por parte del sistema inmune o se desplaza al fenotipo angiogénico. Este "desplazamiento" implica un desplazamiento en el equilibrio local entre reguladores negativos y positivos endógenos de la angiogénesis. Las células tumorales pueden alcanzar este desplazamiento en varias formas, incluida la sobre-expresión de factores angiogénicos, la incorporación de células hospedantes (tales como macrófagos) que pueden producir sus propios factores angiogénicos, la movilización de proteínas 35 angénicas de la matriz extracelular (ECM), o una combinación de estos procesos. Si la producción de factores proangiogénicos es lo suficientemente robusta, las células endoteliales adyacentes se activarán, lo que resultará en el surgimiento de nuevos capilares.

- 40 Los tumores son bastante diferentes de los cuadros inflamatorios u otras inflamaciones debido a que las células en los tumores son anormales en su aspecto y otras características. Las células anormales - la clase que en general compone los tumores - difieren de las células normales en el sentido que se someten a una o más de las siguientes alteraciones: (1) hipertrofia, o un incremento en el tamaño de las células individuales; esta característica se halla ocasionalmente en tumores, pero ocurre comúnmente en otras dolencias; (2) hiperplasia o un incremento en el número de células dentro de una zona determinada; en algunos casos puede constituir el único criterio de formación del tumor; (3) anaplasia, o una regresión de las características físicas de una célula hacia un tipo más primitivo y no 45 diferenciado; este es un rasgo casi constante de los tumores malignos, aunque ocurre en otros casos tanto en la salud como en la enfermedad. En algunos casos, las células de un tumor son normales en aspecto y son reproducciones fieles de sus tipos parentales, de manera que las diferencias entre ellas y las células normales del organismo son difíciles de discernir. Dichos tumores a menudo también son benignos. Otros tumores están compuestos por células que parecen distintas de los tipos adultos normales en tamaño, forma y estructura. Por lo 50 general pertenecen a tumores malignos. Dichas células pueden ser bizarras en forma o estar dispuestas en un modo distorsionado. En casos más extremos, las células de tumores malignos se describen como primitivas, o no diferenciadas, porque han perdido el aspecto y las funciones del tipo particular de célula especializada (normal) que fue su predecesora. Como norma, cuanto menos diferenciadas sean las células de tumores malignos, más rápidamente crecerá el tumor. La malignidad se refiere a la capacidad de un tumor de causar en última instancia la 55 muerte. Cualquier tumor, o bien de tipo benigno o maligno, puede producir la muerte por efectos locales.

- La definición más común y específica de malignidad implica una tendencia inherente de las células tumorales a hacer metástasis (invadir el organismo ampliamente y diseminarse en un modo sutil) y eventualmente matar al paciente, a menos que las células malignas puedan ser erradicadas. La metástasis es por lo tanto la característica saliente de la malignidad. La metástasis es la tendencia de las células tumorales a ser transportadas desde su sitio 60 de origen por el sistema circulatorio y otros canales, lo cual puede eventualmente establecer estas células en casi todos los tejidos y órganos del cuerpo. La cantidad de crecimiento de nuevos vasos sanguíneos puede

correlacionarse con un mal pronóstico en varios tipos de tumores. Dado que la propagación de grandes cantidades de células tumorales del tumor primario puede no comenzar hasta después de que el tumor cuenta con una red suficiente de vasos sanguíneos, la angiogénesis también puede correlacionarse con un potencial metastásico. La destrucción de ECM es probablemente necesaria para iniciar el proceso metastásico. La densidad de los microvasos se ha correlacionado con la invasión del cáncer y las metástasis en una serie de tumores humanos que incluyen mama, próstata, pulmón, esófago, colorrectal, endometrial y de cuello uterino.

En contraste con las células de tumores malignos, las células de un tumor benigno invariablemente permanecen en contacto unas con las otras en una masa sólida centrada en el sitio de origen ("tumores sólidos"). Debido a la continuidad física de las células de tumores benignos, pueden extirparse por completo con cirugía, si el sitio es adecuado. Pero la diseminación de células malignas, en donde cada una posee individualmente (a través de la división celular) la capacidad de dar origen a nuevas masas de células (nuevos tumores) en sitios nuevos y distantes, impide la erradicación completa mediante un único procedimiento quirúrgico a menos que sea en el periodo de crecimiento incipiente. Un tumor benigno puede transformarse en maligno, aunque se desconoce la causa de dicho cambio. También es posible que un tumor maligno permanezca inactivo, imitando a uno benigno desde el punto de vista clínico, durante un largo periodo. Todos los tumores benignos tienden a permanecer localizados en el sitio de origen. Muchos tumores benignos están encapsulados. La cápsula consiste en tejido conjuntivo derivado de estructuras que rodean inmediatamente al tumor. Los tumores bien encapsulados no están anclados a sus tejidos circundantes. Estos tumores benignos se agrandan por acumulación, empujando a un lado los tejidos adyacentes sin comprometerlos íntimamente.

Entre los tipos principales de tumores benignos se encuentran los siguientes: lipomas, que están compuestos por células grasas; angiomas, compuestos por vasos sanguíneos o linfáticos; osteomas, que surgen de los huesos; condromas, que surgen de cartílago; y adenomas, que surgen de las glándulas. Para tumores malignos, los ejemplos comprenden carcinomas (ocurren en tejidos epiteliales, que cubren el organismo (la piel) y recubren las estructuras de la cavidad interior de los órganos (como la mama, los aparatos respiratorio y gastrointestinal, las glándulas endocrinas y el sistema genitourinario). Los sarcomas se desarrollan en tejidos conjuntivos, incluidos tejidos fibrosos, tejidos adiposos (grasa), músculo, vasos sanguíneos, hueso y cartílago. Un tipo de cáncer que también puede desarrollarse en el tejido epitelial y conjuntivo se denomina carcinosarcoma. Los tipos de cáncer de los tejidos que forman la sangre (como leucemias y linfomas), tumores de tejidos nerviosos (incluido el cerebro) y melanoma (un tipo de cáncer de las células de la piel pigmentadas) se clasifican por separado.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Ejemplos

General

Para todas las reacciones se utilizaron disolventes de grado analítico. Todas las reacciones sensibles a humedad se llevaron a cabo en un recipiente de vidrio secado en estufa (135 °C). Los espectros de ^1H y ^{13}C NMR se registraron en un aparato Bruker Advance 300 (^1H NMR: 300 MHz, ^{13}C NMR: 75 MHz), usando tetrametilsilano como estándar interno para espectros de ^1H NMR y DMSO- d_6 (39.5 ppm) o CDCl_3 (77.2 ppm) para espectros de ^{13}C NMR. Se usan las siguientes abreviaturas: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, br s = señal ancha. Las constantes de acoplamiento se expresan en Hertz. Los espectros de masas se obtienen con un espectrómetro de masas Finnigan LCQ advantage Max (trampa de iones) de Thermo Finnigan, San Jose, CA, EE. UU. Las mediciones exactas de masas se realizan en un espectrómetro de tiempo de vuelo-masas de cuadrupolo (Q-tof-2, Micromass, Manchester, Reino Unido) equipado con una interface de electropulverización-ionización estándar (ESI). Las muestras se infundieron en *i*-PrOH/ H_2O (1:1) a 3 $\mu\text{l}/\text{min}$. Los puntos de fusión se determinan en un aparato Barnstead IA 9200 y no se corrigen. Se usaron láminas de aluminio pre-recubiertas (Fluka Silica gel/TLC-cards, 254 nm) para la TLC. La cromatografía en columna se realizó en un gel de sílice ICN, 63-200, 60 Å.

Ejemplo 1: Síntesis de 2-(4-fluorobenzamido)malonato de dietilo

A una disolución de hidrocloreto de aminomalonato de dietilo (5,0 g, 23,6 mmol) en piridina (7,64 ml, 94,5 mmol) y dimetilformamida (60 ml) se le añadió cloruro de *p*-fluorobenzoílo (4,19 ml, 35,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de eliminar los disolventes, el residuo se redisolvió en diclorometano, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar los disolventes, el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,9 g, 70%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,37 (d, J = 7,5 Hz, 1 H, NH), 7,96-8,01 (m, 2H, PhH), 7,33 (t, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 5,30 (d, J = 7,5 Hz, 1 H, CH), 4,12-4,28 (m, 4H, CH_2), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 6H, CH_3) ppm.

HRMS: calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FNO}_5$ 298.1091, encontrado 298,1092.

Ejemplo 2: Síntesis de 2-(2-(4-fluorofenil)acetamido)malonato de dietilo

A una disolución de ácido 4-fluorofenilacético (4,5 g, 29,3 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (4,35 g, 32,2 mmol) en diclorometano (140 ml) se le añadió dicitclohexilcarbodiimida (6,65 g, 32,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución resultante se enfrió hasta 0 °C y luego se añadió una disolución de hidrocloreto de dietil aminomalonato (6,2 g, 29,3 mmol) en piridina (4,5 ml, 29,3 mmol) y DMF (10 ml). Se dejó elevar la temperatura hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y disolución al 5% de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes, el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8,5 g, 93%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,26-7,29 (m, 2H, PhH), 7,05 (t, J = 8,7 Hz, 2H, PhH), 6,44 (d, J = 6,9 Hz, 1 H, NH), 5,12 (d, J = 6,9 Hz, 1 H, CH), 4,16-4,32 (m, 4H, CH₂), 3,61 (s, 2H, CH₂Ph), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 6H, CH₃) ppm.

HRMS: calc. para C₁₅H₁₉FNO₅ 312.1247, encontrado 312,1247.

Ejemplo 3: Síntesis de 2-(3-(4-fluorofenil)propanamido)malonato de dimetilo

Este compuesto se sintetizó a partir de aminomalonato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del ejemplo 2 usando ácido 4-fluorofenilpropiónico. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (53%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,13-7,18 (m, 2H, PhH), 6,96 (t, J = 8,7 Hz, 2H, PhH), 6,50 (d, J = 6,7 Hz, 1H, NH), 5,19 (d, J = 6,7 Hz, 1 H, CH), 3,80 (s, 6H, CH₃), 2,95 (t, J = 7,4 Hz, 2H, CH₂), 2,58 (t, J = 7,4 Hz, 2H, CH₂) ppm.

HRMS: calc. para C₁₄H₁₇FNO₅ 298.10908, encontrado 298,10827.

Ejemplo 4: Síntesis de 2-(3-(4-fluorofenoxi)propanamido)malonato de dimetilo

Este compuesto se sintetizó a partir de aminomalonato de dimetilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del ejemplo 2 usando ácido 3-(4-fluorofenoxi)propiónico. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (80%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,01 (br s, 1 H, NH), 6,96 (t, J = 9,1 Hz, 2H, PhH), 6,86-6,91 (m, 2H, PhH), 5,22 (d, J = 6,8 Hz, 1 H, CH), 4,23 (t, J = 5,9 Hz, 2H, OCH₂), 3,82 (s, 6H, CH₃), 2,76 (t, J = 5,9 Hz, 2H, CH₂) ppm.

HRMS: calc. para C₁₄H₁₇FNO₆ 314.10399, encontrado 314,10315.

Ejemplo 5: Síntesis de N-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-4-fluorobenzamida

Se añadieron hidrocloreto de guanidina (1,35 g, 14,1 mmol) y 2-(4-fluorobenzamido)malonato de dietilo (ejemplo 1, 3,0 g, 10,1 mmol) a una disolución de sodio (0,46 g, 20,2 mmol) en etanol (50 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El producto sólido se separó por filtración y se lavó con etanol. El producto se disolvió en un volumen mínimo de agua y se acidificó hasta pH 4-5 con HCl 5M. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,41 g, 53%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 10,62 (s, 2H, OH), 8,81 (s, 1H, NH), 7,96-8,01 (m, 2H, PhH), 7,28 (t, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,63 (s, 2H, NH₂) ppm.

HRMS: calc. para C₁₁H₁₀FN₄O₃ 265,07369, encontrado 265,07148.

Ejemplo 6: Síntesis de N-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida

Este compuesto se sintetizó a partir del ejemplo 2 (rendimiento de 77%) usando un procedimiento similar al de la preparación del ejemplo 5.

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 10,61 (s, 2H, OH), 8,57 (s, 1H, NH), 7,32-7,36 (m, 2H, PhH), 7,10 (t, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,57 (s, 2H, NH₂), 3,50 (s, 2H, CH₂) ppm.

HRMS: calc. para C₁₂H₁₂FN₄O₃ 279,08934, encontrado 279,08846.

Ejemplo 7: Síntesis de N-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-3-(4-fluorofenil)propanamida

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 3 con un rendimiento de 76%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 5.

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 10,67 (s, 2H, OH), 8,41 (s, 1H, NH), 7,26-7,31 (m, 2H, PhH), 7,07 (t, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,61 (s, 2H, NH₂), 2,82 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 2,50 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂) ppm.

HRMS: calc. para $C_{13}H_{14}FN_4O_3$ 293,10499, encontrado 293,10424

Ejemplo 8: Síntesis de *N*-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-3-(4-fluorofenoxi)propanamida

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 4 con un rendimiento de 34%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 5.

- 5 1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 10,65 (s, 2H, OH), 8,51 (s, 1 H, NH), 7,10 (t, J = 8,7 Hz, 2H, PhH), 6,90-6,97 (m, 2H, PhH), 6,55 (s, 2H, NH₂), 4,15 (t, J = 6,2 Hz, 2H, OCH₂), 2,66 (t, J = 6,2 Hz, 2H, CH₂) ppm.

MS 307 [M-H]

Ejemplo 9: Síntesis de *N*-(4,6-dihidroxi-2-metilpirimidin-5-il)-4-fluorobenzamida

- 10 Se añadieron hidrocloreto de acetamida (1,05 g, 11,1 mmol) y 2-(4-fluorobenzamido)malonato de dimetilo (1,0 g, 3,71 mmol) a una disolución de sodio (0,26 g, 11,1 mmol) en etanol (37 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas. Luego, después de enfriar, el producto sólido se recogió y se lavó con etanol. El producto se disolvió en un volumen mínimo de agua y se acidificó hasta pH 4-5 con HCl 5M. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,77 g, 79%).

- 15 1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 12,0 (s, 2H, OH), 9,09 (s, 1H, NH), 8,00 (br s, 2H, PhH), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 2H, PhH), 2,28 (s, 3H, CH₃) ppm.

MS: MS 261,8 [M-H]

Ejemplo 10: Síntesis de *N*-(4,6-dihidroxi-2-mercaptopirimidin-5-il)-4-fluorobenzamida

- 20 Se añadieron tiourea (0,72 g, 9,4 mmol) y 2-(4-fluorobenzamido)malonato de dietilo (ejemplo 1, 2,0 g, 6,7 mmol) a una disolución de sodio (0,16 g, 6,7 mmol) en etanol (50 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se lavó con etanol. El producto se disolvió en un volumen mínimo de agua y se acidificó hasta pH 4-5 con HCl 5M. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,78 g, 41%).

1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 12,47 (s, 1H, SH), 12,32 (s, 2H, OH), 9,15 (s, 1H, NH), 8,00 (br s, 2H, PhH), 7,31 (t, J = 6,8 Hz, 2H, PhH) ppm.

- 25 HRMS: calc. para $C_{11}H_9FN_3O_3S$ 282,03487, encontrado 282,03402.

Ejemplo 11: Síntesis de 5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

- 30 Una disolución de *N*-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-4-fluorobenzamida (ejemplo 5, 1,3 g, 4,92 mmol) y pentasulfuro de fósforo (2,19 g, 9,84 mmol) en piridina seca (25 ml) se sometió a reflujo durante 6 horas. Los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH 30:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,28 g, 93 %).

1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 12,51 (s, 1 H, SH), 7,96-8,01 (m, 2H, PhH), 7,38 (t, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 7,10 (s, 2H, NH₂) ppm.

HRMS: calc. para $C_{11}H_8FN_4S_2$ 279,0174, encontrado 279,0165.

Ejemplo 12: Síntesis de 5-amino-2-(4-fluorobencil)tiазolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

- 35 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 6 con un rendimiento de 76%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 11.

1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 12,40 (s, 1H, SH), 7,37-7,42 (m, 2H, PhH), 7,19 (t, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,98 (s, 2H, NH₂), 4,29 (s, 2H, CH₂) ppm.

HRMS: calc. para $C_{12}H_{10}FN_4S_2$ 293,03309, encontrado 293,03260.

- 40 Ejemplo 13: Síntesis de 5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiазolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 7 con un rendimiento de 76%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 11.

1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 12,39 (s, 1H, SH), 7,31-7,36 (m, 2H, PhH), 7,11 (t, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,96 (s, 2H, NH₂), 3,23 (t, J = 7,4, 2H, CH₂), 3,03 (t, J = 7,4, 2H, CH₂) ppm.

- 45 HRMS: calc para $C_{13}H_{12}FN_4S_2$ 307,04874, encontrado 307,04792.

Ejemplo 14: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-5-metil-tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 9 con un rendimiento de 73%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 11.

5 ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 14,09 (s, 1H, SH), 8,07-8,15 (m, 2H, PhH), 7,42 (t, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 2,50 (s, 3H, CH₃) ppm.

MS 278.1 [M+H]⁺

Ejemplo 15: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-tiazolo[5,4-d]pirimidina-5,7-ditio

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 10 con un rendimiento de 57%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 11.

10 ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 13,62 (s, 1H, SH), 8,00-8,05 (m, 2H, PhH), 7,39 (t, J = 8,7 Hz, 2H, PhH) ppm.

HRMS: calc. para C₁₁H₇FN₃S₃ 295,97861, encontrado 295,97777.

Ejemplo 16: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

15 A una disolución de 5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol (1,2 g, 4,31 mmol) y trietilamina (1,50 ml, 10,8 mmol) en DMSO (25 ml) se le añadió yodometano (0,54 ml, 8,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h bajo N₂ a 25°C. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH 80:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo ligero (0,76 g, 60 %).

20 ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,98-8,03 (m, 2H, PhH), 7,39 (t, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 7,09 (s, 2H, NH₂), 2,59 (s, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calc. para C₁₂H₁₀FN₄S₂ 293,0331, encontrado 293,0328.

Ejemplo 17: Síntesis de 2-(4-fluorobencil)-7-(metiltio)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 12 con un rendimiento de 87%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 16.

25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,27-7,32 (m, 2H, PhH), 7,03 (t, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 5,02 (s, 2H, NH₂), 4,31 (s, 2H, CH₂), 2,61 (s, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calc para C₁₃H₁₂FN₄S₂ 307,0487, encontrado 307,0482.

Ejemplo 18: Síntesis de 2-(4-fluorofenetil)-7-(metiltio)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

30 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 13 con un rendimiento de 61%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 16.

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,16-7,21 (m, 2H, PhH), 6,97 (t, J = 8,7 Hz, 2H, PhH), 5,30 (s, 2H, NH₂), 3,30 (t, J = 8,3, 2H, CH₂), 3,11 (t, J = 8,3, 2H, CH₂) ppm.

HRMS: calc. para C₁₄H₁₄FN₄S₂ 321,06439, encontrado 321,06362.

Ejemplo 19: Síntesis de 2-(2-(4-fluorofenoxi)etil)-7-(metiltio)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

35 Una disolución de *N*-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-3-(4-fluorofenoxi)propanamida (2,5 g, 8,11 mmol) y pentasulfuro de fósforo (3,60 g, 16,2 mmol) en piridina seca (40 ml) se sometió a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado se separó por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó. El 5-amino-2-(2-(4-fluorofenoxi)etil)-tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol bruto (2,0 g, 6,20 mmol) se redisolvió en DMSO (30 ml). Se añadieron trietilamina (0,85 ml, 6,12 mmol) y yodometano (0,31 ml, 4,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 100:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo ligero (0,45 g, 15 % en 2 etapas).

40 ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 6,96 (t, J = 9,1 Hz, 2H, PhH), 6,34-6,88 (m, 2H, PhH), 5,19 (s, 2H, NH₂), 4,31 (t, J = 6,2, 2H, CH₂), 3,48 (t, J = 6,2, 2H, CH₂) ppm.

45 HRMS: calc. para C₁₄H₁₄FN₄OS₂ 337,0593, encontrado 337,05827.

Ejemplo 20: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-5-metil-7-metiltio-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 14 con un rendimiento de 95%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 16.

5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8,07-8,11 (m, 2H, PhH), 7,19 (t, J = 8,7 Hz, 2H, PhH), 2,78 (s, 3H, CH_3), 2,71 (s, 3H, CH_3) ppm.

Ejemplo 21: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-7-metilsulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

10 A una disolución de 2-(4-fluorofenil)-7-metiltio-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (0,30 g, 1,03 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió *m*CPBA (70 %, 0,44 g, 2,57 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, mediante lo cual la temperatura de reacción se aumentó gradualmente de 0°C a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CHCl_3 y se lavó con una disolución saturada de NaHCO_3 , salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,31 g, 93%).

15 ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 8,11-8,16 (m, 2H, PhH), 7,12 (s, 2H, NH_2), 7,44 (t, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 3,58 (s, 3H, CH_3) ppm.

HRMS: calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}_2$ 325,02292, encontrado 325,02221.

Ejemplo 22: Síntesis de 2-(4-fluorobencil)-7-metilsulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 17 con un rendimiento de 71%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 21.

20 ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,58 (s, 2H, NH_2), 7,43-7,48 (m, 2H, PhH), 7,22 (t, J = 6,8 Hz, 2H, PhH), 4,47 (s, 2H, CH_2), 3,51 (s, 3H, CH_3) ppm.

HRMS: calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}_2$ 339,03857, encontrado 339,03804.

Ejemplo 23: Síntesis de 2-(4-fluorofenetil)-7-metilsulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

25 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 18 con un rendimiento de 35%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 21.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,17-7,22 (m, 2H, PhH), 6,98 (t, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 5,43 (s, 2H, NH_2), 3,43 (s, 3H, CH_3), 3,41 (t, J = 7,9, 2H, CH_2), 3,17 (t, J = 7,9, 2H, CH_2) ppm.

HRMS: calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}_2$ 353,05422, encontrado 353,05363.

Ejemplo 24: Síntesis de 2-(2-(4-fluorofenoxi)etil)-7-metilsulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

30 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 19 con un rendimiento de 28%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 21.

^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,57 (s, 2H, NH_2), 7,13 (t, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,98-7,03 (m, 2H, PhH), 4,39 (t, J = 5,9, 2H, CH_2), 3,55 (t, J = 5,9, 2H, CH_2) 3,49 (s, 3H, CH_3) ppm.

HRMS: calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}_2$ 369,04913, encontrado 369,04842.

Ejemplo 25: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

40 A una disolución de 2-(4-fluorofenil)-7-metilsulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (0,40 g, 1,23 mmol) y trietilamina (0,26 ml, 1,85 mmol) en dioxano (6 ml) se le añadió piperazina (0,16 g, 1,85 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 5 horas. Después de enfriar, los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo ligero (0,27 g, 67 %).

^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,09 (t, J = 9,2 Hz, 1 H, NH), 7,98-8,03 (m, 2H, PhH), 7,37 (t, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,58 (s, 2H, NH_2), 4,45 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,26 (br s, 4H, $\text{NH}(\text{CH}_2)_2$) ppm.

HRMS: calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_6\text{S}$ 331,1412, encontrado 331,11290.

Ejemplo 26: Síntesis de 2-(4-fluorobencil)-7-(piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

45 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 22 con un rendimiento de 50%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 25.

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,36-7,41 (m, 2H, PhH), 7,17 (t, J= 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,26 (s, 2H, NH₂), 4,27 (s, 2H, CH₂), 4,14 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 2,85 (t, J= 4,7 Hz, 4H, NH(CH₂)₂) ppm.

HRMS: calc. para C₁₆H₁₈FN₆S 345,12977, encontrado 345,12883.

Ejemplo 27: Síntesis de 2-(4-fluorofenetil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

- 5 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 23 con un rendimiento de 76%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 25.

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,26-7,31 (m, 2H, PhH), 7,08 (t, J= 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,19 (s, 2H, NH₂), 3,95 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,23 (t, J= 7,4, 2H, CH₂), 3,02 (t, J= 7,4, 2H, CH₂), 2,74 (br s, 4H, HN(CH₂)₂) ppm.

HRMS: calc. para C₁₇H₂₀FN₆S 359,14542, encontrado 359,14456.

- 10 Ejemplo 28: Síntesis de 7-(benciltio)-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

A una disolución de 5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol (50 mg, 0,8 mmol) y trietilamina (63 µl, 0,45 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadió bromuro de bencilo (43 µl, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo N₂ a 25°C durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH 100:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo ligero (40 mg, 60%).

- 15

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,95-7,98 (m, 2H, PhH), 7,44 (d, J= 6,6 Hz, 2H, PhH), 7,28-7,35 (m, 3H, PhH), 7,15 (t, J= 8,6 Hz, 2H, PhH), 5,09 (s, 2H, NH₂), 4,53 (s, 2H, CH₂) ppm.

HRMS: calc. para C₁₈H₁₄FN₄S₂ 369,06439, encontrado 369,06332.

- 20 Ejemplo 29: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-7-(2-metoxietoxi)-tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

A una disolución de Na (2,0 mg, 0,07 mmol) en 2-metoxietanol (1 ml) se le añadió 2-(4-fluorofenil)-7-metiltio-tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (40 mg, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 20 horas. Después de enfriar, la mezcla se neutralizó con HCl 1 N y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo bruto se extrajo con acetato de etilo, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH 100:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (35 mg, 80%).

- 25

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,98-8,02 (m, 2H, PhH), 7,14 (t, J= 8,5 Hz, 2H, PhH), 5,02 (s, 2H, NH₂), 4,70 (t, J= 5,0 Hz, 2H, OCH₂), 3,85 (t, J= 5,0 Hz, 2H, CH₂OCH₃), 3,46 (s, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calc. para C₁₄H₁₄FN₄O₂S 321,0821, encontrado 321,0812.

- 30 Ejemplo 30: Síntesis de 7-etoxi-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 29 usando etanol. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano 1:10) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (67%).

- 35 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,97-8,02 (m, 2H, PhH), 7,14 (t, J= 8,6 Hz, 2H, PhH), 5,04 (s, 2H, NH₂), 4,61 (q, J= 7,1 Hz, 2H, CH₂), 1,51 (t, J= 7,1 Hz, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calc. para C₁₃H₁₂FN₄OS 291,0716, encontrado 291,0717.

Ejemplo 31: Síntesis de 7-etoxi-2-(4-fluorobencil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 17 con un rendimiento de 36%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 29.

- 40 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,26-7,31 (m, 2H, PhH), 7,02 (t, J= 9,0 Hz, 2H, PhH), 4,95 (s, 2H, NH₂), 4,58 (q, J= 7,1 Hz, 2H, CH₂), 4,32 (s, 2H, CH₂), 1,50 (t, J= 7,1 Hz, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calc. para C₁₄H₁₄FN₄OS 305,08723, encontrado 305,08635.

Ejemplo 32: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-N-7-(3-metoxipropil)tiазolo[5,4-d]pirimidina-5,7-diamina

- 45 A una disolución de 2-(4-fluorofenil)-7-metilsulfonil-tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,15 mmol) y trietilamina (32 µl, 0,23 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió 3-metoxipropilamina (21 µl, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 5 horas. Después de enfriar, los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo bruto

se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 70:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (32 mg, 62%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,89-7,94 (m, 2H, PhH), 7,13 (t, J = 8,7 Hz, 2H, PhH), 6,37 (br s, 1 H, NH), 4,84 (s, 2H, NH_2), 3,68 (q, J = 6,3, 2H, NHCH_2), 3,56 (t, J = 5,9 Hz, 2H, OCH_2), 3,41 (s, 3H, OCH_3), 1,97 (quint, J = 6,3, 2H, CH_2) ppm.

HRMS: calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_5\text{OS}$ 334,1138, encontrado 334,1121.

Ejemplo 33: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 21, usando morfolina de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 32. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo ligero (77 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,86-7,90 (m, 2H, PhH), 7,14 (t, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 4,77 (s, 2H, NH_2), 4,35 (br s, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 3,85 (t, J = 3,9 Hz, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$) ppm.

HRMS: calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_5\text{OS}$ 332,0981, encontrado 332,0975.

Ejemplo 34: Síntesis de 2-(4-fluorobencil)-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 22 con un rendimiento de 67%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 32.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,24-7,28 (m, 2H, PhH), 7,02 (t, J = 8,7 Hz, 2H, PhH), 4,69 (s, 2H, NH_2), 4,27 (br s, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 4,21 (s, 2H, CH_2), 3,80 (t, J = 5,0 Hz, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$) ppm.

HRMS: calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_5\text{OS}$ 346,1138, encontrado 346,1125.

Ejemplo 35: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-7-(4-*m*-tolilpiperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del ejemplo 32, usando 1-*m*-tolilpiperazina. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (60%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,89-7,93 (m, 2H, PhH), 7,12-7,22 (m, 4H, PhH, tolilo H), 6,72-6,82 (m, 3H, tolilo H), 4,77 (s, 2H, NH_2), 4,51 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,33 (t, J = 5,0 Hz, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2,34 (s, 3H, CH_3) ppm.

HRMS: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_6\text{S}$ 421,16107, encontrado 421,15992.

Ejemplo 36: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-7-(4-(tiazol-2-il)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 32, usando 1-(tiazol-2-il)piperazina. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) para dar el compuesto del título puro en forma de un sólido blanco (43%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,87-7,92 (m, 2H, PhH), 7,24 (d, J = 3,6 Hz, 1H, tiazolilo H), 7,15 (t, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 6,63 (d, J = 3,6 Hz, 1 H, tiazolilo H), 4,81 (s, 2H, NH_2), 4,50 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,66 (t, J = 5,3 Hz, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$) ppm.

HRMS: calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_7\text{S}_2$ 414,09709, encontrado 414,09592.

Ejemplo 37: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-7-(4-pentilpiperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó usando un procedimiento similar al de la preparación del ejemplo 32, usando 1-pentilpiperazina. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (40%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,86-7,91 (m, 2H, PhH), 7,14 (t, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 4,77 (s, 2H, NH_2), 4,38 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2,61 (br s, 4H, pentil $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2,41 (t, J = 7,8 Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,00 (br s, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,56 (quint, J = 6,7 Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,28-1,34 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,91 (t, J = 6,5 Hz, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

HRMS: calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{S}$ 401,19237, encontrado 401,19102.

Ejemplo 38: Síntesis de 2-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)thiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-1-morfolinoetanona

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 32, usando 1-morfolino-2-(piperazin-1-il)etanona. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH 60:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo ligero (48 %).

- 5 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,85-7,89 (m, 2H, PhH), 7,13 (t, J= 8,4 Hz, 2H, PhH), 4,75 (s, 2H, NH₂), 4,37 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,71 (br s, 4H, morfolinilo H), 3,66 (br s, 4H, morfolinilo H), 3,25 (s, 2H, CH₂), 2,67 (t, J= 4,9 Hz, 4H, CH₂N(CH₂)₂) ppm.

HRMS: calc. para C₂₁H₂₅FN₇O₂S 458,17745, encontrado 458,17603.

Ejemplo 39: Síntesis de 7-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)thiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

- 10 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del ejemplo 32, usando 1-bencilpiperazina. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH 60:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (81%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,84-7,88 (m, 2H, PhH), 7,26-7,37 (m, 5H, PhH), 7,12 (t, J= 8,4 Hz, 2H, PhH), 4,73 (s, 2H, NH₂), 4,36 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,57 (s, 2H, CH₂), 2,59 (t, J= 4,7 Hz, 4H, CH₂N(CH₂)₂) ppm.

- 15 HRMS: calc. para C₂₂H₂₂FN₆S 421,16107, encontrado 421,15986.

Ejemplo 40: Síntesis de bencil-4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)thiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxilato

- 20 A una disolución de 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)thiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,15 mmol) y piridina (18 µl, 0,3 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió cloroformiato de bencilo (24 µl, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes, el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH 100:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (54 mg, 77%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,85-7,89 (m, 2H, PhH), 7,40-7,35 (m, 5H, PhH), 7,13 (t, J= 8,6 Hz, 2H, PhH), 5,19 (s, 2H, CH₂), 4,82 (s, 2H, NH₂), 4,34 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,66 (br s, 4H, CON(CH₂)₂) ppm.,

- 25 HRMS: calc. para C₂₃H₂₂FN₆O₂S 465,15090, encontrado 465,15005.

Ejemplo 41: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-7-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)thiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

- 30 A una disolución de 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)thiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,15 mmol) y piridina (18 µl, 0,3 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió cloruro de bencenosulfonilo (21 µl, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes, el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH 80:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (32 mg, 45%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 7,94-7,98 (m, 2H, PhH), 7,64-7,79 (m, 5H, PhH), 7,35 (t, J= 8,6 Hz, 2H, PhH), 6,48 (s, 2H, NH₂), 4,35 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,06 (br s, 4H, S-N(CH₂)₂) ppm.

- 35 HRMS: calc. para C₂₁H₂₀FN₆O₂S₂ 471,10732, encontrado 471,10694.

Ejemplo 42: Síntesis de 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)-thiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida

- 40 A una disolución de 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)thiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,15 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió isocianato de *p*-tolilo (21 µl, 0,17 mmol) en DMF (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes a vacío, el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH 100:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (31 mg, 44%).

- 45 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,86-7,91 (m, 2H, PhH), 7,26 (d, J=1,6 Hz, 2H, tolilo H), 7,10-7,23 (m, 4H, PhH, tolilo H), 6,34 (s, 1 H, NH), 4,81 (s, 2H, NH₂), 4,42 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,28 (t, J= 5,3 Hz, 4H, CON(CH₂)), 2,31 (s, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calc. para C₂₃H₂₃FN₇OS 464,1669, encontrado 464,1671.

Ejemplo 43: Síntesis de 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)thiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 42, usando *m*-tolilisocianato con un rendimiento de 57%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,86-7,91 (m, 2H, PhH), 7,25 (s, 1H, tolilo H), 7,12-7,22 (m, 4H, PhH, tolilo H), 6,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H, tolilo H), 6,41 (s, 1H, NH), 4,84 (s, 2H, NH_2), 4,42 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,68 (t, J = 5,3 Hz, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2)_2$), 2,33 (s, 3H, CH_3) ppm.

HRMS: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_7\text{OS}$ 464,1669, encontrado 464,1673.

5 Ejemplo 44: Síntesis de 4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazol[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 26 con un rendimiento de 72%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 42.

10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,06-7,29 (m, 5H, PhH, tolilo H), 7,04 (d, J = 4,7 Hz, 2H, PhH), 6,89 (d, J = 6,2 Hz, 1H, tolilo H), 6,30 (s, 1H, NH), 4,71 (s, 2H, NH_2), 4,34 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 4,23 (s, 2H, CH_2), 3,61-3,65 (m, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2)_2$), 2,34 (s, 3H, CH_3) ppm.

HRMS: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_7\text{OS}$ 478,1825, encontrado 478,1823.

Ejemplo 45: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazol[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

15 A una disolución de 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-amina (40 mg, 0,12 mmol) y piridina (15 μl , 0,18 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió cloruro de 4-clorofenoxiacetilo (27 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar los disolventes, el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (32 mg, 53%).

20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,86-7,91 (m, 2H, PhH), 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 2H, tolilo H), 7,15 (t, J = 8,4 Hz, 2H, PhH), 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 2H, tolilo H), 4,81 (s, 2H, NH_2), 4,75 (s, 2H, CH_2), 4,32 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,75 (quint, J = 5,0 Hz, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2)_2$) ppm.

HRMS: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClFN}_6\text{O}_2\text{S}$ 499,1119, encontrado 499,1130.

25 Ejemplo 46: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazol[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 26 con un rendimiento de 31%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 45.

30 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,23-7,28 (m, 4H, PhH), 7,02 (t, J = 8,7 Hz, 2H, PhH), 6,92 (d, J = 9,1 Hz, 2H, PhH), 4,74 (s, 2H, OCH_2), 4,71 (s, 2H, NH_2), 4,23-4,28 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 4,22 (s, 2H, CH_2), 3,67-3,75 (m, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2)_2$) ppm.

HRMS: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClFN}_6\text{O}_2\text{S}$ 513,2758, encontrado 513,12732.

Ejemplo 47: Síntesis de 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(2-(4-fluorofenil)-5-metiltiazol[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona

35 A una disolución de 7-cloro-2-(4-fluorofenil)-5-metiltiazol[5,4-d]pirimidina (30 mg, 0,11 mmol) y trietilamina (22 μl , 0,16 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió 2-(4-clorofenoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona (38 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 3 horas. Después de enfriar, los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 70:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (40 mg, 75 %).

40 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,93-7,97 (m, 2H, PhH), 7,26 (d, J = 9,1 Hz, 2H, tolilo H), 7,17 (t, J = 8,7 Hz, 2H, PhH), 6,93 (d, J = 9,1 Hz, 2H, tolilo H), 4,76 (s, 2H, CH_2), 4,42 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,79 (br s, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2)_2$) ppm.

HRMS: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClFN}_5\text{O}_2\text{S}$ 498,11668, encontrado 498,11541.

Ejemplo 48: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(2-(4-fluorofenoxi)etil)tiazol[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

45 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 24 con un rendimiento de 72%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 47.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,25 (d, J = 5,3 Hz, 2H, PhH), 6,83-7,00 (m, 6H, PhH), 4,72 (s, 2H, CH_2), 4,31 (t, J = 6,2 Hz, 2H, CH_2), 4,23 (br s, 4H, NCH_2), 3,71 (br s, 2H, CONCH_2), 3,65 (br s, 2H, CONCH_2), 3,40 (t, J = 6,2, 2H, CH_2) ppm.

HRMS: calc. para $C_{25}H_{25}ClFN_6O_3S$ 543,13814, encontrado 543,13690.

Ejemplo 49: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

5 A una disolución de 2-(4-fluorofenetil)-7-(metilsulfonyl)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (30 μ l, 0,21 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió 2-(4-clorofenoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona (51 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 3 horas. Después de enfriar, los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 /MeOH 70:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo ligero (64 mg, 85%).

10 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7,26 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 7,13-7,18 (m, 2H, PhH), 6,68 (d, J = 8,9, 2H, PhH), 6,93 (t, J = 9,1 Hz, 2H, PhH), 4,73 (br s, 4H, NH_2 , OCH_2), 4,23 (br s, 4H, $N(CH_2)_2$), 3,71 (br s, 2H, $CONCH_2$), 3,70 (br s, 2H, $CONCH_2$), 3,23 (t, J = 7,0, 2H, CH_2), 3,07 (t, J = 7,0, 2H, CH_2) ppm.

HRMS: calc. para $C_{25}H_{25}ClFN_6O_2S$ 527,14323, encontrado 527,14215.

Ejemplo 50: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

15 A una disolución de 2-(4-fluorofenetil)-7-(metilsulfonyl)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (40 mg, 0,11 mmol) y ácido 4-metoxifenoxiacético (30 mg, 0,17 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TBTU tetrafluoroborato de (*N,N,N',N'*-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio, 54 mg, 0,17 mmol), seguido de DIPEA (29 μ l, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (CH_2Cl_2 /MeOH 40:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (40 mg, 69%).

20 1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,27-7,32 (m, 2H, PhH), 7,09 (t, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,84-6,91 (m, 4H, PhH), 6,31 (br s, 2H, NH_2), 4,79 (s, 2H, CH_2), 4,22 (br s, 2H, NCH_2), 4,10 (br s, 2H, NCH_2), 3,69 (s, 3H, CH_3), 3,56 (br s, 4H, $CON(CH_2)_2$), 3,25 (t, J = 7,4, 2H, CH_2), 3,04 (t, J = 7,4, 2H, CH_2) ppm.

25 HRMS: calc. para $C_{26}H_{28}FN_6O_3S$ 523,19276, encontrado 523,19218.

Ejemplo 51: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 27 usando ácido 4-fluorofenoxiacético con un rendimiento de 56%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

30 1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,27-7,32 (m, 2H, PhH), 7,12 (t, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 7,09 (t, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 6,94-6,98 (m, 2H, PhH), 6,31 (br s, 2H, NH_2), 4,87 (s, 2H, CH_2), 4,23 (br s, 2H, NCH_2), 4,10 (br s, 2H, NCH_2), 3,56 (br s, 4H, $CON(CH_2)_2$), 3,25 (t, J = 7,3, 2H, CH_2), 3,05 (t, J = 7,3, 2H, CH_2) ppm.

HRMS: calc. para $C_{25}H_{25}F_2N_6O_2S$ 511,17278, encontrado 511,17170.

35 Ejemplo 52: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 27 usando ácido 4-bromofenoxiacético con un rendimiento de 47%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

40 1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,44 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 7,27-7,32 (m, 2H, PhH), 7,09 (t, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,92 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,31 (br s, 2H, NH_2), 4,91 (s, 2H, CH_2), 4,24 (br s, 2H, NCH_2), 4,10 (br s, 2H, NCH_2), 3,55 (br s, 4H, $CON(CH_2)_2$), 3,25 (t, J = 7,4, 2H, CH_2), 3,04 (t, J = 7,4, 2H, CH_2) ppm.

Ejemplo 53: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(*m*-toliloxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 27 usando ácido 3-metilfenoxiacético con un rendimiento de 44%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

45 1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ 7,28-7,32 (m, 2H, PhH), 7,16 (t, J = 7,7 Hz, 1H, PhH), 7,09 (t, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,73-6,78 (m, 3H, PhH), 6,31 (br s, 2H, NH_2), 4,84 (s, 2H, CH_2), 4,24 (br s, 2H, NCH_2), 4,10 (br s, 2H, NCH_2), 3,57 (br s, 4H, $CON(CH_2)_2$), 3,25 (t, J = 7,4, 2H, CH_2), 3,05 (t, J = 7,4, 2H, CH_2), 2,27 (s, 3H, CH_3) ppm.

HRMS: calc. para $C_{26}H_{28}FN_6O_2S$ 507,19785, encontrado 507,19725.

Ejemplo 54: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(2,4-diclorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 27 usando ácido 2,4-diclorofenoxiacético con un rendimiento de 43%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

- 5 ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,58 (d, J 2,6 Hz, 1 H, PhH), 7,28-7,37 (m, 3H, PhH), 7,07-7,12 (m, 3H, PhH), 6,32 (br s, 2H, NH₂), 5,07 (s, 2H, CH₂), 4,25 (br s, 2H, NCH₂), 4,11 (br s, 2H, NCH₂), 3,56 (br s, 4H, CON(CH₂)₂), 3,25 (t, J = 7,5, 2H, CH₂), 3,04 (t, J = 7,5, 2H, CH₂) ppm.

HRMS: calc. para C₂₅H₂₄Cl₂FN₆O₂S 561,10425, encontrado 561,10335.

- 10 Ejemplo 55: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenoxi)propan-1-ona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 27 usando ácido 3-(4-fluorofenoxi)propiónico con un rendimiento de 43%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

- 15 ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,27-7,33 (m, 2H, PhH), 7,06-7,14 (m, 4H, PhH), 6,92-6,97 (m, 2H, PhH), 6,30 (br s, 2H, NH₂), 4,19 (t, J = 5,8 Hz, 2H, OCH₂), 4,17 (br s, 2H, NCH₂), 4,09 (br s, 2H, NCH₂), 3,59 (br s, 4H, CON(CH₂)₂), 3,25 (t, J = 7,4, 2H, CH₂), 3,05 (t, J = 7,4, 2H, CH₂), 2,86 (t, J = 5,8, 2H, CH₂) ppm.

Ejemplo 56: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-5-metil-tiазolo[5,4-d]pirimidin-7(6H)-ona

- 20 A una disolución de 2-(4-fluorofenil)-7-metiltio-tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (0,15 g, 0,51 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió *m*CPBA (70 %, 0,32 g, 1,29 mmol) a 0°C. La temperatura se elevó gradualmente de 0°C a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante otras 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃ y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,10 g, 75%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 12,80 (s, 1H, NH), 8,03-8,08 (m, 2H, PhH), 7,40 (t, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 2,41 (s, 3H, CH₃) ppm.

- 25 HRMS: calc. para C₁₂H₉FN₃O₂S 262,04504, encontrado 262,04433.

Ejemplo 57: Síntesis de 7-cloro-2-(4-fluorofenil)-5-metil-tiазolo[5,4-d]pirimidina

- 30 A una disolución de 2-(4-fluorofenil)-5-metil-tiазolo[5,4-d]pirimidin-7(6H)-ona (0,40 g, 1,23 mmol) en POCl₃ se le añadió diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo N₂ a 90°C durante 3,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/EtOAc 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (42,8 mg, 40 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8,09-8,14 (m, 2H, PhH), 7,22 (t, J = 8,5 Hz, 2H, PhH), 2,83 (s, 3H, CH₃) ppm.

- 35 HRMS: calc. para C₁₂H₈ClFN₃S 280,01115, encontrado 280,01063.

Ejemplo 58: Síntesis de 4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

- 40 A una disolución de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,30 g, 0,16 mmol) y trietilamina (0,34 ml, 2,42 mmol) en diclorometano (8 ml) se le añadió cloruro de *p*-clorofenoxiacetilo (0,36 mg, 1,77 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes, el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 80:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,57 g, 100%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,25 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 4,68 (s, 2H, CH₂), 3,57 (br s, 4H, CON(CH₂)₂), 3,41 (br s, 4H, CON(CH₂)₂), 1,46 (s, 3H, CH₃) ppm.

- 45 HRMS: calc. para C₁₇H₂₄ClN₂O₄ 355,14246, encontrado 355,14167.

Ejemplo 59: Síntesis de 4-(*m*-tolilcarbamoil)piperazina-1-carboxilato de etilo

A una disolución de piperazina-1-carboxilato de etilo (1,0 g, 6,32 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió *m*-tolilisocianato (0,90 mg, 6,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar

los disolventes, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,6 g, 87%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,18 (s, 1 H, PhH), 7,10-7,15 (m, 2H, PhH), 6,83 (d, J= 6,4 Hz, 1H, PhH), 4,14 (q, J= 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3,42 (br s, 8H, N(CH₂)), 2,27 (s, 3H, CH₃), 1,26 (t, J= 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm.

5 MS 289,7 [M-H]

Ejemplo 60: Síntesis de 2-(4-clorofenoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona

Una suspensión de 4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 58, 0,58 g, 0,16 mmol) en diclorometano (8 ml) se trató gota a gota a temperatura ambiente con TFA hasta que el sólido se disolvió completamente. Se agitó la mezcla de reacción bajo nitrógeno durante la noche a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron a sequedad, se diluyeron con agua, y el sólido se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,30 g, 72%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 9,02 (s, 1H, NH), 7,32 (d, J= 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,96 (d, J= 8,8 Hz, 2H, PhH), 4,90 (s, 2H, CH₂), 3,65 (br s, 4H, CON(CH₂)), 3,18 (br s, 2H, NCH₂), 3,10 (br s, 2H, NCH₂) ppm.

HRMS: calc. para C₁₂H₁₆ClN₂O₂ 255,09003, encontrado 255,08913.

15 Ejemplo 61: Síntesis de *N-m*-tolilpiperazina-1-carboxamida

Una suspensión de 4-(*m*-tolilcarbamoil)piperazina-1-carboxilato de etilo (ejemplo 59, 1,5 g, 5,15 mmol) en diclorometano (25 ml) se trató gota a gota a temperatura ambiente con yodotrimetilsilano (1,6 ml, 11,3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción bajo nitrógeno durante la noche a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron a sequedad, se diluyeron con metanol, y el sólido se separó por filtración. El sólido se lavó con metanol y diclorometano, y se secó a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,1 g, 100%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 8,62 (s, 1H, NH), 7,29 (s, 1H, PhH), 7,27 (d, J= 7,3 Hz, 1 H, PhH), 7,13 (t, J= 7,3 Hz, 1H, PhH), 6,79 (d, J= 7,3 Hz, 1H PhH), 3,65 (br s, 4H, CON(CH₂)), 3,17 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 2,26 (s, 3H, CH₃) ppm.

MS 227,8 [M-H]

25 Ejemplo 62: Síntesis de 2-(1-(4-fluorofenil)etil)-7-metiltio-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

A una disolución de 2-(4-fluorobencil)-7-(metiltio)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (0,4 g, 1,31 mmol) y NaOH 2N (0,65 ml, 1,31 mmol) en DMSO (7 ml) se le añadió yodometano (81 µl, 1,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (hexano(EtOAc 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,29 g, 69%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,31(br s, 2H, PhH), 7,02 (br s, 2H, PhH), 5,16 (s, 2H, NH₂), 4,47 (br s, 1H, CH), 2,58 (s, 3H, CH₃), 1,76 (d, J= 6,6Hz, 3H, CHCH₃) ppm.

HRMS: calc. para C₁₄H₁₄FN₄S₂ 321,06439, encontrado 321,06377.

35 Ejemplo 63: Síntesis de 2-(1-(4-fluorofenil)-2-fenilet)-7-(metiltio)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del ejemplo 62, usando bromuro de bencilo. El residuo bruto se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice (hexano/EtOAc 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (67%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,13-7,25(m, 5H, PhH), 7,07 (d, J= 6,8 Hz, 2H, PhH), 6,96 (t, J= 8,5 Hz, 2H, PhH), 5,05 (s, 2H, NH₂), 4,52 (t, J= 7,8 Hz, 1H, CH), 3,74 (dd, J= 13,8, 7,8 Hz, 1H, bencilH), 3,30 (dd, J= 13,8, 7,8 Hz, 1H, bencilH), 2,59 (s, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calc. para C₂₀H₁₈FN₄S₂ 397,09569, encontrado 397,09495.

Ejemplo 64: Síntesis de 2-(1-(4-fluorofenil)etil)-7-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir del ejemplo 62 de acuerdo con el procedimiento para la preparación del ejemplo 21. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH 100:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (77%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,35-7,30 (m, 2H, PhH), 7,05 (t, J= 8,6 Hz, 2H, PhH), 5,49 (s, 2H, NH₂), 4,54 (q, J= 7,1, 1H, CH), 3,49 (s, 3H, CH₃), 1,83 (d, J= 7,1 Hz, 3H, CHCH₃) ppm.

HRMS: calc. para $C_{14}H_{14}FN_4O_2S_2$ 353,05422, encontrado 353,05356.

Ejemplo 65: Síntesis de 2-(1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)-7-(metilsulfonyl)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir del ejemplo 63 de acuerdo con el procedimiento para la preparación del ejemplo 21. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice ($CH_2Cl_2/MeOH$ 100:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (85%).

1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,59 (s, 2H, NH_2), 7,44-7,49 (m, 2H, PhH), 7,11-7,24 (m, 7H, PhH), 4,96 (t, J = 7,8 Hz, 1 H, CH), 3,67 (dd, J = 13,8, 7,8 Hz, 1H, bencilH), 3,53 (s, 3H, CH_3), 3,35 (dd, J = 13,8, 7,8 Hz, 1H, bencilH) ppm.

HRMS: calc. para $C_{20}H_{18}FN_4O_2S_2$ 429,08552, encontrado 429,08481.

10 Ejemplo 66: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(1-(4-fluorofenil)etil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

A una disolución de 2-(1-(4-fluorofenil)etil)-7-(metilsulfonyl)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (30 μ l, 0,21 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió 2-(4-clorofenoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona (51 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH$ 70:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (50 mg, 67 %).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7,29-7,25 (m, 4H, PhH), 7,02 (t, J = 8,1 Hz, 2H, PhH), 6,92 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 4,74 (s, 4H, OCH_2 , NH_2), 4,33 (q, J = 7,3 Hz, 1 H, CH), 4,27 (br s, 4H, $N(CH_2)_2$), 3,71 (br s, 4H, $CON(CH_2)_2$), 1,73 (d, J = 7,3 Hz, 3H, $CHCH_3$) ppm.

20 HRMS: calc. para $C_{25}H_{25}ClFN_6O_2S$ 527,14323, encontrado 527,14230.

Ejemplo 67: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se sintetizó a partir del ejemplo 65 de acuerdo con el procedimiento para la preparación del ejemplo 66. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice ($CH_2Cl_2/MeOH$ 70:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (60 mg, 83 %).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7,17-7,28 (m, 7H, PhH), 6,91-7,05 (m, 6H, PhH), 4,74 (s, 2H, OCH_2), 4,70 (s, 2H, NH_2), 4,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H, CH), 4,24 (br s, 4H, $N(CH_2)_2$), 3,72 (br s, 2H, $CONCH_2$), 3,66 (br s, 2H, $CONCH_2$), 3,62 (dd, J = 13,8, 7,7 Hz, 1H, bencilH), 3,26 (dd, J = 13,8, 7,8 Hz, 1H, bencilH) ppm.

HRMS: calc. para $C_{31}H_{29}ClFN_6O_2S$ 603,17453, encontrado 603,17371.

30 Ejemplo 68: Síntesis de 4-(5-amino-2-(1-(4-fluorofenil)etil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-*m*-tolilpiperazina-1-carboxamida

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del ejemplo 66, usando -N-*m*-tolilpiperazina-1-carboxamida. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH$ 50:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (76%).

1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 8,50 (s, 1 H, NH), 7,38-7,43 (m, 2H, PhH), 7,32 (s, 1H, PhH), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, PhH), 7,18 (t, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 7,12 (t, J = 7,8 Hz, 1 H, PhH), 6,76 (d, J = 7,4 Hz, 1 H, PhH), 6,33 (s, 2H, NH_2), 4,51 (q, J = 7,1 Hz, 1 H, CH), 4,22 (br s, 4H, $N(CH_2)_2$), 3,57 (br s, 4H, $CON(CH_2)_2$), 2,25 (s, 3H, CH_3), 1,67 (d, J = 7,1 Hz, 3H, $CHCH_3$) ppm.

Ejemplo 69: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-5,7-bis(metiltio)tiазolo[5,4-d]pirimidina

40 A una disolución de 2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidina-5,7-ditiol (0,20 g, 0,68 mmol) y trietilamina (0,33 ml, 2,37 mmol) en DMSO (3 ml) se le añadió yodometano (0,13 ml, 2,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo N_2 a 25°C durante 12 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc(Hex 1:40) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo ligero (0,19 g, 87 %).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8,04-8,09 (m, 2H, PhH), 7,18 (t, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 2,70 (s, 3H, CH_3), 2,66 (s, 3H, CH_3) ppm.

HRMS: calc. para $C_{13}H_{11}FN_3S_3$ 324,00991, encontrado 324,00908.

Ejemplo 70: Síntesis de 5,7-bis(butiltio)-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con un procedimiento para la preparación del ejemplo 69, usando bromuro de m-butilo. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc/Hex 1:100) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (53%).

- 5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8,03-8,08 (m, 2H, PhH), 7,18 (t, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 3,34 (t, J = 7,3 Hz, 2H, SCH_2), 3,24 (t, J = 7,3 Hz, 2H, SCH_2), 1,73-1,82 (m, 4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,48-1,55 (m, 4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH_3), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH_3) ppm.

HRMS: calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{S}_3$ 408,10381, encontrado 408,10259.

Ejemplo 71: Síntesis de 5,7-bis(benciltio)-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina

- 10 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con un procedimiento para la preparación del ejemplo 69, usando bromuro de bencilo. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc/Hex 1:100) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (97%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8,01-8,04 (m, 2H, PhH), 7,41-7,45 (m, 4H, PhH), 7,28-7,32 (m, 6H, PhH), 7,17 (t, J = 8,5 Hz, 2H, PhH), 4,54 (s, 2H, CH_2), 4,49 (s, 2H, CH_2) ppm.

- 15 HRMS: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{S}_3$ 476,0725, encontrado 476,3023.

Ejemplo 72: Síntesis de 7-etoxi-2-(4-fluorofenil)-5-(metiltio)tiazolo[5,4-d]pirimidina

- 20 A una disolución de Na (2,0 mg, 0,08 mmol) en etanol (1 ml) se le añadió 2-(4-fluorofenil)-5,7-bis(metiltio)tiazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla se neutralizó con HCl 1 N y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo bruto se redisolvió en acetato de etilo, se extrajo con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar los disolventes, el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc/Hex 1:50) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (30 mg, 60%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8,02-8,07 (m, 2H, PhH), 7,17 (t, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 4,71 (q, J = 7,1 Hz, 2H, OCH_2), 2,63 (s, 3H, SCH_3), 1,54 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH_3) ppm.

- 25 HRMS: calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FN}_3\text{OS}_2$ 322,04841, encontrado 322,04753.

Ejemplo 73: Síntesis de 7-etoxi-2-(4-fluorofenil)-5-metilsulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con un procedimiento para la preparación del ejemplo 21. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc/Hex 1:30) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (61%).

- 30 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8,11-8,16 (m, 2H, PhH), 7,23 (t, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 4,84 (q, J = 7,1 Hz, 2H, CH_2), 1,61 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH_3) ppm.

HRMS: calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}_2$ 354,03824, encontrado 354,03748.

Ejemplos 74 - 76: Síntesis de análogos de 2-(acilamino)malonato de dietilo

Procedimiento general

- 35 A una disolución de hidrocloreto de 2-aminomalonato de dietilo (4,23 g, 20 mmol) en piridina (50 ml) se le añadió cloruro de ácido (20 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se recogió, se lavó con agua y se secó sobre P_2O_5 , proporcionando el compuesto del título.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

- 40 Ejemplo 74: Síntesis de 2-(ciclopropanocarboxamido)malonato de dietilo

Este compuesto se sintetizó con 91% de rendimiento, usando cloruro de ciclopropanocarbonilo.

MS m/z (%): 244 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100)

Ejemplo 75: Síntesis de 2-(2-metoxiacetamido)malonato de dietilo

Este compuesto se sintetizó a partir de cloruro de 2-metoxiacetilo con 97% de rendimiento.

- 45 MS m/z (%): 248 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100)

Ejemplo 76: Síntesis de 2-hexanamidomalonato de dietilo

Este compuesto se sintetizó a partir de cloruro de hexanoílo con 95% de rendimiento.

MS m/z (%): 274 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplos 77 - 79: Síntesis de análogos de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(acilamino)pirimidina

5 Procedimiento general

Se añadió sodio (0,58 g, 25 mmol) a etanol absoluto (50 ml). Después de disolver el sodio por completo, se añadieron 2-(acilamino)malonato de dietilo (2,43 g, 10 mmol) e hidrocloreto de guanidina (1,20 g, 12,5 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol. El precipitado luego se disolvió en una pequeña cantidad de agua y se neutralizó hasta pH = 3-4 con ácido acético. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó sobre P_2O_5 , proporcionando los compuestos del título.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 77: Síntesis de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(ciclopropanamido)pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(ciclopropanocarboxamido)malonato de dietilo con 91% de rendimiento.

15 MS m/z (%): 209 ($[M-H]^-$, 100)

Ejemplo 78: Síntesis de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(2-metoxiacetamido)pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-metoxiacetamido)malonato de dietilo con 65% de rendimiento.

MS m/z (%): 213 ($[M-H]^-$, 100)

Ejemplo 79: Síntesis de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-hexanamidopirimidina

20 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-hexanamidomalonato de dietilo (2,73 g, 10 mmol) con 83% de rendimiento.

MS m/z (%): 239 ($[M-H]^-$, 100)

Ejemplos 80 - 86: Síntesis de análogos de 2-amino-5-acilamino-4,6-dihidroxipirimidina

Procedimiento general

25 A una disolución enfriada con hielo de 2,5-diaminopirimidina-4,6-diol (1,78 g, 10 mmol) en NaOH 1N (25 ml), se le añadió lentamente un cloruro de ácido apropiado (10 mmol). La mezcla resultante se agitó y calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl hasta pH 5. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P_2O_5 , proporcionando el compuesto del título.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento general:

Ejemplo 80: Síntesis de 2-amino-5-ciclohexanocarboxamido-4,6-dihidroxipirimidina

30 Este compuesto se sintetizó a partir de cloruro de ciclohexano carbonilo con 87% de rendimiento.

MS m/z (%): 253 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 81: Síntesis de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-nicotinamidopirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de hidrocloreto de nicotinoil cloruro con 81% de rendimiento.

MS m/z (%): 248 ($[M+H]^+$, 100)

35 Ejemplo 82: Síntesis de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(3-fenilpropanamido)pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de cloruro de 3-fenilpropanoílo con 96% de rendimiento.

MS m/z (%): 275 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 83: Síntesis de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(4-clorofenilacetamido)pirimidina

40 Este compuesto se sintetizó a partir de cloruro de 4-clorofenilacetilo para dar el compuesto del título con 95% de rendimiento.

MS m/z (%): 295 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 84: Síntesis de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(3,4-diclorobenzamido)pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de cloruro de 3,4-diclorobenzoílo para dar el compuesto del título con 89% de rendimiento.

MS m/z (%): 315 ($[M+H]^+$, 100)

5 Ejemplo 85: Síntesis de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(3-metoxibenzamido)pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de cloruro de 3-metoxibenzoílo para dar el compuesto del título con 94% de rendimiento.

MS m/z (%): 277 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 86: Síntesis de 2-amino-4, 6-dihidroxipirimidin-5-ilcarbamato de etilo

10 Este compuesto se sintetizó a partir de cloroformiato de etilo para dar el compuesto del título con 89% de rendimiento.

Ejemplos 87 - 88: Síntesis de análogos de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(acilamino)pirimidina

Procedimiento general

15 Una suspensión de ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico (973 mg, 6,0 mmol) en SOCl_2 (5 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se redisolvió en dioxano (5 ml) y se añadió a una disolución en agitación de 2,5-diamino-4,6-dihidroxipirimidina (893 mg, 5,0 mmol) en NaOH 1 N (20 ml) a 0°C. La mezcla se agitó y se calentó a temperatura ambiente en 1 h. Después de la neutralización con hidrócloruro 1 N hasta pH = 5, el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P_2O_5 , proporcionando el compuesto del título.

20 Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 87 Síntesis de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(1-fenilciclopropanocarboxamido)pirimidina

Este compuesto se sintetizó usando ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico, para dar el compuesto del título con 87% de rendimiento.

MS m/z (%): 285 ($[M-H]^-$, 100)

25 Ejemplo 88: Síntesis de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxamido)pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico para dar el compuesto del título con 84% de rendimiento.

MS m/z (%): 321 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplos 89 - 98: Síntesis de análogos de 5-amino-2-substituted-tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

30 Procedimiento general

35 Una suspensión del análogo de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(acilamino)pirimidina apropiado (630 mg, 3 mmol) y P_2S_5 (1,33 g, 6 mmol) en piridina (15 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se resuspendió en 20 ml de agua. Se añadió bicarbonato de sodio (1,27 g, 9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua, produciendo el compuesto del título en bruto, que se usó sin purificación adicional (450 mg, 67%).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 89: Síntesis de 5-amino-2-ciclopropiltiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(acilamino)pirimidina con 67% de rendimiento.

MS m/z (%): 223 ($[M-H]^-$, 100)

40 Ejemplo 90: Síntesis de 5-amino-2-(2-feniletil)tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(3-fenilpropanamido)pirimidina (550 mg, 2,0 mmol), produciendo el compuesto del título (530 mg, 92%).

MS m/z (%): 289 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 91: Síntesis de 5-amino-2-(3-piridinil)thiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(3-nicotinamido)pirimidina (494 mg, 2,0 mmol), produciendo el compuesto del título (260 mg, 50%).

MS m/z (%): 262 ($[M+H]^+$, 100)

5 Ejemplo 92: Síntesis de 5-amino-2-(ciclohexil)thiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-ciclohexanocarboxamidopirimidina (504 mg, 2,0 mmol), para dar el compuesto del título (400 mg, 75%).

MS m/z (%): 267 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 93: Síntesis de 5-amino-2-(4-clorobencil)thiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

10 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(4-clorofenilacetamido)pirimidina (589 mg, 2,0 mmol), produciendo el compuesto del título (500 mg, 81%).

MS m/z (%): 309 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 94: Síntesis de 5-amino-2-(4-clorofenil)thiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

15 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(4-clorobenzamido)pirimidina (560 mg, 2,0 mmol), proporcionando el compuesto del título (450 mg, 76%).

MS m/z (%): 295 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 95: Síntesis de 5-amino-2-(3-metoxifenil)thiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(4-metoxibenzamido)pirimidina (1,10 g, 4,0 mmol), produciendo el compuesto del título (1,0 g, 86%).

20 MS m/z (%): 291 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 96: Síntesis de 5-amino-2-(3,4-diclorofenil)thiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(3,4-diclorobenzamido)pirimidina (1,26 g, 4,0 mmol), proporcionando el compuesto del título (1,1 g, 83%).

MS m/z (%): 329 ($[M+H]^+$, 100)

25 Ejemplo 97: Síntesis de 5-amino-2-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(1-fenilciclopropanocarboxamido)pirimidina (1,15 g, 4,0 mmol), proporcionando el compuesto del título (1,1 g, 92%).

MS m/z (%): 301 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 98: Síntesis de 5-amino-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)thiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

30 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(1-fenilciclopropanocarboxamido)pirimidina (1,28 g, 4,0 mmol), proporcionando el compuesto del título (1,1 g, 82%).

MS m/z (%): 335 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplos 99 - 105: Síntesis de análogos de 5-amino-2-sustituido-7-metiltio-thiazolo[5,4-d]pirimidina

Procedimiento general

35 A una suspensión de un 5-amino-2-sustituido-thiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol apropiado (340 mg, 1,5 mmol) en NaOH 1N (10 ml), se le añadió MeI (112 μ l, 1,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/50), proporcionando los compuestos del título puros.

40 Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 99: Síntesis de 5-amino-2-ciclopropil-7-metiltio-thiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-ciclopropil-thiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol con 92% de rendimiento.

MS m/z (%): 239 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 100: Síntesis de 5-amino-2-(2-feniletil)-7-metiltiotiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(2-feniletil)tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol (288 mg, 1,0 mmol), proporcionando el compuesto del título puro (190 mg, 63%).

5 MS m/z (%): 303 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 101: Síntesis de 5-amino-2-ciclohexil-7-metiltiotiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-ciclohexiltiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol (133 mg, 0,5 mmol), proporcionando el compuesto del título puro (80 mg, 57%).

MS m/z (%): 281 ($[M+H]^+$, 100)

10 Ejemplo 102: Síntesis de 5-amino-2-(3-piridinil)-7-metiltiotiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(3-piridinil)tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol (261 mg, 1,0 mmol), proporcionando el compuesto del título puro (150 mg, 54%).

MS m/z (%): 276 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 103: Síntesis de 5-amino-2-(4-clorobencil)-7-metiltiotiazolo[5,4-d]pirimidina

15 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(4-clorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol (308 mg, 1,0 mmol), proporcionando el compuesto del título puro (100 mg, 31%).

MS m/z (%): 323 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 104: Síntesis de 5-amino-2-(3-metoxifenil)-7-metiltiotiazolo[5,4-d]pirimidina

20 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(3-metoxifenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol (290 mg, 1,0 mmol), proporcionando el compuesto del título puro (250 mg, 82%).

MS m/z (%): 305 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 105: Síntesis de 5-amino-2-(4-clorofenil)-7-(metiltio)tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(4-clorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol (443 mg, 1,5 mmol), proporcionando el compuesto del título puro (380 mg, 82%).

25 MS m/z (%): 309 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 106: Síntesis de 5-amino-2-ciclopropil-7-metilsulfoniltio-tiazolo[5,4-d]pirimidina

30 A una suspensión enfriada con hielo de 5-amino-2-ciclopropil-7-metiltiotiazolo[5,4-d]pirimidina (120 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (5 ml), se le añadió *m*CPBA (1250 mg, 1,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora y luego se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de acetona y diclorometano (en una relación de 1/30), proporcionando el compuesto del título puro (81 mg, 60%).

MS m/z (%): 271 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 107: Síntesis de 5-amino-2-ciclopropil-7-metoxitiazolo[5,4-d]pirimidina

35 Una mezcla de 5-amino-2-ciclopropil-7-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-d]pirimidina (54 mg, 0,2 mmol) y K_2CO_3 (69 mg, 0,5 mmol) en dioxano (10 ml) y metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/60), proporcionando el compuesto del título puro (40 mg, 90%).

MS m/z (%): 223 ($[M+H]^+$, 100)

40 Ejemplo 108: Síntesis de 5-amino-2-ciclopropil-7-*N*-piperazino-tiazolo[5, 4-d]pirimidina

45 A una disolución de 5-amino-2-ciclopropil-7-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-d]pirimidina (54 mg, 0,2 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió piperazina (86 mg, 1,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Los disolventes se evaporaron al vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/5), proporcionando el compuesto del título puro (50 mg, 91%).

MS *m/z* (%): 277 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplos 109 - 111: Síntesis de análogos de 5-amino-2-sustituido-7-(*N*-piperazino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidina

Procedimiento general

- 5 Una mezcla de un análogo de 5-amino-2-sustituido tiazolo[5,4-*d*]pirimidina-7-tiol (4,0 mmol) y piperazina (1,72 g, 20 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (HMDS, 5 ml) y piridina (20 ml) se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/5), proporcionando los compuestos del título puros.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con este procedimiento:

- 10 Ejemplo 109: Síntesis de 5-amino-2-(3,4-diclorofenil)-7-(*N*-piperazino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(3,4-clorofenil)tiazolo[5,4-*d*]pirimidina-7-tiol con 51% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 381 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 110: Síntesis de 5-amino-2-(1-fenilciclopropil)-7-(*N*-piperazino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidina

- 15 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-*d*]pirimidina-7-tiol (600 mg, 2,0 mmol), proporcionando el compuesto del título puro (450 mg, 64%).

MS *m/z* (%): 353 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 111 Síntesis de 5-amino-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-7-(*N*-piperazino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidina

- 20 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-*d*]pirimidina-7-tiol (1,34 g, 4,0 mmol), proporcionando el compuesto del título puro (1,1 g, 71%).

MS *m/z* (%): 387 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 112: Síntesis de 5-amino-2-metiltio-7-oxo-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina

- 25 Una suspensión de 2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-ilcarbamato de etilo (0,43 g, 2,0 mmol) y P₂S₅ (1,33 g, 6 mmol) en piridina (20 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se resuspendió en 20 ml de agua. Se añadió carbonato sódico (1,27 g, 9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó hasta pH = 5,6, el precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. El producto bruto se disolvió en NaOH 1N (20 ml) y se añadió Mel (120 µl, 2,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/50), proporcionando el compuesto del título puro (210 mg, 49%).
- 30

MS *m/z* (%): 215 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 113: Síntesis de 5-amino-7-*N*-piperazino-2-metiltio-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina

- 35 A una suspensión de 5-amino-7-oxo-2-tiometil-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina (107 mg, 0,5 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron piperazina (215 mg, 2,5 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP, 290 mg, 0,66 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 120 µl, 0,79 mmol), respectivamente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/8), proporcionando el compuesto del título puro (130 mg, 82%).
- 40

MS *m/z* (%): 283 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplos 114 - 117: Síntesis de análogos de tiazolo [5,4-*d*]pirimidina 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-sustituidos

Procedimiento general

- 45 A una disolución del análogo de 5-amino-2-sustituido -7-*N*-piperazino-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina (260 mg, 1,0 mmol) en dioxano (10 ml), se le añadieron DIPEA (330 µl, 2,0 mmol) y cloruro de 4-clorofenoxiacetilo (246 mg, 1,2 mmol) respectivamente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla

se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/40), proporcionando los compuestos del título puros.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 114: Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-d]pirimidina

- 5 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(1-fenilciclopropil)-7-(N-piperazino)tiazolo[5,4-d]pirimidina (35 mg, 0,1 mmol), proporcionando el compuesto del título puro (49 mg, 92%).

MS m/z (%): 521 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 115: Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-metiltio-tiazolo[5,4-d]pirimidina

- 10 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-7-(N-piperazino)-2-metiltio-tiazolo[5,4-d]pirimidina (113 mg, 0,36 mmol), proporcionando el compuesto del título puro (120 mg, 75%).

MS m/z (%): 451 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 116 Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(3,4-diclorofenil)-7-(N-piperazino)tiazolo[5,4-d]pirimidina (190 mg, 0,5 mmol), proporcionando el compuesto del título puro (150 mg, 55%).

- 15 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C): δ = 8,13 (s, 1 H, ArH), 7,91 (d, J=8,6 Hz, 1 H, ArH), 7,74 (d, J=8,6 Hz, 1 H, ArH), 7,32 (d, J= 9,0 Hz, 2H, ArH), 6,97 (d, J= 9,0 Hz, 2H, ArH), 4,93 (s, 2H, NH₂), 4,90 (s, 2H, CH₂), 4,42 (br s, 2H, NCH₂), 4,22 (br s, 2H, NCH₂), 3,64 (br s, 4H, NCH₂) ppm.

MS m/z (%): 549 ($[M+H]^+$, 98)

- 20 Ejemplo 117: Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-7-(N-piperazino)tiazolo[5,4-d]pirimidina (39 mg, 0,1 mmol), proporcionando el compuesto del título puro (50 mg, 89%).

MS m/z (%): 555 ($[M+H]^+$, 100)

- 25 Ejemplos 118 - 124: Síntesis de análogos de tiazolo [5,4-d]pirimidina 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-sustituidos

Procedimiento general

- 30 A una disolución del análogo de 5-amino-7-metiltio-2-sustituido-tiazolo[5,4-d]pirimidina (76 mg, 0,25 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió *m*CPBA (250 mg, 1,0 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se añadió una disolución de piperazina (215 mg, 2,5 mmol) en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en dioxano (5 ml). Luego se añadió una disolución de cloruro de 4-clorofenoxiacetilo en dioxano (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los disolventes se evaporaron al vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/50), proporcionando el compuesto del título puro.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 118: Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(2-feniletíl)tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se preparó a partir de 5-amino-7-metiltio-2-(2-feniletíl)tiazolo[5, 4-d]pirimidina con 71% de rendimiento.

- 40 MS m/z (%): 509 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 119: Síntesis de 5-amino-2-ciclopropil-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se preparó a partir de 5-amino-2-ciclopropil-7-N-piperazino-tiazolo[5,4-d]pirimidina (15 mg, 0,05 mmol), proporcionando el compuesto del título puro (20 mg, 83%).

MS m/z (%): 445 ($[M+H]^+$, 100)

- 45

Ejemplo 120: Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-ciclohexiltiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se preparó a partir de 5-amino-2-ciclohexil-7-metiltiotiazolo[5,4-d]pirimidina (56 mg, 0,2 mmol), proporcionando el compuesto del título puro (60 mg, 62%).

MS m/z (%): 487 ($[M+H]^+$, 100)

- 5 Ejemplo 121: Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(piridina-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina y 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(N-oxopiridina-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina

Estos compuestos se prepararon a partir de 5-amino-7-(metiltio)-2-(piridina-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina (69 mg, 0,25 mmol), proporcionando los ejemplos 121a y 121b.

Ejemplo 121a: 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(piridina-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 41%)

- 10 MS m/z (%): 482 ($[M+H]^+$, 100)

y

Ejemplo 121b: 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(N-oxopiridina-3-il)tiazolo[5, 4-d]pirimidina (20 mg, 17%).

MS m/z (%): 498 ($[M+H]^+$, 100)

- 15 Ejemplo 122 Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(4-clorofenilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se preparó a partir de 5-amino-2-(4-clorofenilmetil)-7-metiltiotiazolo[5,4-d]pirimidina (100 mg, 0,31 mmol), proporcionando el compuesto del título puro (140 mg, 85%).

MS m/z (%): 529 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 123 Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(4-clorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina

- 20 Este compuesto se preparó a partir de 5-amino-2-(4-clorofenil)-7-metiltiotiazolo[5,4-d]pirimidina (154 mg, 0,5 mmol), proporcionando el compuesto del título puro (190 mg, 74%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C): δ = 7,94(d, J= 9,0 Hz, 2H, ArH), 7,58 (d, J=9,0 Hz, 2H, ArH), 7,34 (d, J= 9,0 Hz, 2H, ArH), 6,99 (d, J= 9,0 Hz, 2H, ArH), 6,55 (s, 2H, NH₂), 4,93 (s, 2H, CH₂), 4,35 (br s, 2H, NCH₂), 4,22 (br s, 2H, NCH₂), 3,64 (br s, 4H, NCH₂) ppm.

- 25 MS m/z (%): 515 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 124: Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(3-metoxifenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se preparó a partir de 5-amino-2-(3-metoxifenil)-7-metiltiotiazolo[5,4-d]pirimidina (152 mg, 0,5 mmol), proporcionando el compuesto del título puro (120 mg, 47%).

- 30 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C): δ = 7,51-7,41 (m, 3H, ArH), 7,32 (d, J=9,0 Hz, 2H, ArH), 7,09 (m, 1H, ArH), 6,97 (d, J= 9,0 Hz, 2H, ArH), 6,52 (s, 2H, NH₂), 4,93 (s, 2H, CH₂), 4,36 (br s, 2H, NCH₂), 4,22 (br s, 2H, NCH₂), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 3,64 (br s, 4H, NCH₂) ppm.

MS m/z (%): 511 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 125: Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(1-(4-clorofenil)etil)tiazolo[5,4-d]pirimidina

- 35 A una suspensión de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(4-clorofenilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidina (53 mg, 0,1 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron NaOH 1 N (150 μ l, 0,15 mmol) y Mel (7 μ l, 0,11 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/80), proporcionando el compuesto del título puro (40 mg, 74%).

- 40 MS m/z (%): 543 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 126: Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-metilsulfinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina

A una suspensión enfriada de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-metiltio-tiazolo[5,4-d]pirimidina (90 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió mCPBA (125 mg, 0,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0° C durante 2 h. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida

sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/80), proporcionando el compuesto del título puro (65 mg, 70%).

MS m/z (%): 467 ($[M+H]^+$, 100)

5 Ejemplo 127: Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(4-fluorofenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

10 Una mezcla de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-metilsulfinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina (47 mg, 0,1 mmol) y 4-fluoroanilina (95 μ l, 1 mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/80), proporcionando el compuesto del título puro (45 mg, 88%).

MS m/z (%): 514 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplos 128 - 129: Síntesis de análogos de 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-(2-ariloxiacetil)-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Procedimiento general

15 A una disolución de 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-piperazin-1-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,15 mmol) y un derivado de ácido 2-ariloxiacético (0,23 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TBTU (0,23 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,23 mmol, 37 μ l). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil era una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación gradualmente en el intervalo de 100% CH_2Cl_2 a 1% CH_3OH en CH_2Cl_2), proporcionando los compuestos del título puros, que se caracterizaron por sus espectros de masas como se indica a continuación.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 128: Síntesis de 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-[2-(4-bromofenoxi)acetil]-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

25 Este compuesto se obtuvo a partir de ácido 2-(4-bromofenoxi)acético (43 mg);

MS m/z (%): 543 ($[M+H]^+$, 100).

Ejemplo 129: Síntesis de 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se obtuvo a partir de ácido 2-(3-nitrofenoxi)acético (49 mg);

MS m/z (%): 510 ($[M+H]^+$, 100).

30 Ejemplo 130: Síntesis de 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-(2-fenoxiacetil)-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

35 A una disolución de 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-piperazin-1-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,15 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,33 mmol, 55 μ l) seguida de cloruro de fenoxiacetilo (0,17 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil era una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila gradualmente entre 100% CH_2Cl_2 y 0,5% CH_3OH en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto del título puro (30 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS m/z (%): 465 ($[M+H]^+$, 100).

Ejemplo 131: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

40 A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-piperazin-1-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,14 mmol) y ácido 3-nitrofenoxiacético (0,23 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TBTU (0,21 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,21 mmol, 35 μ l). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil era una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila gradualmente entre 100% CH_2Cl_2 y 0,5% CH_3OH en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto del título puro (41 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS m/z (%): 538 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 132: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(4-clorofenil)acetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

50 A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-piperazin-1-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,14 mmol) y ácido 4-clorofenilacético (0,21 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TBTU (0,21 mmol) seguido de diisopropiletilamina

(0,21 mmol, 35 µl). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila entre 100% CH₂Cl₂ y 1% CH₃OH en CH₂Cl₂), proporcionando el compuesto del título puro (44 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS *m/z* (%): 511 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 133: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-*m*-tolilcarbamoilpiperazin-1-il)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina

A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-piperazin-1-il-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina (50 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió 3-metilfenilisocianato (0,15 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila entre 100% CH₂Cl₂ y 2% CH₃OH en CH₂Cl₂), proporcionando el compuesto del título puro (28 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS *m/z* (%): 492 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 134: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-fenoxiacetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina

A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-piperazin-1-il-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina (50 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,33 mmol, 55 µl) seguido de cloruro de fenoxiacetilo (0,17 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila entre 100% CH₂Cl₂ y 2% CH₃OH en CH₂Cl₂), proporcionando el compuesto del título puro (34 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS *m/z* (%): 493 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 135: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-[4-(4-clorobenzoil)piperazin-1-il]-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina

A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-piperazin-1-il-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina (50 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (0,33 mmol, 55 µl) y cloruro de 4-clorobenzoilo (0,15 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila entre 100% CH₂Cl₂ y 1% CH₃OH en CH₂Cl₂), proporcionando el compuesto del título puro (31 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS *m/z* (%): 497 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 136: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-[4-(3-fenilpropionil)piperazin-1-il]-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina

A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-piperazin-1-il-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina (80 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (0,49 mmol, 81 µl) y cloruro de 3-fenilpropionilo (0,25 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila entre 100% CH₂Cl₂ y 1% CH₃OH en CH₂Cl₂), proporcionando el compuesto del título puro (43 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS *m/z* (%): 491 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-[4-fenilmethanesulfonilpiperazin-1-il]-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina

A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-piperazin-1-il-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina (80 mg, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (0,49 mmol, 81 µl) y cloruro de fenilmetanosulfonilo (0,25 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila entre 100% CH₂Cl₂ y 1% CH₃OH en CH₂Cl₂), proporcionando el compuesto del título puro (13 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS *m/z* (%): 513 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 138: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[-(4-clorofenoxi)acetil]homopiperazin-1-il)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina

A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-methanesulfonil-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina (50 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió homopiperazina (1,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se extrajo, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ después de lo cual se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano tras lo cual se añadió diisopropiletilamina (0,28 mmol, 47 µl) seguida de cloruro de 4-clorofenoxiacetilo (0,14 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila entre 100% CH₂Cl₂ y 1% CH₃OH en CH₂Cl₂), proporcionando el compuesto del título puro (38 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS *m/z* (%): 541 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplos 139 - 141: Síntesis de análogos de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[alquil(aril)metilfenilcarbamoil)metil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Procedimiento general

5 A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-methanesulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidina (100 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (0,59 mmol, 98 µl) y un derivado de piperazina (0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil era una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación gradualmente en el intervalo de 100% CH₂Cl₂ a 1% CH₃OH en CH₂Cl₂), proporcionando los compuestos del título puros, que se caracterizaron por sus espectros de masas como se indica a continuación.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 139: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[(metilfenilcarbamoil)-metil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se obtuvo a partir de *N*-metil-*N*-fenil-2-piperazin-1-il-acetamida (62 mg).

15 MS *m/z* (%): 506 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 140: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-tiazol-2-il-piperazina-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se obtuvo a partir de 4-tiazol-2-il-piperazina (65 mg).

MS *m/z* (%): 442 ([M+H]⁺, 100).

20 Ejemplo 141: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-(fenetilcarbamoil-metil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se obtuvo a partir de 4-(fenetilcarbamoil-metil)piperazina (84 mg).

MS *m/z* (%): 520 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 142: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-((3-(*R*)-*tert*-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

25 A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-metanosulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidina (150 mg, 0,42 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (0,94 mmol, 155 µl) y 3-(*R*)-*tert*-butoxicarbonilamino)pirrolidina (0,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se extrajo con una disolución saturada de bicarbonato sódico y la fase orgánica se recogió y secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila entre 100% CH₂Cl₂ y 1% CH₃OH en CH₂Cl₂), proporcionando el compuesto del título puro (168 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS *m/z* (%): 459 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplos 143 - 144: Síntesis de análogos de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(3-(*R*)-acilaminopirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

35 Procedimiento general

40 A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-((3-(*R*)-*tert*-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina (70 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas después de lo cual los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (3 ml) y se añadieron diisopropiletilamina (1,5 mmol, 252 µl) y cloruro de acilo (0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil era una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación gradualmente en el intervalo de 100% CH₂Cl₂ a 1,5% CH₃OH en CH₂Cl₂), proporcionando los compuestos del título puros, que se caracterizaron por sus espectros de masas como se indica a continuación.

45 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 143: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(3-(*R*)-[2-(4-clorofenoxi)-acetilamino]pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se preparó a partir de cloruro de 4-clorofenoxiacetilo (43 mg);

MS *m/z* (%): 527 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 144: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(3-(*R*)-(4-clorobenzoilamino)-pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se preparó a partir de cloruro de 4-clorobenzoílo (44 mg);

MS m/z (%): 497 ($[M+H]^+$, 100).

5 Ejemplo 145: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-benciloxicarbonilpiperidin-3-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

10 A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-methanesulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,42 mmol) e hidrógeno cloruro de bencil 3-aminopiperidina-1-carboxilato (0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila entre 100% CH_2Cl_2 y 1% CH_3OH en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto del título puro (59 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS m/z (%): 507 ($[M+H]^+$, 100).

15 Ejemplo 146: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-*terc*-butoxicarbonilpirrolidin-3-(*S*)-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

20 A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-methanesulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidina (150 mg, 0,42 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió diisopropiletilamina (3,0 mmol, 492 μ l) y 3-(*S*)-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,1 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 40 horas, tras lo cual la mezcla se extrajo con una disolución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila entre 100% CH_2Cl_2 y 1% CH_3OH en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto del título puro (81 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS m/z (%): 459 ($[M+H]^+$, 100).

25 Ejemplo 147: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-(4-clorofenoxiacetil)pirrolidin-3-(*S*)-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

30 A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-3-(*S*)-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina (70 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas después de lo cual los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (3 ml) y se añadieron diisopropiletilamina (1,5 mmol, 252 μ l) y cloruro de clorofenoxiacetilo (0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil era una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila gradualmente entre 100% CH_2Cl_2 y 1,5% CH_3OH en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto del título puro (37 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS m/z (%): 527 ($[M+H]^+$, 100).

35 Ejemplo 148: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-benzoilpiperidina-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

40 A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-metanosulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,14 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,45 mmol, 74 μ l) e hidrógeno cloruro de 4-benzoilpiperidina (0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila entre 100% CH_2Cl_2 y 1% CH_3OH en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto del título puro (59 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS m/z (%): 462 ($[M+H]^+$, 100).

Ejemplo 149: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-(2-fenoxietil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

45 A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-6*H*-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ona (133 mg, 0,46 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron DBU (0,69 mmol), BOP (0,59 mmol) y 1-(2-fenoxietil)piperazina (1,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila entre 100% CH_2Cl_2 y 2% CH_3OH en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto del título puro (56 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS m/z (%): 479 ($[M+H]^+$, 100).

50 Ejemplo 150: Síntesis de 5-amino-2-[1-(4-fluorofenil)propil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxi)acetil]piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina

A una disolución de 5-amino-2-(4-fluorobencil)-7-metilsulfaniltiazolo[5,4-d]pirimidina (100 mg, 0,33 mmol) en DMSO (1,5 ml) se le añadieron hidróxido sódico (2*N*, 171 μ l) y yoduro de etilo (0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, tras lo cual la mezcla se extrajo con acetato de etilo y salmuera. La fase

orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró por evaporación al vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (3 ml), se enfrió hasta 0°C y se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (0,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla primero se extrajo con disolución saturada de bicarbonato sódico, luego con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de evaporar los disolventes al vacío, el residuo se disolvió nuevamente en diclorometano (3 ml) y se añadió piperazina (3,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, tras lo cual la mezcla se extrajo con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El residuo bruto se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 16 horas con cloruro de 4-clorofenoxiacetilo (0,35 mmol) en presencia de diisopropiletilamina (0,72 mmol, 119 µl). Después de eliminar el disolvente al vacío, la mezcla bruta resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila entre 100% CH₂Cl₂ y 1,5% CH₃OH en CH₂Cl₂), proporcionando el compuesto del título puro (30 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS *m/z* (%): 541 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 151: Síntesis de 5-amino-2-[ciclopentil-(4-fluorofenil)metil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxi)acetil]piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidina

A una disolución de 5-amino-2-(4-fluorobencil)-7-metilsulfaniltiazolo[5,4-d]pirimidina (100 mg, 0,33 mmol) en DMSO (1,5 ml) se le añadieron hidróxido sódico (2N, 171 µl) y yoduro de ciclopentilo (0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, tras lo cual la mezcla se extrajo con acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró por evaporación al vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (3 ml), se enfrió hasta 0°C y se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (0,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla primero se extrajo con disolución saturada de bicarbonato sódico, luego con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de evaporar los disolventes al vacío, el residuo se redisolvió en diclorometano (3 ml) y se añadió piperazina (3,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, tras lo cual la mezcla se extrajo con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El residuo bruto se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 16 horas con cloruro de 4-clorofenoxiacetilo (0,35 mmol) en presencia de diisopropiletilamina (0,72 mmol, 119 µl). Después de eliminar el disolvente al vacío, la mezcla bruta resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila entre 100% CH₂Cl₂ y 1,5% CH₃OH en CH₂Cl₂), proporcionando el compuesto del título puro (47 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS *m/z* (%): 581 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 152: Síntesis de N-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-3-tiofen-2-il-propionamida

A una disolución de hidrógeno cloruro de 2,5-diaminopirimidina-4,6-diol (1,04 g, 5,8 mmol) en disolución de hidróxido sódico (17,8 mmol) (25 ml de H₂O) se le añadió cloruro de 3-tiofen-2-ilpropionilo (6,4 mmol). Este último se preparó sometiendo a reflujo ácido 3-tiofen-2-ilpropiónico (6,4 mmol) en cloruro de tionilo (500 µl) durante 1 hora, tras lo cual se eliminó el exceso de cloruro de tionilo por evaporación al vacío. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El pH de la suspensión se ajustó hasta aproximadamente 6 y los sólidos se separaron por filtración. El compuesto del título (1,25 g) se caracterizó por su espectro de masas: MS *m/z* (%): 515 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 153: Síntesis de 5-amina-7-piperazin-1-il-2-(2-tiofen-2-il-etil)-tiазolo[5,4-d]pirimidina

A una suspensión de N-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-3-tiofen-2-il-propionamida (ejemplo 153, 1 g, 3,6 mmol) en *o*-xileno (25 ml) se le añadió pentasulfuro de fósforo (5,3 mmol, P₄S₁₀). La mezcla de reacción se sometió a reflujo hasta que todo el material de partida se consumió (monitoreo por TLC), tras lo cual la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se inactivó añadiendo carbonato de potasio (32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otra hora más. El precipitado se separó por filtración y los sólidos se lavaron abundantemente con agua y después se secaron. Después los sólidos se disolvieron en piridina (20 ml) y piperazina (17,8 mmol), se añadieron sulfato de amonio (36 mg), ácido *p*-toluenosulfónico (36 mg) y 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (3,6 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 24 horas después de lo cual el disolvente se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila entre 100% CH₂Cl₂ y 5% CH₃OH en CH₂Cl₂), proporcionando el compuesto del título puro (656 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS *m/z* (%): 347 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplos 154 - 156: Síntesis de 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletíl)-7-(4-acilpiperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidina

Procedimiento general

A una disolución de 5-amina-7-piperazin-1-il-2-(2-tiofen-2-il-etil)-tiазolo[5,4-d]pirimidina (ejemplo 154, 50 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (35 mmol) y cloruro de acilo (0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una

mezcla de metanol y diclorometano (en una relación gradualmente en el intervalo de 100% CH₂Cl₂ a 1% CH₃OH en CH₂Cl₂), proporcionando los compuestos del título puros, que se caracterizaron por sus espectros de masas como se indica a continuación.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

- 5 Ejemplo 154: Síntesis de 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletil)-7-(4-[2-(4-cloro-fenoxi)acetil]piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se preparó a partir de cloruro de 4-clorofenoxiacetilo (31 mg);

MS *m/z* (%): 515 ([M+H]⁺, 100).

- 10 Ejemplo 155: Síntesis de 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletil)-7-(4-[2-(4-clorofenilfenoxi)acetil]piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se preparó a partir de cloruro 4-clorofenilacético (23 mg).

MS *m/z* (%): 499 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 156: Síntesis de 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletil)-7-(4-(4-clorobenzoi)l)piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se preparó a partir de cloruro de 4-clorobenzoi)l (29 mg).

- 15 MS *m/z* (%): 485 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 157: Síntesis de 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletil)-7-(4-*m*-tolilcarbamoil)piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidina

- 20 A una disolución de 5-amino-7-piperazin-1-il-2-(2-tiofen-2-il-etil)-tiазolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió 3-metilfenilisocianato (0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil era una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila gradualmente entre 100% CH₂Cl₂ y 0,5% CH₃OH en CH₂Cl₂), proporcionando el compuesto del título puro (33 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS *m/z* (%): 480 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 158: Síntesis de *N*-(4,6-dihidroxiipirimidin-5-il)-4-fluorobenzamida

- 25 Se añadieron acetato de formamida (0,46 g, 4,46 mmol) y 2-(4-fluorobenzamido)malonato de dimetilo (1,0 g, 3,71 mmol) a una disolución de sodio (0,17 g, 7,43 mmol) en etanol (37 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, el precipitado se separó por filtración y se lavó con etanol. El producto se disolvió en un volumen mínimo de agua y se acidificó hasta pH 4-5 con HCl 5M. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,60 g, 64%).

- 30 ¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 12,03 (s, 2H, OH), 9,25 (s, 1 H, CH), 8,01-8,05 (m, 3H, PhH, NH), 7,32 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H, PhH) ppm.

MS: 247,8 [M-H]

Ejemplo 159: Síntesis de *N*-(4,6-dihidroxiipirimidin-5-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 2 con un rendimiento de 24%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 158.

- 35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 12,00 (s, 2H, OH), 9,09 (s, 1H, NH), 7,97 (s, 1H, CH), 7,33-7,37 (m, 2H, PhH), 7,12 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H, PhH), 3,59 (s, 2H, CH₂) ppm.

HRMS: calc. para C₁₂H₁₁FN₃O₃ 264,07844, encontrado 264,07769.

Ejemplo 160: Síntesis de *N*-(4,6-dihidroxi-2-metil-pirimidin-5-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida

- 40 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 2 con un rendimiento de 29%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 9.

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 11,97 (s, 2H, OH), 8,89 (s, 1H, NH), 7,32-7,37 (m, 2H, PhH), 7,12 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H, PhH), 3,56 (s, 2H, CH₂), 2,24 (s, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calc. para C₁₃H₁₃FN₃O₃ 278,09409, encontrado 278,09331.

Ejemplo 161: Síntesis de 7-cloro-2-(4-fluorofenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina

A una disolución de *N*-(4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-4-fluorobenzamida (0,30 g, 1,20 mmol) en POCl₃ (6 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,42 ml, 2,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo N₂ a 90°C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y los volátiles se evaporaron a sequedad. El residuo se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 100:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,13 g, 30 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8,64 (s, 1H, CH), 8,23-8,27 (m, 2H, PhH), 7,25 (t, J = 8,2 Hz, 2H, PhH) ppm.

Ejemplo 162: Síntesis de 7-cloro-2-(4-fluorofenil)-5-metiloxazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 9 con un rendimiento de 40%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 161.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8,28-8,33 (m, 2H, PhH), 7,26 (t, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 2,84 (s, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calc. para C₁₂H₈ClFN₃O 264,03399, encontrado 264,03318.

Ejemplo 163: Síntesis de 7-cloro-2-(4-fluorofenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 5 con un rendimiento de 28%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 161.

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 8,13-8,18 (m, 2H, PhH), 7,48 (s, 2H, NH₂), 7,45 (t, J = 8,9 Hz, 2H, PhH) ppm.

HRMS: calc. para C₁₁H₇ClFN₄O 265,02924, encontrado 265,02851.

Ejemplo 164: Síntesis de 7-cloro-2-(4-fluorobencil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 159 con un rendimiento de 73%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 160.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8,77 (s, 1H, CH), 7,36-7,41 (m, 2H, PhH), 7,06 (t, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 4,32 (s, 2H, CH₂) ppm.

HRMS: calc. para C₁₂H₈ClFN₃O 264,03399, encontrado 264,03349.

Ejemplo 165: Síntesis de 7-cloro-2-(4-fluorobencil)-5-metil-oxazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 159 con un rendimiento de 40%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 161.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,35-7,40 (m, 2H, PhH), 7,08 (t, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 4,14 (s, 2H, CH₂), 2,68 (s, 3H, CH₃) ppm.

Ejemplo 166: Síntesis de 7-cloro-2-(4-fluorofenetil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 7 con un rendimiento de 34%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 161.

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,28-7,33 (m, 2H, PhH), 7,10 (t, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,43 (s, 2H, NH₂), 3,16 (br s, 4H, CH₂CH₂) ppm.

Ejemplo 167: Síntesis de 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(2-(4-fluorofenil)oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 161 con un rendimiento de 60%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 47.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8,34 (s, 1H, CH), 7,90-7,94 (m, 2H, PhH), 7,18-7,24 (m, 4H, PhH), 6,83 (d, J = 6,8 Hz, 2H, PhH), 4,66 (s, 2H, CH₂), 3,77 (br s, 2H, NCH₂), 3,68 (br s, 2H, NCH₂), 3,65 (s, 4H, CON(CH₂)₂) ppm.

HRMS: calc. para C₂₃H₂₁ClFN₆O₃ 483,13477, encontrado 483,13334.

Ejemplo 168: Síntesis de 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(2-(4-fluorofenil)-5-metil-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 162 con un rendimiento de 93%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 47.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8,13-8,18 (m, 2H, PhH), 7,27 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 7,20 (t, J = 8,5 Hz, 2H, PhH), 6,93 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 4,76 (s, 2H, CH_2), 4,27 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,78 (br s, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2)_2$), 2,59 (s, 3H, CH_3) ppm.

HRMS: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClFN}_5\text{O}_3$ 482,13952, encontrado 482,13800.

- 5 Ejemplo 169: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 163 con un rendimiento de 55%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 47.

- 10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8,03-8,08 (m, 2H, PhH), 7,40 (t, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,54 (s, 2H, NH_2), 4,93 (s, 2H, CH_2), 4,19 (br s, 2H, NCH_2), 4,09 (br s, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,62 (br s, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2)_2$) ppm.

HRMS: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClFN}_6\text{O}_3$ 483,13477, encontrado 483,13367.

Ejemplo 170: Síntesis de 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(2-(4-fluorobencil)oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona

- 15 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 164 con un rendimiento de 58%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 47.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8,33 (s, 1H, CH), 7,30-7,35 (m, 2H, PhH), 7,26 (d, J = 6,8 Hz, 2H, PhH), 7,03 (t, J = 8,7 Hz, 2H, PhH), 6,91 (d, J = 6,8 Hz, 2H, PhH), 4,74 (s, 2H, OCH_2), 4,17 (s, 2H, CH_2), 4,17 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,75 (brs, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2)_2$) ppm.

HRMS: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClFN}_5\text{O}_3$ 482,13952, encontrado 482,13796.

- 20 Ejemplo 171: Síntesis de 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(2-(4-fluorobencil)-5-metiloxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 165 con un rendimiento de 68%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 47.

- 25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,25 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 7,10-7,15 (m, 2H, PhH), 6,99 (t, J = 8,5 Hz, 2H, PhH), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 4,67 (s, 2H, OCH_2), 3,66 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,55 (s, 2H, CH_2), 3,53 (br s, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2)_2$), 2,61 (s, 3H, CH_3) ppm.

Ejemplo 172: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

- 30 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 166 con un rendimiento de 34%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 47.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,26 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 7,14-7,19 (m, 2H, PhH), 6,96 (t, J = 8,7 Hz, 2H, PhH), 6,91 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 4,78 (s, 2H, NH_2), 4,73 (s, 2H, CH_2), 4,11 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,68 (br s, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2)_2$), 3,07 (br s, 4H, CH_2CH_2) ppm.

Ejemplo 173: Síntesis de *N*-3-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina

- 35 A una disolución de 7-cloro-2-(4-fluorofenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina (85 mg, 0,34 mmol) en 1,2-dicloroetano/*t*-BuOH (1:1, 2 ml) se le añadió 3-cloro-4-fluoroanilina (50 mg, 0,34 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 1 día. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,1 g, 82 %).

- 40 ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 10,52 (s, 1H, NH), 8,55 (s, 1H, CH), 8,23-8,27 (m, 2H, PhH), 7,84-7,87 (m, 1H, PhH), 7,50 (t, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 7,43 (t, J = 9,1 Hz, 1H, PhH) ppm.

HRMS: calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}$ 359,05112, encontrado 359,05016.

Ejemplo 174: Síntesis de *N*-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina-5,7-diamina

- 45 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 163 con un rendimiento de 32%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 173.

^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 10,00 (s, 1H, NH), 8,22-8,26 (m, 1H, PhH), 8,08-8,12 (m, 2H, PhH), 7,95-7,99 (m, 1H, PhH), 7,44 (t, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 7,35 (t, J = 9,1 Hz, 1H, PhH), 6,81 (s, 2H, NH_2) ppm.

HRMS: calc. para $C_{17}H_{11}ClF_2N_5O$ 374,06202, encontrado 374,06101.

Ejemplos 175 - 179: Síntesis de análogos de 5-amino-7-cloro-2-sustituido-oxazolo[5, 4-d]pirimidina

Procedimiento general

- 5 A una suspensión de un análogo de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-sustituido pirimidina (3,0 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadieron DIPEA (1,19 ml, 9 mmol) y $POCl_3$ (830 μ l, 9 mmol) respectivamente. La mezcla resultante se calentó a 95 °C durante 2 h. Los disolventes se evaporaron al vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de acetona y diclorometano (en una relación de 1/50), proporcionando los compuestos del título puros.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

- 10 Ejemplo 175: Síntesis de 5-amino-7-cloro-2-ciclopropiloxazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se obtuvo a partir de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(ciclopropanamido)pirimidina (630 mg, 3,0 mmol) proporcionando el compuesto del título puro (550 mg, 87%).

MS m/z (%): 211 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 176: Síntesis de 5-amino-7-cloro-2-metoximetiloxazolo[5,4-d]pirimidina

- 15 A partir de 2-amino-4, 6-dihidroxi-5-metoxiacetamidopirimidina (642 mg, 3,0 mmol), proporcionando el compuesto del título puro (430 mg, 67%).

MS m/z (%): 215 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 177: Síntesis de 5-amino-7-cloro-2-ciclohexiloxazolo[5,4-d]pirimidina

- 20 A partir de 2-amino-4, 6-dihidroxi-5-ciclohexanocarboxamidopirimidina (760 mg, 3,0 mmol), proporcionando el compuesto del título puro (390 mg, 51%).

MS m/z (%): 253 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 178: Síntesis de 5-amino-7-cloro-2-pentiloxazolo[5,4-d]pirimidina

A partir de 2-amino-4, 6-dihidroxi-5-hexanamidopirimidina (720 mg, 3,0 mmol), proporcionando el compuesto del título puro (480 mg, 67%).

- 25 MS m/z (%): 241 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 179: Síntesis de 5-amino-7-cloro-2-(2-feniletil)oxazolo[5,4-d]pirimidina

A partir de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-fenilpropanamidopirimidina (686 mg, 2,5 mmol), proporcionando el compuesto del título puro (320 mg, 46%).

MS m/z (%): 276 ($[M+H]^+$, 100)

- 30 Ejemplos 180 - 184: Síntesis de análogos de oxazolo[5,4-d]pirimidina 5-amino-7-*N*-piperazino-2-sustituidos

Procedimiento general

- 35 A una disolución de oxazolo[5,4-d]pirimidina 5-amino-7-cloro-2-sustituido (420 mg, 2,0 mmol) en dioxano (10 ml), se le añadió piperazina (860 mg, 10 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/6), proporcionando los compuestos del título puros.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento general:

Ejemplo 180: Síntesis de 5-amino-2-ciclopropil-7-*N*-piperazino-oxazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se obtuvo con 92% de rendimiento a partir de 5-amino-7-cloro-2-ciclopropil-oxazolo[5,4-d]pirimidina.

MS m/z (%): 261 ($[M+H]^+$, 100)

- 40 Ejemplo 181: Síntesis de 5-amino-2-metoximetil-7-*N*-piperazino-oxazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se obtuvo con 57% de rendimiento a partir de 5-amino-7-cloro-2-metoximetil-oxazolo[5,4-d]pirimidina.

MS m/z (%): 265 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 182: Síntesis de 5-amino-2-ciclohexil-7-*N*-piperazino-oxazolo[5,4-*d*]pirimidina

Este compuesto se obtuvo con 97% de rendimiento a partir de 5-amino-7-cloro-2-ciclohexiloxazolo[5,4-*d*]pirimidina.

MS m/z (%): 303 ($[M+H]^+$, 100)

5 Ejemplo 183: Síntesis de 5-amino-2-pentil-7-*N*-piperazino-oxazolo[5,4-*d*]pirimidina

Este compuesto se obtuvo con 86% de rendimiento a partir de 5-amino-7-cloro-2-pentiloxazolo[5,4-*d*]pirimidina.

MS m/z (%): 291 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 184: Síntesis de 5-amino-2-(2-feniletil)-7-*N*-piperazino-oxazolo[5,4-*d*]pirimidina

10 Este compuesto se obtuvo con 99% de rendimiento a partir de 5-amino-7-cloro-2-(2-feniletil)-oxazolo[5,4-*d*]pirimidina.

MS m/z (%): 325 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplos 185 - 189: Síntesis de análogos de 5-amino-2-sustituido-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-oxazolo[5,4-*d*]pirimidina

Procedimiento general

15 A una disolución de un análogo de 5-amino-2-sustituido-7-*N*-piperazino-oxazolo[5,4-*d*]pirimidina (1,0 mmol) en dioxano (10 ml), se le añadieron DIPEA (330 μ l, 2,0 mmol) y cloruro de 4-clorofenoxiacetilo (246 mg, 1,2 mmol), respectivamente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se evaporaron al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/40), proporcionando los compuestos del título puros.

20 Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 185: Síntesis de 5-amino-2-ciclopropil-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-oxazolo[5,4-*d*]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-ciclopropil-7-*N*-piperazino-oxazolo[5, 4-*d*]pirimidina con 93% de rendimiento.

MS m/z (%): 429 ($[M+H]^+$, 100)

25 Ejemplo 186 Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-metoximetiloxazolo[5,4-*d*]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-metoximetil-7-*N*-piperazino-oxazolo[5,4-*d*]pirimidina con 60% de rendimiento.

MS m/z (%): 433 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 187: Síntesis de 5-amino-2-ciclohexil-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]oxazolo[5, 4-*d*]pirimidina

30 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-ciclohexil-7-*N*-piperazino-oxazolo[5,4, -*d*]pirimidina con 73% de rendimiento.

MS m/z (%): 471 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplos 188 Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-pentiloxazolo[5,4-*d*]pirimidina

35 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-pentil-7-*N*-piperazino-oxazolo[5,4, -*d*]pirimidina con 71% de rendimiento.

MS m/z (%): 459 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 189 Síntesis de 5-amino-2-(2-feniletil)-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]oxazolo[5, 4-*d*]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-pentil-7-*N*-piperazino-oxazolo[5,4, -*d*]pirimidina con 85% de rendimiento.

40 MS m/z (%): 493 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplos 190 - 192: Síntesis de análogos de 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-piperazin-1-il-oxazolo[5,4-d]pirimidina

Procedimiento general

5 A una disolución de 5-amino-7-cloro-2-(4-fluorofenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina X (50 mg, 0,19 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (0,28 mmol, 47 μ l) y un derivado de piperazina (0,28 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante 6 horas después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil era una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación gradualmente en el intervalo de 100% CH₂Cl₂ a 2% CH₃OH en CH₂Cl₂), proporcionando los compuestos del título puros, que se caracterizaron por sus espectros de masas como se indica a continuación.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

10 Ejemplo 190: Síntesis de 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-isobutylpiperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se preparó a partir de 1-isobutyl-piperazina (32 mg);

MS *m/z* (%): 371 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 191 Síntesis de 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-acetyl-piperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se preparó a partir de 1-acetyl-piperazina (27 mg);

15 MS *m/z* (%): 357 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 192: Síntesis de 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-[4-(2-metoxietil)-piperazin-1-il]-oxazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se obtuvo a partir de 1-(2-metoxietil) piperazina (30 mg).

MS *m/z* (%): 373 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 193: Síntesis de 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-[2-(3-nitrofenoxi)acetyl]-piperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina

20 A una disolución de 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-piperazin-1-il-oxazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,15 mmol) y ácido 2-(3-nitrofenoxi)acético (0,22 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TBTU (0,22 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,22 mmol, 36 μ l). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila entre 100% CH₂Cl₂ y 1% CH₃OH en CH₂Cl₂), proporcionando el compuesto del título puro (38 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS *m/z* (%)

25 (%): 522 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplos 194 - 195: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-alkylacetyl]piperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina

Procedimiento general

30 A una disolución de 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-piperazin-1-il-oxazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,32 mmol, 53 μ l) seguida de cloruro de acilo (0,16 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación gradualmente en el intervalo de 100% CH₂Cl₂ a 1% CH₃OH en CH₂Cl₂), proporcionando los compuestos del título puros, que se caracterizaron por sus espectros de masas como se indica a continuación.

35

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 194: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(4-clorofenil)acetyl]-piperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina

40 Este compuesto se preparó a partir de cloruro de 4-clorofenilacetilo (57 mg);

MS *m/z* (%): 495 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 195 Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[4-clorobenzoil]piperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se preparó a partir de cloruro de 4-clorobenzoilo (62 mg).

MS *m/z* (%): 481 ([M+H]⁺, 100).

45

Ejemplo 196: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-*m*-tolilcarbamoil)piperazin-1-il)-oxazolo[5,4-*d*]pirimidina

5 A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-piperazin-1-il)-oxazolo[5,4-*d*]pirimidina (50 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió 3-metilfenilisocianato (0,16 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila entre 100% CH₂Cl₂ y 2% CH₃OH en CH₂Cl₂), proporcionando el compuesto del título puro (30 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS *m/z* (%): 476 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplos 197 - 198: Síntesis de análogos de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-*alquil*piperazin-1-il)-oxazolo[5,4-*d*]pirimidina

10 Procedimiento general

15 A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-6*H*-oxazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ona (50 mg, 0,18 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron DBU (0,27 mmol), BOP (0,23 mmol) y un derivado de piperazina (0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil era una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación gradualmente en el intervalo de 100% CH₂Cl₂ a 2% CH₃OH en CH₂Cl₂), proporcionando los compuestos del título puros, que se caracterizaron por sus espectros de masas como se indica a continuación.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con este procedimiento general:

Ejemplo 197: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-(2-fenoxietil)piperazin-1-il)-oxazolo[5,4-*d*]pirimidina

20 Este compuesto se obtuvo a partir de 1-(2-fenoxietil) piperazina (57 mg).

MS *m/z* (%): 463 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 198: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[(metilfenil-carbamoil)metil]piperazin-1-il)-oxazo[5,4-*d*]pirimidina

Este compuesto se obtuvo a partir de *N*-metil-*N*-fenil-2-piperazin-1-il)-acetamida (27 mg).

25 MS *m/z* (%): 371 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplos 199 - 201: Síntesis de análogos de 2-amino-5-acilamino-4,6-dihidroxipirimidina

Procedimiento general

30 A una disolución de 2,5-diamino-4,6-dihidroxipirimidina (1 g, 5,6 mmol) en agua (15 ml) se le añadieron hidróxido sódico (17 mmol, 672 mg) y un cloruro de ácido apropiado (6,72 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH = 5. Se formó un precipitado rosado claro que se separó por filtración, proporcionando los compuestos del título puros con rendimientos variables

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 199: Síntesis de 2-amino-5-benzamido-4,6-dihidroxipirimidina

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general, usando cloruro de benzoílo.

35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 10,82 (br s, 2H, 2 x OH), 8,73 (s, 1H, H arom), 7,9 (m, 2H, H arom), 7,45 (m, 3H, H arom), 6,97 (br s, 2H, NH₂) ppm.

Ejemplo 200: Síntesis de 2-amino-5-(2-furanilcarboxamido)2,4,6-dihidroxipirimidina

40 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general usando cloruro de 2-furoílo ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 10,67 (br s, 2H, 2 x OH), 8,56 (s, 1H, H arom), 7,81 (s, 1 H, H arom), 7,16 (s, 1 H, H arom), 6,65 (br s, 2H, NH₂) ppm.

Ejemplo 201: Síntesis de 2-amino-5-(4-fluorobenzamido)-4,6-dihidroxipirimidina

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general, usando cloruro de 4-fluorobenzoílo

Ejemplos 202 - 204: Síntesis de análogos de 5-amino-2-substituted-tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

Procedimiento general

Una suspensión del análogo de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(acilamino)pirimidina apropiado (4,24 mmol) y P₂S₅ (8,47 mmol, 3,77 g) en piridina (20 ml) se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se resuspendió en 15 ml de agua. Se añadió carbonato de potasio (1,76 g, 13 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua, produciendo el compuesto del título en bruto, que se usó sin purificación adicional.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 202: Síntesis de 5-amino-2-fenil-tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-5-benzamido-4,6-dihidroxipirimidina

Ejemplo 203: Síntesis de 5-amino-2-(2-furil)-tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-5-(2-furancarboxamido)-4,6-dihidroxipirimidina

Ejemplo 204: Síntesis de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-5-(4-fluorobenzamido)-4,6-dihidroxipirimidina

Ejemplos 205 - 207: Síntesis de análogos de 5-amino-7-N-piperazinil-2-sustituido-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Procedimiento general

A una disolución de un análogo de 5-amino-2-sustituido-tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol (3,37 mmol) en piridina (20 ml) se le añadieron 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (HMDS, 6,1 ml) y piperazina (33,7 mmol, 2,9 g). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en un gradiente elevado gradualmente de 8% a 9% metanol en diclorometano), para proporcionar los compuestos del título como polvos amarillos, con rendimientos que oscilan de 40-50%.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 205: Síntesis de 5-amino-2-fenil-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-fenil-tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol.

Ejemplo 206: Síntesis de 5-amino-2-(2-furil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(2-furil)-tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol.

Ejemplo 207 Síntesis de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol.

Ejemplos 208 - 214: Síntesis de análogos de 5-amino-7-N-(acilpiperazinil)-2-sustituido-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Procedimiento general

A una disolución del análogo de 5-amino-7-N-piperazinil-tiazolo 2 sustituido[5,4-d]pirimidina (0,65 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron diisopropilamina (1,3 mmol, 215 µl), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU, 0,78 mmol, 251 mg) y un ácido carboxílico apropiado (0,78 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se llevó a cabo una extracción (agua/diclorometano) y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que se elevó gradualmente de 1% a 1,5% metanol en diclorometano), para proporcionar los compuestos finales puros con rendimientos que varían entre 70 y 80%.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 208: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-fenil-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y ácido 4-metoxifenoxiacético.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 7,91 (m, 2H, H arom), 7,49 (m, 3H, H arom), 6,87 (q, 4H, H arom), 6,51 (br s, 2H, NH₂), 4,81 (s, 2H, CH₂), 4,36 (br s, 2H, piperazina H), 4,21 (br s, 2H, piperazina H), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 3,62 (br s, 4H, piperazina H) ppm.

5 Ejemplo 209: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(furan-2-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(2-furil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y ácido 4-fluorofenoxiacético.

10 ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 7,91 (s, 1 H, H arom), 7,10-7,14 (m, 3H, H arom), 6,96-6,98 (m, 2H, H arom), 6,72 (q, 1H, H arom), 6,52 (br s, 2H, NH₂), 4,89 (s, 2H, CH₂), 4,33 (br s, 2H, piperazina H), 4,19 (br s, 2H, piperazina H), 3,62 (br s, 4H, piperazina H) ppm.

Ejemplo 210: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(furan-2-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(2-furil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y ácido 3-metilfenoxiacético.

15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 7,89 (s, 1 H, H arom), 7,13-7,16 (m, 2H, H arom), 6,72-6,78 (m, 4H, H arom), 6,49 (br s, 2H, NH₂), 4,85 (s, 2H, CH₂), 4,32 (br s, 2H, piperazina H), 4,18 (br s, 2H, piperazina H), 3,63 (br s, 4H, piperazina H), 2,27 (s, 3H, CH₃) ppm.

Ejemplo 211: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y ácido 3-metilfenoxiacético.

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 7,96-8,00 (m, 2H, H arom), 7,36 (t, 2H, H arom), 7,16 (t, 1 H, H arom), 6,76-6,79 (m, 3H, H arom), 6,51 (br s, 2H, NH₂), 4,86 (s, 2H, CH₂), 4,35 (br s, 2H, piperazina H), 4,22 (br s, 2H, piperazina H), 3,65 (br s, 4H, piperazina H), 2,28 (s, 3H, CH₃) ppm.

Ejemplo 212: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(2,4-diclorofenoxi)etanona

25 Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y ácido 2,4-dicloro-fenoxiacético.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 7,95-8,00 (m, 2H, H arom), 7,58 (d, 2H, H arom), 7,36 (m, 3H, H arom), 7,01 (d, 1 H, H arom), 6,52 (br s, 2H, NH₂), 5,09 (s, 2H, CH₂), 4,36 (br s, 2H, piperazina H), 4,22 (br s, 2H, piperazina H), 3,64 (br s, 4H, piperazina H) ppm.

30 Ejemplo 213: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y ácido 4-cloro-o-tolil-oxiacético.

35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 7,95-8,00 (m, 2H, H arom), 7,33-7,39 (t, 2H, H arom), 7,16-7,23 (m, 2H, H arom), 6,90 (d, 1H, H arom), 6,51 (br s, 2H, NH₂), 4,94 (s, 2H, CH₂), 4,35 (br s, 2H, piperazina H), 4,22 (br s, 2H, piperazina H), 3,64 (br s, 4H, piperazina H), 2,20 (s, 3H, CH₃) ppm.

Ejemplo 214: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)etanona

40 Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y ácido 3-cloro-fenoxiacético.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 7,97 (m, 2H, H arom), 7,36 (m, 3H, H arom), 6,93-6,99 (m, 3H, H arom), 6,51 (br s, 2H, H arom), 4,96 (s, 2H, CH₂), 4,36 (br s, 2H, piperazina H), 4,23 (br s, 2H, piperazina H), 3,64 (br s, 4H, piperazina H) ppm.

Ejemplo 215: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

45 A una disolución de 5-amino-2-fenil-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina (90 mg, 0,28 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadieron trietilamina (0,86 mmol, 120 µl) y cloruro de 4-clorofenoxiacetilo (0,35 mmol, 71 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que se elevó gradualmente de 1% a 2% metanol en diclorometano), para proporcionar el compuesto del
50 título bruto.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 7,92 (m, 2H, H arom), 7,51 (m, 3H, H arom), 7,32-7,35 (m, 2H, H arom), 6,97-7,00 (m, 2H, H arom), 6,51 (br s, 2H, H arom), 4,93 (s, 2H, CH₂), 4,38 (br s, 2H, piperazina H), 4,22 (br s, 2H, piperazina H), 3,64 (br s, 4H, piperazina H) ppm.

Ejemplos 216 - 220: Síntesis de análogos de 5-amino-7-N-(carbamoilpiperazinil)-tiazolo 2 sustituido-[5,4-d]pirimidina

5 Procedimiento general

A una disolución de un análogo de 5-amino-7-N-piperazinil-tiazolo 2 sustituido-[5,4-d]pirimidina (0,61 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron diisopropilamina (1,2 mmol, 200 µl) y un isocianato apropiado (0,91 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que se elevó gradualmente de 1% a 1,5% metanol en diclorometano), para proporcionar los compuestos finales puros con rendimientos que varían entre 70 y 80%.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 216: Síntesis de 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazina-1-carboxamida

15 Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y 4-cianofenilisocianato.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 9,08 (s, 1H, NH), 7,95-7,99 (m, 2H, H arom), 7,70 (s, 4H, H arom), 7,37 (t, 2H, H arom), 6,51 (br s, 2H, NH₂), 4,31 (br s, 4H, piperazina H), 3,66 (br s, 4H, piperazina H) ppm.

20 Ejemplo 217: Síntesis de 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxamida

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y 2,4-difluorofenilisocianato.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 8,40 (s, 1H, NH), 7,97 (m, 2H, H arom), 7,36 (m, 5H, H arom), 7,04 (m, 1 H, H arom), 6,50 (br s, 2H, NH₂), 4,30 (br s, 4H, piperazina H), 3,62 (br s, 4H, piperazina H) ppm.

25 Ejemplo 218: Síntesis de 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-bromofenil)piperazina-1-carboxamida

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y 4-bromofenilisocianato.

30 ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 8,72 (s, 1H, NH), 7,95-7,98 (m, 2H, H arom), 7,43-7,48 (m, 6H, H arom), 6,49 (br s, 2H, NH₂), 4,30 (br s, 4H, piperazina H), 3,63 (br s, 4H, piperazina H) ppm.

Ejemplo 219: Síntesis de 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(2-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y 2-metoxifenilisocianato.

35 Ejemplo 220: Síntesis de 4-(5-amino-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-fenil-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y 3-metil-fenilisocianato.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 8,52 (s, 1H, NH), 7,91 (dd, 2H, H arom), 7,50 (m, 3H, H arom), 7,32 (m, 2H, H arom), 7,12 (t, 1H, H arom), 6,76 (d, 1H, H arom), 6,52 (br s, 2H, NH₂), 4,30 (br s, 4H, piperazina H), 3,62 (br s, 4H, piperazina H), 2,26 (s, 3H, CH₃) ppm.

40 Ejemplo 221: Síntesis de 5-amino-7-(N-piperazin-1-il)-2-(piridina-3-il)tiazolo[5, 4-d]pirimidina

Una mezcla de 5-amino-7-tiol-2-(piridina-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina (1,31 g, 5 mmol), piperazina (2,15 g, 25 mmol) y 1,1,1,3,3,3-hexametilidisilazano (HMDS, 5 ml) en piridina (40 ml) se calentó en un horno de microondas (CEM discover, 150°C, 150 W) por 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/3), proporcionando el compuesto del título puro en forma de un sólido amarillento (0,95 mg, 60%).

MS *m/z* (%): 314 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 222: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida

A una suspensión de 5-amino-7-(piperazin-1-il)-2-(piridina-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidina (150 mg, 0,48 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió isocianato de 4-tolilo (63 µl, 0,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/25), proporcionando el compuesto del título puro en forma de un sólido amarillento (170 mg, 79%).

MS *m/z* (%): 447 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 223: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-3-(4-bromofenil)propan-1-ona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 27 usando ácido 3-(4-bromofenil)propiónico con un rendimiento de 71%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,42 (d, 2H, PhH), 7,10-7,24 (m, 4H, PhH), 6,96 (t, 2H, PhH), 4,69 (s, 2H, NH₂), 4,17 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,71 (br s, 2H, NCH₂), 3,47 (br s, 2H, NCH₂), 3,23 (t, 2H, CH₂), 3,07 (t, 2H, CH₂), 2,97 (t, 2H, CH₂), 2,65 (t, 2H, CH₂) ppm.

Ejemplo 224: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-hidroxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 27 usando ácido 4-hidroxifenoxiacético con un rendimiento de 12%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,13-7,18 (m, 2H, PhH), 6,96 (t, 2H, PhH), 6,75-6,87 (m, 4H, PhH), 4,71 (s, 2H, NH₂), 4,69 (s, 2H, OCH₂), 4,25 (br s, 2H, NCH₂), 4,21 (br s, 2H, NCH₂), 3,70 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,23 (t, 2H, CH₂), 3,07 (t, 2H, CH₂) ppm.

Ejemplo 225: Síntesis de 4-(2-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-oxoetoxi)benzoato de metilo

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 27 usando ácido 4-metoxycarbonilfenoxiacético con un rendimiento de 41%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8,01 (d, 2H, PhH), 7,13-7,18 (m, 2H, PhH), 7,01 (d, 2H, PhH), 6,96 (t, 2H, PhH), 4,81 (s, 2H, OCH₂), 4,71 (s, 2H, NH₂), 4,25 (br s, 2H, NCH₂), 4,20 (br s, 2H, NCH₂), 3,88 (s, 3H, CH₃), 3,73 (br s, 2H, NCH₂), 3,65 (br s, 2H, NCH₂), 3,23 (t, 2H, CH₂), 3,07 (t, 2H, CH₂) ppm

Ejemplo 226: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-trifluorometoxi)fenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 27, usando ácido 4-trifluorometoxifenoxiacético con un rendimiento de 54%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,13-7,18 (m, 4H, PhH), 6,93-6,99 (m, 4H, PhH), 4,75 (s, 2H, OCH₂), 4,71 (s, 2H, NH₂), 4,26 (br s, 2H, NCH₂), 4,21 (br s, 2H, NCH₂), 3,72 (br s, 2H, NCH₂), 3,65 (br s, 2H, NCH₂), 3,23 (t, 2H, CH₂), 3,07 (t, 2H, CH₂) ppm

Ejemplo 227: Síntesis de 2-(4-acetilfenoxi)-1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 27 usando ácido 4-acetilfenoxiacético con un rendimiento de 67%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,97 (d, 2H PhH), 7,13-7,18 (m, 4H, PhH), 6,93-7,04 (m, 4H, PhH), 4,82 (s, 2H, OCH₂), 4,71 (s, 2H, NH₂), 4,25 (br s, 2H, NCH₂), 4,20 (br s, 2H, NCH₂), 3,72 (br s, 2H, NCH₂), 3,65 (br s, 2H, NCH₂), 3,23 (t, 2H, CH₂), 3,07 (t, 2H, CH₂), 2,56 (s, 3H, CH₃) ppm

Ejemplo 228: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 27 usando ácido 3-clorofenoxiacético con un rendimiento de 51%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,00-7,23 (m, 3H, PhH), 6,93-6,99 (m, 4H, PhH), 6,87 (d, 1H, PhH), 4,73 (s, 2H, OCH₂), 4,72 (s, 2H, NH₂), 4,26 (br s, 2H, NCH₂), 4,22 (br s, 2H, NCH₂), 3,71 (t, 2H, NCH₂), 3,64 (t, 2H, NCH₂), 3,23 (t, 2H, CH₂), 3,07 (t, 2H, CH₂) ppm

Ejemplo 229: Síntesis de 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazina-1-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 27 usando ácido isocianato de 4-cianofenilo con un rendimiento de 64%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 42.

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,06 (s, 1 H, NH), 7,69 (s, 4H, PhH), 7,28-7,33 (m, 2H, PhH), 7,10 (t, 2H, PhH), 6,30 (s, 2H, NH₂), 4,20 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,59 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,26 (t, 2H, CH₂), 3,05 (t, 2H, CH₂) ppm.

- 5 Ejemplo 230: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 26 usando ácido 4-metoxifenoxiacético con un rendimiento de 59%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

- 10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,23-7,28 (m, 2H, PhH), 7,02 (t, 2H, PhH), 8,82-6,93 (m, 4H, PhH), 4,78 (s, 2H, NH₂), 4,70 (s, 2H, OCH₂), 4,28 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 4,21 (s, 2H, CH₂), 3,77 (s, 3H, CH₃), 3,73 (br s, 4H, N(CH₂)₂) ppm

Ejemplo 231: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona

- 15 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 26 usando ácido 4-bromofenoxiacético con un rendimiento de 80%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,40 (d, 2H, PhH), 7,23-7,27 (m, 2H, PhH), 7,02 (t, 2H, PhH), 6,87 (d, 2H, PhH), 4,78 (s, 2H, NH₂), 4,73 (s, 2H, OCH₂), 4,28 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 4,21 (s, 2H, CH₂), 3,67-3,72 (m, 4H, N(CH₂)₂) ppm

- 20 Ejemplo 232: Síntesis de 4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazina-1-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 26 usando ácido isocianato de 4-cianofenilo con un rendimiento de 58%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 42.

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,06 (s, 1H, NH), 7,69 (s, 4H, PhH), 7,37-7,42 (m, 2H, PhH), 7,18 (t, 2H, PhH), 6,33 (s, 2H, NH₂), 4,29 (s, 2H, CH₂), 4,22 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,60 (br s, 4H, N(CH₂)₂) ppm.

- 25 Ejemplo 233: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 25 usando ácido 4-fluorofenoxiacético con un rendimiento de 58%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

- 30 ¹H NMR (500 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,95-7,98 (m, 2H PhH), 7,35 (t, 2H, PhH), 7,11 (t, 2H, PhH), 6,95-6,98 (m, 2H PhH), 6,51 (s, 2H, NH₂), 4,88 (s, 2H, CH₂), 4,35 (br s, 2H NCH₂), 4,21 (br s, 2H, NCH₂), 3,63 (br s, 4H N(CH₂)₂) ppm

Ejemplo 234: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 25 usando ácido 4-metoxifenoxiacético con un rendimiento de 95%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

- 35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,95-8,00 (m, 2H, PhH), 7,35 (t, 2H, PhH), 6,84-6,92 (m, 4H, PhH), 6,51 (s, 2H, NH₂), 4,81 (s, 2H, OCH₂), 4,33 (br s, 2H, NCH₂), 4,21 (br s, 2H, NCH₂), 3,69 (s, 3H, CH₃), 3,64 (br s, 4H, N(CH₂)₂) ppm.

Ejemplo 235: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona

- 40 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 25 usando ácido 4-bromofenoxiacético con un rendimiento de 47%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H NMR (500 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,95-7,98 (m, 2H PhH), 7,47 (d, 2H, PhH), 7,35 (t, 2H, PhH), 6,92 (d, 2H, PhH), 6,50 (s, 2H, NH₂), 4,91 (s, 2H, CH₂), 4,37 (br s, 2H NCH₂), 4,21 (br s, 2H, NCH₂), 3,63 (br s, 4H N(CH₂)₂) ppm.

- 45 Ejemplo 236: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 25 usando ácido 3-(4-fluorofenil)propiónico con un rendimiento de 62%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,85-7,89 (m, 2H, PhH), 7,11-7,22 (m, 4H, PhH), 6,98 (t, 2H, PhH), 4,84 (s, 2H, NH_2), 4,29 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,78 (t, 2H, NCH_2), 3,55 (t, 2H, NCH_2), 3,00 (t, 2H, CH_2), 2,67 (t, 2H, CH_2) ppm.

Ejemplo 237: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropan-1-ona

- 5 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 25 usando ácido 2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoico con un rendimiento de 58%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,94-7,98 (m, 2H, PhH), 7,32-7,38 (m, 4H, PhH), 6,87 (d, 2H, PhH), 6,46 (s, 2H, NH_2), 4,14 (br s, 2H, NCH_2), 3,93 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,68 (br s, 2H, NCH_2), 1,56 (s, 6H, CH_3 , CH_3) ppm.

Ejemplos 238 - 240: Síntesis de análogos de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(acilamino)pirimidina

10 Procedimiento general

- Una suspensión de ácido carboxílico (6,7 mmol) en SOCl_2 (5 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se redisolvió en dioxano (5 ml) y se añadió a una disolución en agitación de hidrócloruro de 2,5-diamino-4,6-dihidroxipirimidina (1,0 g, 5,6 mmol) en NaOH 1 N (20 ml) a 0°C. La mezcla se agitó y calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la neutralización con ácido clorhídrico 1 N hasta pH = 5, el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P_2O_5 , para proporcionar el compuesto del título.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 238: Síntesis de N-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-3-(3-metoxifenil)propanamida

- 20 Este compuesto se sintetizó usando ácido 3-(3-metoxifenil)propiónico, proporcionando el compuesto del título con 87% de rendimiento.

Ejemplo 239: Síntesis de N-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-3-(3,4-dimetoxifenil)propanamida

Este compuesto se sintetizó usando ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)propiónico, proporcionando el compuesto del título con 46% de rendimiento.

Ejemplo 240: Síntesis de N-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-3-p-tolilpropanamida

- 25 Este compuesto se sintetizó usando ácido 3-(4-tolil)propiónico, proporcionando el compuesto del título con 67% de rendimiento.

Ejemplos 241 - 243: Síntesis de análogos de 5-amino-2-sustituido-tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

Procedimiento general

- 30 Una suspensión de un análogo de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-N-acilamino-pirimidina (3,3 mmol) y P_2S_5 (1,68 g, 7,6 mmol) en piridina (15 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de concentrar a presión reducida, el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1) para dar los compuestos del título en forma de un sólido amarillo.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 241: Síntesis de 5-amino-2-(3-metoxifenetil)tiазolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

- 35 Este compuesto se sintetizó a partir de N-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-3-(3-metoxifenil)propanamida, para proporcionar el compuesto del título con 82% de rendimiento.

Ejemplo 242: Síntesis de 5-amino-2-(3,4-dimetoxifenetil)tiазolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

Este compuesto se sintetizó a partir de N-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-3-(3,4-dimetoxifenil)propanamida, proporcionando el compuesto del título con 48% de rendimiento.

- 40 MS m/z (%): 349 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

Ejemplo 243: Síntesis de 5-amino-2-(4-metilfenetil)tiазolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

Este compuesto se sintetizó a partir de N-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-3-p-tolilpropanamida, proporcionando el compuesto del título con 76% de rendimiento.

Ejemplos 244 - 246: Síntesis de análogos de 5-amino-2-sustituido-7-metiltio-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Procedimiento general

- 5 A una disolución de 5-amino-2-sustituido-tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol (2,4 mmol) y trietilamina (0,83 ml, 5,97 mmol) en DMSO (10 ml) se le añadió yodometano (0,29 ml, 4,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h bajo N₂ a 25°C. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH 80:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo ligero.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 244: Síntesis de 2-(3-metoxifenetil)-7-(metiltio)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

- 10 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(3-metoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol, proporcionando el compuesto del título con 73% de rendimiento.

Ejemplo 245: Síntesis de 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(metiltio)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(3,4-dimetoxifeniletil)tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol, proporcionando el compuesto del título con 96% de rendimiento.

- 15 Ejemplo 246: Síntesis de 2-(4-metilfenetil)-7-(metiltio)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(4-metilfeniletil)tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol, proporcionando el compuesto del título con 55% de rendimiento.

Ejemplos 247 - 249: Síntesis de análogos de 5-amino-2 sustituido-7-metilsulfoniltiazolo[5,4-d]pirimidina

Procedimiento general

- 20 A una disolución de un análogo de 7-(metiltio)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina 2 sustituido (0,90 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió *m*CPBA (70 %, 0,39 g, 2,26 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, mediante lo cual la temperatura de reacción se aumentó gradualmente de 0°C a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃ y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH 50:1), proporcionando el compuesto del título.
- 25

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 247: Síntesis de 2-(3-metoxifenetil)-7-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3-metoxifenetil)-7-(metiltio)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina, proporcionando el compuesto del título con 85% de rendimiento.

- 30 Ejemplo 248 Síntesis de 2-(3,4-dimetoxifenetil)-7-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3,4-dimetoxifenetil)-7-(metiltio)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina, proporcionando el compuesto del título con 69% de rendimiento.

Ejemplo 249: Síntesis de 2-(4-metilfenetil)-7-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

- 35 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-metilfeniletil)-7-(metiltio)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina, proporcionando el compuesto del título con 51% de rendimiento.

Ejemplos 250 - 252: Síntesis de análogos 5-amino-2-sustituido-7-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Procedimiento general

- 40 A una disolución de un análogo de 7-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina 2-sustituido (0,55 mmol) y trietilamina (0,12 ml, 0,82 mmol) en dioxano (4 ml) se le añadió piperazina (71 mg, 0,82 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 5 horas. Después de enfriar, los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 15:1) para dar el compuesto del título.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 250: Síntesis de 2-(3-metoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3-metoxifenetil)-7-(metilsulfonyl)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina, proporcionando el compuesto del título con 98% de rendimiento.

Ejemplo 251: Síntesis de 2-(3,4-dimetoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

- 5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3,4-dimetoxifenetil)-7-(metilsulfonyl)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina, proporcionando el compuesto del título con 89% de rendimiento.

Ejemplo 252: Síntesis de 2-(4-metilfenetil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-metilfenetil)-7-(metilsulfonyl)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina, proporcionando el compuesto del título con 79% de rendimiento.

- 10 Ejemplo 253: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(3-metoxifenetil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(3-metoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxiacético con 66% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

- 15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,22 (t, 1H, PhH), 6,81-6,93 (m, 4H, PhH), 6,73-6,81 (m, 3H, PhH), 4,76 (s, 2H, NH_2), 4,69 (s, 2H, OCH_2), 4,25 (br s, 2H, NCH_2), 4,19 (br s, 2H, NCH_2), 3,77 (s, 3H, CH_3), 3,76 (s, 3H, CH_3), 3,69 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,25 (t, 2H, CH_2), 3,07 (t, 2H, CH_2) ppm.

Ejemplo 254: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(3-metoxifenetil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona

- 20 Este compuesto se preparó a partir de 2-(3-metoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-bromofenoxiacético con 65% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

- 25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,39 (d, 2H PhH), 7,20 (t, 1H, PhH), 6,86 (d, 2H, PhH), 6,73-6,81 (m, 3H, PhH), 4,77 (s, 2H, NH_2), 4,72 (s, 2H, OCH_2), 4,25 (br s, 2H, NCH_2), 4,19 (br s, 2H, NCH_2), 3,77 (s, 3H, CH_3), 3,70 (br s, 2H, NCH_2), 3,64 (br s, 2H, NCH_2), 3,25 (t, 2H, CH_2), 3,07 (t, 2H, CH_2) ppm.

Ejemplo 255: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(3-metoxifenetil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(3-metoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-clorofenoxiacético con 48% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

- 30 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,26 (d, 2H, PhH), 7,20 (t, 1H, PhH), 6,92 (d, 2H PhH), 6,73-6,82 (m, 3H, PhH), 4,73 (s, 2H, OCH_2), 4,71 (2, 2H, NH_2), 4,26 (br s, 2H, NCH_2), 4,20 (br s, 2H, NCH_2), 3,78 (s, 3H, CH_3), 3,70 (br s, 2H, NCH_2), 3,67 (br s, 2H, NCH_2), 3,26 (t, 2H, CH_2), 3,07 (t, 2H, CH_2) ppm.

Ejemplo 256: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(3,4-dimetoxifenetil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona

- 35 Este compuesto se preparó a partir de 2-(3,4-dimetoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-bromofenoxiacético con 74% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

- 40 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,39 (d, 2H, PhH), 6,87 (d, 2H, PhH), 6,72-6,78 (m, 3H, PhH), 4,73 (s, 2H, OCH_2), 4,69 (s, 2H, NH_2), 4,24 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,85 (s, 6H, CH_3 , CH_3), 3,71 (br s, 2H, NCH_2), 3,65 (br s, 2H, NCH_2), 3,24 (t, 2H, CH_2), 3,04 (t, 2H, CH_2) ppm.

Ejemplo 257: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(3,4-dimetoxifenetil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(3,4-dimetoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxiacético con 71% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

- 45 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 6,73-6,93 (m, 7H, PhH), 4,76 (s, 2H, NH_2), 4,70 (s, 2H, OCH_2), 4,26 (br s, 2H, NCH_2), 4,22 (br s, 2H, NCH_2), 3,85 (s, 3H, CH_3), 3,84 (s, 3H, CH_3), 3,76 (s, 3H, CH_3), 3,71 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,23 (t, 2H, CH_2), 3,04 (t, 2H, CH_2) ppm.

Ejemplo 258: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-metilfenetil)thiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-metilfenetil)-7-(piperazin-1-il)thiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-bromofenoxiacético con 47% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

- 5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,39 (d, 2H, PhH), 7,10 (s, 4H, PhH), 6,87 (d, 2H, PhH), 4,73 (s, 2H, OCH_2), 4,70 (s, 2H, NH_2), 4,27 (br s, 2H, NCH_2), 4,20 (br s, 2H, NCH_2), 3,64-3,72 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,24 (t, 2H, CH_2), 3,06 (t, 2H, CH_2), 2,32 (s, 3H, CH_3) ppm.

Ejemplo 259: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-metilfenetil)thiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

- 10 Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-metilfenetil)-7-(piperazin-1-il)thiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxiacético con 68% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,10 (s, 4H, PhH), 6,82-6,93 (m, 4H, PhH), 4,70 (s, 4H, NH_2 , OCH_2), 4,27 (br s, 2H, NCH_2), 4,21 (br s, 2H, NCH_2), 3,76 (s, 3H, OCH_3), 3,70 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,23 (t, 2H, CH_2), 3,05 (t, 2H, CH_2), 2,31 (s, 3H, CH_3) ppm

- 15 Ejemplo 260: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-metilfenetil)thiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-metilfenetil)-7-(piperazin-1-il)thiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-clorofenoxiacético con 51% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

- 20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,26 (d, 2H, PhH), 7,10 (s, 4H, PhH), 6,92 (d, 2H, PhH), 4,73 (s, 2H, OCH_2), 4,71 (s, 2H, NH_2), 4,27 (br s, 2H, NCH_2), 4,20 (br s, 2H, NCH_2), 3,66-3,72 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,23 (t, 2H, CH_2), 3,05 (t, 2H, CH_2), 2,31 (s, 3H, CH_3) ppm.

Ejemplo 261: Síntesis de 4,6-dicloropirimidina-2,5-diamina

- 25 Una suspensión de hidrócloruro de 2,5-diamino-4,6-dihidroxipirimidina (5,0 g, 28 mmol) y cloruro de tetraetilamonio (27,8 g, 0,167 mmol) en oxícloruro de fósforo (80 ml) se calentó a 105°C durante 20 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el exceso de oxícloruro de fósforo se separó por destilación a vacío. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y el pH se ajustó hasta 4, y la mezcla se agitó durante 1 hora a 50°C. El pH se ajustó hasta 7 y el producto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una disolución saturada de NaHCO_3 , salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1), para proporcionar el compuesto del título (3,21 g, 64%).

- 30 Ejemplos 262 - 263: Síntesis de análogos de 4-(5-amino-2-sustituido-6-cloropirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Procedimiento general

- 35 A una disolución de un análogo de 4,6-dicloropirimidina (11,2 mmol) y DIPEA (2,9 ml, 16,8 mmol) en dioxano (40 ml) se le añadió piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3,12 g, 16,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriar, el volátil se eliminó a presión reducida. El residuo bruto se diluyó con CHCl_3 y se lavó con una disolución saturada de NaHCO_3 , salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1), proporcionando el compuesto del título.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

- 40 Ejemplo 262: Síntesis de 4-(2,5-diamino-6-cloropirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Este compuesto se sintetizó a partir de cloruro de 2,5-diamino-4,6-dicloropirimidina para dar el compuesto del título con 94% de rendimiento.

Ejemplo 263: Síntesis de 4-(5-amino-6-cloropirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

- 45 Este compuesto se sintetizó a partir de cloruro de 5-amino-4,6-dicloropirimidina para dar el compuesto del título con 91% de rendimiento.

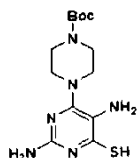
Ejemplos 264 - 265: Síntesis de análogos de 4-(5-amino-2-substituted-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Procedimiento general

- 5 A una disolución de un análogo de 4-(2,5-diamino-6-cloropirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (6,1 mmol) en DMSO (15 ml) se le añadió nonahidrato de sulfuro de sodio (2,9 g, 12,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (15 ml) y la disolución se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se diluyó con agua (20 ml) y se neutralizó con HCl. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅, proporcionando el compuesto del título.

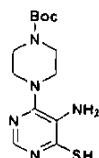
Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

- 10 Ejemplo 264: Síntesis de 4-(2,5-diamino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2,5-diamino-6-cloropirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, proporcionando el compuesto del título con 61% de rendimiento.

Ejemplo 265: Síntesis de 4-(5-amino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



- 15 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(5-amino-6-cloropirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, proporcionando el compuesto del título con 80% de rendimiento.

Ejemplos 266 - 269: Síntesis de análogos de 7-(piperazin-1-il)-2-sustituido-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Procedimiento general

- 20 A una disolución de un análogo de 4-(6-mercaptopirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (6,1 mmol) en DMSO (10 ml) se le añadió un aldehído apropiado (2,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo se diluyó con diclorometano (5 ml) y se trató con TFA (1,6 ml, 21,4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se neutralizó con NaOH 1 N. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅, proporcionando el compuesto del título.
- 25

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 266: Síntesis de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

- 30 Este compuesto se sintetizó usando nicotinaldehído, para dar el compuesto del título con 56% de rendimiento.

Ejemplo 267: Síntesis de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó usando picolinaldehído, para dar el compuesto del título con 44% de rendimiento.

Ejemplo 268: Síntesis de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-4-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó usando isonicotinaldehído, para dar el compuesto del título con 46% de rendimiento.

- 35 Ejemplo 269: Síntesis de 2-(4-clorohenil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó usando 4-clorobenzaldehído, para dar el compuesto del título con 60% de rendimiento.

Ejemplo 270: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-clorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-clorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxiacético con 63% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

- 5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,82 (d, 2H, PhH), 7,43 (d, 2H, PhH), 6,83-6,94 (m, 4H, PhH), 4,80 (s, 2H, NH_2), 4,72 (s, 2H, CH_2), 4,37 (br s, 2H, NCH_2), 4,32 (br s, 2H, NCH_2), 3,77 (s, 7H, CH_3 , $\text{N}(\text{CH}_2)_2$) ppm.

Ejemplo 271: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

- 10 Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxiacético con un rendimiento de 52%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,14 (s, 1H, 2-piridil-H), 8,66 (d, J = 4,7 Hz, 1 H, 4-piridil-H), 8,30 (d, J = 5,5 Hz, 1 H, 6-piridil-H), 7,53-7,57 (m, 1 H, 5-piridil-H), 6,84-6,93 (m, 4H, PhH), 6,58 (s, 2H, NH_2), 4,81 (s, 2H, OCH_2), 4,34 (br s, 2H, CH_2), 4,23 (br s, 2H, CH_2), 3,70 (s, 3H, CH_3), 3,66 (br s, 4H, CH_2) ppm.

- 15 Ejemplo 272: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-fluorofenoxiacético con un rendimiento de 67%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

- 20 ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H, 2-piridil-H), 8,66 (d, J = 3,6 Hz, 1 H, 4-piridil-H), 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H, 6-piridil-H), 7,53-7,57 (m, 1H, 5-piridil-H), 7,12 (t, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,95-6,99 (m, 2H, PhH), 6,58 (s, 2H, NH_2), 4,89 (s, 2H, OCH_2), 4,37 (br s, 2H, CH_2), 4,24 (br s, 2H, CH_2), 3,66 (br s, 4H, CH_2) ppm.

Ejemplo 273: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-trifluorometoxifenoxi)etanona

- 25 Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-trifluorometoxifenoxiacético con un rendimiento de 45%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,14 (d, J = 1,7 Hz, 1 H, 2-piridil-H), 8,66 (dd, J = 4,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H, 4-piridil-H), 8,28 (dd, J = 8,2 Hz, j = 2,0 Hz, 1 H, 6-piridil-H), 7,53-7,57 (m, 1 H, 5-piridil-H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 6,58 (s, 2H, NH_2), 4,96 (s, 2H, OCH_2), 4,38 (br s, 2H, CH_2), 4,25 (br s, 2H, CH_2), 3,65 (br s, 4H, CH_2) ppm.

- 30 Ejemplo 274: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropan-1-ona

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoico con 45% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 50.

- 35 ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H, 2-piridil-H), 8,66 (d, J = 4,7 Hz, 1 H, 4-piridil-H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1 H, 6-piridil-H), 7,52-7,56 (m, 1 H, 5-piridil-H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,53 (s, 2H, NH_2), 3,94 (br s, 4H, CH_2), 3,69 (br s, 4H, CH_2), 1,59 (s, 6H, CH_3) ppm.

Ejemplo 275: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 3-toliloxiacético con un rendimiento de 45%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

- 40 ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,13 (s, 1H, piridil-H), 8,66 (d, 1H, piridil-H), 8,28 (d, 1H, piridil-H), 7,52-7,56 (m, 1 H, piridil-H), 7,16 (t, 1H, PhH), 6,73-6,78 (m, 3H, PhH), 6,56 (s, 2H, CH_2), 4,85 (s, 2H, CH_2), 4,36 (br s, 2H, NCH_2), 4,23 (br s, 2H, NCH_2), 3,65 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2,27 (s, 3H, CH_3) ppm.

Ejemplo 276: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida

- 45 Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando isocianato de 3-tolilo con un rendimiento de 42%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 42.

^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,13 (d, J = 1,7 Hz, 1 H, 2-piridil-H), 8,66-8,68 (m, 1 H, 4-piridil-H), 8,52 (s, 1 H, NH), 8,28 (d, J = 5,9 Hz, 1 H, 6-piridil-H), 7,53-7,57 (m, 1 H, 5-piridil-H), 7,32 (s, 1 H, 2-tolil-H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, 6-tolil-H), 7,12 (t, J = 7,6 Hz, 1 H, 5-tolil-H), 6,77 (d, J = 7,0 Hz, 1H, 4-tolil-H), 6,57 (s, 2H, NCH_2), 4,30 (br s, 4H, CH_2), 3,62 (br s, 4H, CH_2), 2,26 (s, 3H, CH_3) ppm.

Ejemplo 277: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-clorofenil)piperazina-1-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando isocianato de 4-clorofenilo con un rendimiento de 38%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 42.

^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,13 (d, J = 2,3 Hz, 1 H, 2-piridil-H), 8,73 (s, 1 H, NH), 8,66 (d, J = 4,7 Hz, 1H, 4-piridil-H), 8,28 (d, J = 8,0 Hz, 1 H, 6-piridil-H), 7,54-7,57 (m, 1H, 5-piridil-H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 7,30 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,60 (s, 2H, NH₂), 4,32 (br s, 4H, CH₂), 3,64 (br s, 4H, CH₂) ppm.

Ejemplo 278: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-metoxibencil)piperazina-1-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando isocianato de 4-metoxibencilo con un rendimiento de 40%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 42.

^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,11 (s, 1H, 2-piridil-H), 8,66 (d, J = 4,6 Hz, 1 H, 4-piridil-H), 8,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H, 6-piridil-H), 7,53-7,57 (m, 1H, 5-piridil-H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 7,08 (s, 1H, NH), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,54 (s, 2H, NH₂), 4,20 (br s, 6H, CH₂, NHCH₂), 3,72 (s, 3H, CH₃), 3,50 (br s, 4H, CH₂) ppm

Ejemplo 279: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazina-1-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando isocianato de 4-cianofenilo con un rendimiento de 53%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 42.

^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,14 (s, 1 H, NH), 9,09 (s, 1 H, 2-piridil-H), 8,67 (d, J = 4,9 Hz, 1 H, 4-piridil-H), 8,29 (d, J = 6,3 Hz, 1 H, 6-piridil-H), 7,69 (s, 4H, PhH), 7,54-7,57 (m, 1 H, 5-piridil-H), 6,57 (s, 2H, NH₂), 4,32 (br s, 4H, CH₂), 3,67 (br s, 4H, CH₂) ppm.

Ejemplo 280: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-clorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando cloruro de fenilmetanosulfonilo con un rendimiento de 40%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 41.

^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,14 (s, 1 H, 2-piridil-H), 8,67 (d, J = 4,4 Hz, 1 H, 4-piridil-H), 8,29 (d, J = 7,3 Hz, 1 H, 6-piridil-H), 7,53-7,57 (m, 1H, 5-piridil-H), 7,36-7,41 (m, 5H, PhH), 6,59 (s, 2H, NH₂), 4,45 (s, 2H, SCH₂), 4,31 (br s, 4H, CH₂), 3,35 (br s, 4H, CH₂) ppm.

Ejemplo 281: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(piridin-4-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-4-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-clorofenoxiacético con un rendimiento de 43%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 8,71 (d, 2H, piridil-H), 7,87 (d, 2H, piridil-H), 7,34 (d, 2H, PhH), 6,99 (d, 2H, PhH), 6,66 (s, 2H, NH₂), 4,93 (s, 2H, CH₂), 4,37 (br s, 2H, NCH₂), 4,25 (br s, 2H, NCH₂), 3,65 (br s, 4H, N(CH₂)₂) ppm.

Ejemplo 282: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(piridin-2-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-2-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-clorofenoxiacético con un rendimiento de 57%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 8,63 (d, 1 H, piridil-H), 8,16 (d, 1 H, piridil-H), 7,96 (t, 1H, piridil-H), 7,48 (t, 1H, piridil-H), 7,33 (d, 2H, PhH), 6,99 (d, 2H, PhH), 6,54 (s, 2H, NH₂), 4,93 (s, 2H, CH₂), 4,36 (br s, 2H, NCH₂), 4,25 (br s, 2H, NCH₂), 3,65 (br s, 4H, N(CH₂)₂) ppm.

Ejemplos 283 - 287: Síntesis de análogos de 7-(piperazin-1-il)-2-sustituido-tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Procedimiento general

Una suspensión de un ácido carboxílico apropiado (0,42 mmol) en SOCl₂ (1 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se redisolvió en dioxano (1 ml) y se añadió a una disolución en agitación de 4-(5-amino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,1 g, 0,32 mmol) y DIPEA (0,22 ml, 1,28 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se extrajo con

acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, la mezcla bruta se diluyó con dioxano (5 ml) y HCl en dioxano 3M (1 ml), y la mezcla se calentó a 60°C durante 5 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se neutralizó con NaOH 1 N. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅, proporcionando el compuesto del título.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 283: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(5-amino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, usando ácido 3-(4-fluorofenil)propiónico, para producir el compuesto del título con 80% de rendimiento.

Ejemplo 284: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(5-amino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, usando ácido 4-fluorobenzoico, para proporcionar el compuesto del título con 74% de rendimiento.

Ejemplo 285: Síntesis de 2-(3-(4-fluorofenil)propil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2,5-diamino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, usando ácido 4-(4-fluorofenil)butanoico, proporcionando el compuesto del título con 48% de rendimiento.

Ejemplo 286: Síntesis de 2-(4-(4-fluorofenil)butil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2,5-diamino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, usando ácido 4-(4-fluorofenil)butanoico, proporcionando el compuesto del título con 58% de rendimiento.

Ejemplo 287: Síntesis de 2-(4-bromofenil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2,5-diamino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, usando ácido 3-(4-bromofenil)propiónico, proporcionando el compuesto del título con 70% de rendimiento.

Ejemplos 288 - 289: Síntesis de análogos de 7-(N-piperazin-1-il)-2-substituted-tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Procedimiento general

A una disolución de 4-(2,5-diamino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,1 g, 0,31 mmol) y piridina (37 µl, 0,46 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió un ácido apropiado (0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, la mezcla bruta se diluyó con dioxano (5 ml) y HCl en dioxano 3M (1 ml), y la mezcla se calentó a 60°C durante 5 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se neutralizó con NaOH 1 N. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅, proporcionando el compuesto del título.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 288: Síntesis de 2-pentil-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2,5-diamino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, usando cloruro de hexanoilo, para proporcionar el compuesto del título con 67% de rendimiento.

Ejemplo 289: Síntesis de 7-(piperazin-1-il)-2-p-toliltiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2,5-diamino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, usando cloruro de p-toluoilo, para proporcionar el compuesto del título con 80% de rendimiento.

Ejemplo 290: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(3-(4-fluorofenil)propil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(3-(4-fluorofenil)propil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-acético con 33% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,24 (d, 2H, PhH), 7,10-7,15 (m, 2H, PhH), 6,96 (t, 2H, PhH), 6,90 (d, 2H, PhH), 4,71 (s, 4H, NH₂, OCH₂), 4,27 (br s, 2H, NCH₂), 4,23 (br s, 2H, NCH₂), 3,65-3,73 (m, 4H, N(CH₂)₂), 2,92 (t, 2H, CH₂), 2,68 (t, 2H, CH₂), 2,07 (quint, 2H, CH₂) ppm.

Ejemplo 291: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(3-(4-fluorofenil)propil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(3-(4-fluorofenil)propil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxiacético con 30% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,7, 11-7,16 (m, 2H, PhH), 6,94 (t, 2H, PhH), 6,82-6,93 (m, 4H, PhH), 4,71 (s, 2H, NH₂), 4,70 (s, 2H, OCH₂), 4,29 (br s, 2H, NCH₂), 4,24 (br s, 2H, NCH₂), 3,76 (s, 3H, CH₃), 3,71 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 2,94 (t, 2H, CH₂), 2,70 (t, 2H, CH₂), 2,08 (quint, 2H, CH₂) ppm

Ejemplo 292: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-(4-fluorofenil)butil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-(4-fluorofenil)butil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-acético con 23% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,28 (d, 2H, PhH), 7,12-7,16 (m, 2H PhH), 7,00 (t, 2H, PhH), 6,94 (d, 2H PhH), 4,75 (s, 4H, NH₂, OCH₂), 4,30 (br s, 2H, NCH₂), 4,26 (br s, 2H, NCH₂), 3,75 (t, 2H, NCH₂), 3,69 (t, 2H, NCH₂), 2,98 (t, 2H, CH₂), 2,66 (t, 2H, CH₂), 1,78-1,87 (m, 2H, CH₂), 1,70-1,74 (m, 2H CH₂) ppm

Ejemplo 293: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-(4-fluorofenil)butil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-(4-fluorofenil)butil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxiacético con 35% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,08-7,13 (m, 2H, PhH), 6,95 (t, 2H, PhH), 6,82-6,93 (m, 4H, PhH), 4,69 (s, 4H, NH₂, OCH₂), 4,27 (br s, 2H, NCH₂), 4,23 (br s, 2H, NCH₂), 3,76 (s, 3H, CH₃), 3,71 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 2,95 (t, 2H, CH₂), 2,63 (t, 2H, CH₂), 1,75-1,84 (m, 2H, CH₂), 1,60-1,72 (m, 2H CH₂) ppm

Ejemplo 294: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-p-toliltiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-p-toliltiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxiacético con 41% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,78 (d, 2H, PhH), 7,25 (d, 2H, PhH), 6,83-6,94 (m, 4H, PhH), 4,76 (s, 2H, NH₂), 4,72 (s, 2H, CH₂), 3,77 (br s, 7H, OCH₃, N(CH₂)₂), 42,41 (s, 3H, CH₃) ppm

Ejemplo 295: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-p-toliltiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-p-toliltiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-clorofenoxiacético con 32% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,78 (d, 2H, PhH), 7,24-7,27 (m, 4H, PhH), 6,93 (d, 2H, PhH), 4,77 (s, 2H, NH₂), 4,75 (s, 2H, CH₂), 4,38 (br s, 2H, NCH₂), 4,32 (br s, 2H, NCH₂), 3,71-3,79 (m, 4H, N(CH₂)₂), 2,41 (s, 3H, CH₃) ppm

Ejemplo 296: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-pentiltiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-pentil-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxiacético con 34% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 6,89-6,90 (m, 4H, PhH), 6,30 (s, 2H, NH₂), 4,79 (s, 2H, CH₂), 4,26 (br s, 2H, NCH₂), 4,13 (br s, 2H, NCH₂), 3,69 (s, 3H, OCH₃), 3,58 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 2,91 (t, 2H, CH₂), 1,71 (quint, 2H, CH₂), 1,31-1,36 (m, 4H, CH₂, CH₂), 0,87 (t, 3H, CH₃) ppm.

Ejemplo 297: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-pentiltiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-pentil-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-clorofenoxiacético con 30% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,25 (d, 2H, PhH), 6,91 (d, 2H, PhH), 4,73 (s, 2H, OCH₂), 4,69 (s, 2H, NH₂), 4,29 (br s, 2H, NCH₂), 4,24 (br s, 2H, NCH₂), 3,73 (br s, 2H, NCH₂), 3,68 (br s, 2H, NCH₂), 2,92 (t, 2H, CH₂), 1,78 (quint, 2H, CH₂), 1,37 (m, 4H, CH₂, CH₂), 0,91 (t, 3H, CH₃) ppm

Ejemplo 298: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-bromofenil)tiazol[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-bromofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxiacético con 40% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,40 (d, 2H, PhH), 7,07 (d, 2H, PhH), 6,82-6,93 (m, 4H, PhH), 4,71 (s, 2H, NH_2), 4,70 (s, 2H, OCH_2), 4,23 (br s, 2H, NCH_2), 4,19 (br s, 2H, NCH_2), 3,77 (s, 3H, CH_3), 3,67-3,75 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,23 (t, 2H, CH_2), 3,05 (t, 2H, CH_2) ppm

Ejemplo 299: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-bromofenil)tiazol[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-bromofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-clorofenoxiacético con 29% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,40 (d, 2H, PhH), 7,26 (d, 2H, PhH), 7,07 (d, 2H, PhH), 6,92 (d, 2H, PhH), 4,73 (s, 2H, OCH_2), 4,71 (s, 2H, NH_2), 4,20 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,71 (t, 2H, NCH_2), 3,65 (t, 2H, NCH_2), 3,23 (t, 2H, CH_2), 3,05 (t, 2H, CH_2) ppm

Ejemplo 300: Síntesis de 1-(4-(2-(4-fluorofenil)tiazol[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazol[5,4-d]pirimidina usando ácido 4-metoxifenoxiacético con un rendimiento de 51%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8,44 (s, 1H, CH), 7,95-8,00 (m, 2H, PhH), 7,19 (t, 2H, PhH), 6,83-6,95 (m, 4H, PhH), 4,73 (s, 2H, CH_2), 4,42 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,81 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,77 (s, 3H, CH_3) ppm.

Ejemplo 301: Síntesis de 1-(4-(2-(4-fluorofenil)tiazol[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazol[5,4-d]pirimidina usando ácido 4-clorofenoxiacético con un rendimiento de 48%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8,45 (s, 1H, CH), 7,95-8,00 (m, 2H, PhH), 7,27 (d, 2H, PhH), 7,19 (d, 2H, PhH), 6,93 (d, 2H, PhH), 4,76 (s, 2H, CH_2), 4,43 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,81 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$) ppm.

Ejemplo 302: Síntesis de 1-(4-(2-(4-fluorofenil)tiazol[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazol[5,4-d]pirimidina usando ácido 4-metoxifenoxiacético con un rendimiento de 39%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8,40 (s, 1 H, CH), 7,14-7,19 (m, 2H, PhH), 6,97 (t, 2H, PhH), 6,82-6,91 (m, 4H, PhH), 4,71 (s, 2H, NH_2), 4,31 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,76 (s, 3H, CH_3), 3,74 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,34 (t, 2H, CH_2), 3,12 (t, 2H, CH_2) ppm.

Ejemplo 303: Síntesis de 1-(4-(2-(4-fluorofenil)tiazol[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazol[5,4-d]pirimidina usando ácido 4-clorofenoxiacético con un rendimiento de 48%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8,41 (s, 1 H, CH), 7,26 (d, 2H, PhH), 7,14-7,19 (m, 2H, PhH), 6,97 (t, 2H, PhH), 6,91 (d, 2H, PhH), 4,74 (s, 2H, NH_2), 4,31 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,75 (br s, 2H, NCH_2), 3,69 (br s, 2H, NCH_2), 3,35 (t, 2H, CH_2), 3,12 (t, 2H, CH_2) ppm.

Ejemplo 304: Síntesis de tieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

Una disolución de 2-aminotiofeno-3-carboxilato de metilo (3,0 g, 19,1 mmol) en formamida (95 ml) se calentó a 190 °C durante 4 horas. La mezcla enfriada se vertió en agua. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,93 g, 66 %).

^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 12,49 (s, 1H, NH), 8,13 (s, 1H, CH), 7,58 (d, J = 5,8 Hz, 1 H, CH), 7,39 (d, J = 5,8 Hz, 1 H, CH) ppm.

HRMS: calc. para $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2\text{OS}$ 153,01226, encontrado 153,01155.

Ejemplo 305: Síntesis de 2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

A una disolución de 2-aminotieno-3-carboxilato de etilo (0,1 g, 0,64 mmol) y acetonitrilo (50 µl, 0,95 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadió HCl 4M en dioxano (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los disolventes se separaron a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se tornó alcalino con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (42 mg, 40 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 12,92 (s, 1H, NH), 7,46 (d, J = 5,8 Hz, 1H, CH), 7,21 (d, J = 5,8 Hz, 1H, CH), 2,61 (s, 3H, CH₃) ppm.

Ejemplo 306: Síntesis de 2-aminotieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

Una mezcla de 2-aminotieno-3-carboxilato de etilo (0,5 g, 3,18 mmol), hidrocloreto de cloroformamida (0,91 g, 7,95 mmol) y dimetilsulfona (1,50 g, 15,9 mmol) se calentó a 120-130°C durante 30 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua (10 ml) y se usó hidróxido de amonio para neutralizar la suspensión. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,24 g, 45 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 10,89 (s, 1H, NH), 7,09 (d, J = 5,8 Hz, 1H, CH), 6,97 (d, J = 5,8 Hz, 1H, CH), 6,52 (s, 2H, NH₂) ppm.

HRMS: calc. para C₆H₆N₃OS 168,02316, encontrado 168,02239.

Ejemplo 307: Síntesis de 4-clorotieno[2,3-d]pirimidina

DMF (1,53 ml, 19,7 mmol) en diclorometano (50 ml) se enfrió hasta 0°C y se añadió lentamente cloruro de oxalilo (2,5 ml, 29,6 mmol) formando un gel blanco. Se añadió tieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (1,5 g, 9,86 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua. La mezcla se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/EtOAc 15:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,61 g, 96%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8,88 (s, 1H, CH), 7,64 (d, J = 6,0 Hz, 1H, CH), 7,47 (d, J = 5,8 Hz, 1H, CH) ppm.

HRMS: calc. para C₆H₄ClN₂S 170,97837, encontrado 170,97804.

Ejemplos 308 y 309: Síntesis de 6-bromo-4-clorotieno[2,3-d]pirimidina y 6-bromo-2-butil-4-clorotieno[2,3-d]pirimidina

Se enfrió *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 1,9 ml, 2,5 mmol) en THF (8 ml) hasta -78°C. Se disolvió 4-clorotieno[2,3-d]pirimidina (0,34 g, 2,0 mmol) en THF (2 ml) y se añadió lentamente a la mezcla de reacción durante 5 minutos. Después de 20 min, se añadió lentamente CBr₄ (0,73 g, 2,2 mmol) en THF (3 ml) a la mezcla de reacción. Se mantuvo la temperatura a -78 °C durante 20 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con cloroformo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexano 40:1) para dar los dos compuestos puros como un sólido blanco (ejemplo 203: 0,13 g, 25% y ejemplo 204: 0,16 g, 26%).

Ejemplo 308

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8,82 (s, 1H, H-2), 7,49 (s, 1H, H-5) ppm.

Ejemplo 309

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,4 (s, 1H, H-5), 2,99 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,83 (quint, J = 7,6 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,42 (sexteto, J = 7,4 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃) ppm.

Ejemplo 310: Síntesis de 4-Cloro-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina

Una disolución de 6-bromo-4-clorotieno[2,3-d]pirimidina (0,12 g, 0,48 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (67 mg, 0,48 mmol), K₂CO₃ (0,266 g, 1,92 mmol) y Pd(PPh₃)₄ en dioxano/H₂O (3:1, 3 ml) se sometió a reflujo bajo N₂ durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió lentamente HCl 1 N para neutralizar la mezcla hasta pH=7-8. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc 30:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (60 mg, 47%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8,82 (s, 1H, CH-2), 7,70-7,74 (m, 2H, PhH), 7,52 (s, 1H, CH-5), 7,19 (t, J= 8,4 Hz, 2H, PhH) ppm.

HRMS: calc. para C₁₂H₇ClFN₂S 265,00025, encontrado 264,99949.

Ejemplo 311: Síntesis de 2-butil-4-cloro-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina

- 5 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 309 con un rendimiento de 57%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 310.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,57-7,62 (m, 2H, PhH), 7,36 (s, 1H, H-5), 7,08 (t, J= 8,4 Hz, 2H, PhH), 2,94 (t, J= 7,6 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,78 (quint, J= 7,6 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,36 (sexteto, J= 7,5 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,89 (t, J= 7,4 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃) ppm.

- 10 HRMS: calc. para C₁₆H₁₅ClFN₂S 321,06285, encontrado 321,06206.

Ejemplo 312: Síntesis de 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona

A una disolución de 4-cloro-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina (20 mg, 0,08 mmol) y trietilamina (42 µl, 0,3 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió 2-(4-clorofenoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona (25 mg, 0,1 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (27 mg, 75 %).

- 15

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8,51 (s, 1 H, CH-2), 7,60-7,65 (m, 2H, PhH), 7,36 (s, 1H, CH-5), 7,26 (d, J= 8,8 Hz, PhH), 7,14 (t, J= 8,5 Hz, 2H, PhH), 6,91 (d, J= 8,8 Hz, 2H, PhH), 4,75 (s, 2H, CH₂), 3,95 (br s, 4H, NCH₂), 3,82 (br s, 4H, NCH₂) ppm.

- 20 HRMS: calc. para C₂₄H₂₁ClFN₄O₂S 483,10578, encontrado 483,10438.

Ejemplo 313: Síntesis de 1-(4-(2-butil-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 311 con un rendimiento de 57%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 312.

- 25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,58-7,63 (m, 2H, PhH), 7,32 (s, 1 H, CH-5), 7,26 (d, J= 9,0 Hz, PhH), 7,13 (t, J= 8,6 Hz, 2H, PhH), 6,91 (d, J= 9,0 Hz, 2H, PhH), 4,74 (s, 2H, CH₂), 3,95 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,81 (br s, 4H, CON(CH₂)₂), 2,84 (t, J= 7,6 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,80 (quint, J= 7,6 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,42 (sexteto, J= 7,6 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,96 (t, J= 7,6 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃) ppm.

HRMS: calc. para C₂₈H₂₉ClFN₄O₂S 539,16838, encontrado 539,16680.

Ejemplo 314: Síntesis de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

- 30 A una disolución de 4-cloro-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina (40 mg, 0,15 mmol) en 1,2-dicloroetano/*t*-BuOH (1:1, 1 ml) se le añadió 3-cloro-4-fluoroanilina (22 mg, 0,15 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 2 días. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 100:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (28 mg, 50 %).

- 35 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8,61 (s, 1 H, H-2), 7,89 (dd, J= 6,5 Hz, J= 2,6 Hz, 1 H, PhH), 7,62-7,67 (m, 2H, PhH), 7,48-7,53 (m, 1H, PhH), 7,28 (s, 1H, H-5), 7,13-7,26 (m, 3H, PhH), 6,87 (s, 1 H, NH) ppm.

HRMS: calc. para C₁₈H₁₁ClF₂N₃S 374,03303, encontrado 374,03216.

Ejemplo 315: Síntesis de 2-butil-N-(3-cloro-4 fluorofenil)-6-4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

- 40 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 311 con un rendimiento de 47%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 314.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8,03 (dd, J= 6,30 Hz, J= 2,3 Hz, 1H, PhH), 7,59-7,64 (m, 2H, PhH), 7,48-7,53 (m, 1H, PhH), 7,23 (s, 1H, H-5), 7,10-7,19 (m, 3H, PhH, PhH), 6,89 (s, 1H, NH), 2,93 (t, J= 7,5 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,87 (quint, J= 7,6 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,45 (sexteto, J= 7,5 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,98 (t, J= 7,3 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃) ppm.

- 45 Ejemplo 316: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)acetaldehído

A una suspensión agitada de clorocromato de piridinio (6,9 g, 21,4 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se le añadió una disolución de 2-(4-fluorofenil)etanol (3,0 g, 21,4 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). La suspensión resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se diluyó con éter. La suspensión resultante se filtró a través de un lecho de

Celite y se lavó con éter. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para dar el compuesto del título bruto en forma de un aceite verde (2,6 g, 86%), que se usó como tal para la reacción posterior.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 9,75 (s, 1 H, CH), 7,19-7,22 (m, 2H, PhH), 7,06 (t, J= 8,5 Hz, PhH), 3,68 (s, 2H, CH_2) ppm.

5 Ejemplo 317: Síntesis de 2-amino-5-(4-fluorofenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo

Se añadió trietilamina (0,98 ml, 7,01 mmol) a una suspensión agitada de cianoacetato de etilo (2,79 ml, 13,7 mmol) y azufre (0,44 g, 13,7 mmol) en DMF (70 ml). Se añadió gota a gota una disolución de 2-(4-fluorofenil)acetaldehído (ejemplo 316, 1,9 g, 13,7 mmol) en DMF (5 ml) en un periodo de 50 minutos, mientras se mantenía la temperatura a 50°C. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se vertió en agua y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . Los disolventes se evaporaron y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano 1:15) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,3 g, 38%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,33-7,39 (m, 2H, PhH), 7,14 (s, 1 H, CH), 6,99 (t, J= 8,6 Hz, PhH), 6,06 (s, 2H, NH_2), 4,29 (q, J= 7,1, 2H, CH_2), 1,36 (t, J= 7,1, 3H, CH_3) ppm. HRMS: calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{FNO}_2\text{S}$ 266,06510, encontrado 266,06425.

Ejemplo 318: Síntesis de 2-amino-5-fenil-tiofeno-3-carboxilato de etilo

Este compuesto se sintetizó usando el procedimiento descrito para el ejemplo 317, usando fenilacetaldehído.

Ejemplo 319: Síntesis de 6-(4-fluorofenil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

A una disolución de 2-amino-5-(4-fluorofenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo (0,3 g, 1,13 mmol) y acetonitrilo (0,56 ml, 11,3 mmol) en dioxano (4 ml) se le añadió HCl 4M en dioxano (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los disolventes se separaron a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se tornó alcalino con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 60:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,29 g, 81 %).

^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 12,47 (s, 1H, NH), 7,76-7,81 (m, 2H, PhH), 7,71 (s, 1H, CH), 7,28 (t, J= 8,7 Hz, PhH), 2,38 (s, 3H, CH_3) ppm.

HRMS: calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FN}_2\text{OS}$ 261,04979, encontrado 261,04889.

Ejemplo 320: Síntesis de 2-amino-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

Una mezcla de 2-amino-5-(4-fluorofenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo (0,3 g, 1,13 mmol), hidrocloreuro de cloroformamidina (0,33 g, 2,83 mmol) y dimetilsulfona (0,53 g, 5,65 mmol) se calentó a 120-130°C durante 30 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua (10 ml) y se usó hidróxido de amonio para neutralizar la suspensión. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,28 g, 95 %).

^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 11,05 (s, 1H, NH), 7,66-7,71 (m, 2H, PhH), 7,51 (s, 1H, CH), 7,23 (t, J= 8,8 Hz, PhH), 6,73 (s, 2H, NH_2) ppm.

HRMS: calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FN}_3\text{OS}$ 262,04504, encontrado 262,04413.

Ejemplo 321: Síntesis de 2-amino-6-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

Este compuesto se sintetizó a partir del ejemplo 318 de acuerdo con el procedimiento mencionado para la síntesis del ejemplo 320.

MS m/z (%): 244 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

Ejemplo 322: Síntesis de 6-(4-fluorofenil)-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

A una disolución de 2-amino-5-(4-fluorofenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo (0,2 g, 0,75 mmol) y benzonitrilo (0,23 ml, 2,26 mmol) en dioxano (4 ml) se le añadió HCl 4M en dioxano (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El precipitado se separó por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó. El sólido se redisolvió en DMF y la mezcla se calentó a 100°C durante 3 horas. Los disolventes se separaron a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y el sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 60:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,20 g, 82 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 12,78 (s, 1 H, NH), 8,16 (d, J= 7,4 Hz, 2H, PhH), 7,81-7,85 (m, 3H, PhH), 7,57 (s, 1 H, CH), 7,55 (t, J= 7,4 Hz, 2H, PhH), 7,30 (t, J= 8,5 Hz, PhH) ppm.

HRMS: calc. para C₁₈H₁₂FN₂OS 323,06544, encontrado 323,06461.

Ejemplo 323: Síntesis de 6-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxilato de etilo

- 5 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 317 con un rendimiento de 96%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 322, usando yanoformiato de etilo.

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 12,97 (s, 1 H, NH), 7,91 (s, 1H, CH), 7,86-7,89 (m, 2H, PhH), 7,32 (t, J= 8,8 Hz, PhH), 4,38 (q, J= 7,1 Hz, 2H, CH₂), 1,36 (t, J= 7,1 Hz, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calc. para C₁₅H₁₂FN₂O₃S 319,05527, encontrado 319,05433.

- 10 Ejemplo 324: Síntesis de 2-(6-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)acetato de etilo

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 317 con un rendimiento de 93%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 322, usando cianoacetato de etilo.

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 12,63 (s, 1 H, NH), 7,79-7,84 (m, 2H, PhH), 7,77 (s, 1H, H-5), 7,30 (t, J= 8,7 Hz, PhH), 4,15 (q, J= 7,1 Hz, 2H, OCH₂), 3,79 (s, 2H, CH₂), 1,21 (t, J= 7,1 Hz, 3H, CH₃) ppm.

- 15 HRMS: calc. para C₁₆H₁₄FN₂O₃S 333,07092, encontrado 333,07010.

Ejemplo 325: Síntesis de 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(6-(4 fluorofenil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona

- 20 A una disolución de 6-(4-fluorofenil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (40 mg, 0,15 mmol) y BOP (88 mg, 0,20 mmol) en CH₃CN (1 ml) se le añadió DBU (34 µl, 0,23 mmol). Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se añadió 2-(4-clorofenoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona (59 mg, 0,23 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se calentó a 60°C durante 4 horas. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 100:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (66 mg, 86%).

- 25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,56-7,61 (m, 2H, PhH), 7,31 (s, 1 H, CH), 7,25 (d, J= 8,9 Hz, 2H, PhH), 7,11 (t, J= 8,5 Hz, PhH), 6,90 (d, J= 8,9 Hz, 2H, PhH), 4,74 (s, 2H, CH₂), 3,92 (br s, 4H, NCH₂), 3,80 (br s, 4H, NCH₂), 2,60 (s, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calc. para C₂₅H₂₃ClFN₄O₂S 497,12143, encontrado 497,11983.

Ejemplo 326: Síntesis de 1-(4-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

- 30 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 320 con un rendimiento de 55%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 325.

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,52-7,57 (m, 2H, PhH), 7,27 (s, 1 H, CH), 7,22 (d, J= 8,9 Hz, 2H, PhH) 7,10 (t, J= 8,7 Hz, PhH), 6,91 (d, J= 8,9 Hz, 2H, PhH), 4,78 (s, 2H, NH₂), 4,74 (s, 2H, CH₂), 3,86 (br s, 4H, NCH₂), 3,78 (br s, 4H, NCH₂) ppm.

HRMS: calc. para C₂₄H₂₂ClFN₅O₂S 498,11668, encontrado 498,11511.

- 35 Ejemplo 327: Síntesis de 2-amino-4-N-bencilamino-6-(4-fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidina

- 40 A una disolución de 2-amino-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (100 mg, 0,39 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadieron 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 0,58 mmol, 86 µl), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP, 0,77 mmol, 84 µl) y bencilamina (0,77 mmol, 84 µl). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron al vacío y el residuo se redisolvió en acetato de etilo. Esta disolución se extrajo con salmuera (3 x). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, usando una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que se elevó gradualmente de 1: 99 a 3:97) como la fase móvil, para proporcionar el compuesto del título (86 mg, 63%).

- 45 MS *m/z* (%): 351 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 328: Síntesis de 2-amino-4-N-piperazinil-6-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir del ejemplo 321 de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 327 con 71% de rendimiento, usando piperazina.

MS m/z (%): 312 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 329: Síntesis de 1-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

5 A una disolución de 2-amino-4-*N*-piperazino-6-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina (90 mg, 0,29 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (0,58 mmol, 96 μ l) y cloruro de 4-clorofenoxiacetilo (0,35 mmol, 71 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se extrajo con agua y salmuera. La fase orgánica se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila gradualmente entre 100% CH_2Cl_2 y 2% CH_3OH en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto del título puro (115 mg, 83%).

MS m/z (%): 480 ($[M+H]^+$, 100)

10 Ejemplo 330: Síntesis de 4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-*N*-*m*-tolilpiperazina-1-carboxamida

15 A una disolución de 2-amino-4-*N*-piperazino-6-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina (70 mg, 0,23 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió *m*-tolilisocianato (0,27 mmol, 35 μ l). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se extrajo con agua y salmuera. La fase orgánica se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila gradualmente entre 100% CH_2Cl_2 y 2% CH_3OH en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto del título puro (59 mg, 58%).

MS m/z (%): 445 ($[M+H]^+$, 100)

20 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7,56-7,61 (m, 2H, H arom), 7,15-7,45 (m, 6H, H arom), 6,88 (s, 1H, H arom), 6,33 (s, 1 H, H arom), 4,79 (2 H, br s, NH_2), 4,01 (t, 4H, piperazina CH_2), 3,74 (br s, 4H, piperazina CH_2), 2,34 (br s, 3H, CH_3) ppm.

Ejemplo 331: Síntesis de 4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-*N*-(4-clorofenil)piperazina-1-carboxamida

Este compuesto se sintetizó con 76% de rendimiento a partir del ejemplo 328 de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 330, usando 4-cloro-fenilisocianato.

MS m/z (%): 465 ($[M+H]^+$, 100).

25 Ejemplo 332: Síntesis de 1-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-fenoxietanona

30 A una disolución de 2-amino-4-(*N*-piperazin-1-il)-6-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina (48 mg, 0,15 mmol) y piridina (15 μ l, 0,18 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió cloruro de fenoxiacetilo (0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar los disolventes, el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice ($CH_2Cl_2/MeOH$ 100:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (39 mg, 58%).

MS m/z (%): 446 ($[M+H]^+$, 100).

Ejemplo 333: Síntesis de 2-amino-4-*N*-homopiperazinil-6-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir del ejemplo 321 de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 328, usando homopiperazina, con 53% de rendimiento.

35 MS m/z (%): 326 ($[M+H]^+$, 100).

Ejemplo 334: Síntesis de 1-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se sintetizó con 69% de rendimiento a partir del ejemplo 333 de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 332, usando cloruro de 4-cloro-fenoxiacetilo.

MS m/z (%): 495 ($[M+H]^+$, 100).

40 Ejemplo 335: Síntesis de (4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)(4-clorofenil)metanona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 333, usando morfolina de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 332, usando cloruro de 4-clorobenzoilo.

MS m/z (%): 464 ($[M+H]^+$, 100).

Ejemplo 336: Síntesis de 2-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-*N*-metil-*N*-fenilacetamida

45 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 327, usando *N*-metil-*N*-fenil-amida de ácido 2-(piperazin-1-il)-acético con 52% de rendimiento.

MS m/z (%): 459 ($[M+H]^+$, 100).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7,56 (d, 2H, H arom), 7,20-7,50 (m, 9H, H arom), 4,75 (br s, 2H, NH_2), 6,33 (s, 1 H, H arom), 4,79 (2 H, br s, NH_2), 4,01 (t, 4H, piperazina CH_2), 3,74 (br s, 4H, piperazina CH_2), 2,99 (2 H, s, CH_2), 2,34 (br s, 3H, CH_3) ppm

5 Ejemplo 337: Síntesis de 4-(4-(2-fenoxietil)piperazin-1-il)-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-2-amina

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 327, usando 1-(2-fenoxietil)-piperazina con 49% de rendimiento.

MS m/z (%): 432 ($[M+H]^+$, 100).

10 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7,57 (d, 2H, H arom), 7,25-7,35 (m, 5H, H arom), 6,94 (m, 4H, H arom), 4,79 (br s, 2H, NH_2), 4,17 (2 H, t, CH_2), 3,90 (t, 4H, piperazina CH_2), 2,89 (t, 2H, CH_2), 2,74 (4H, t, piperazina CH_2) ppm.

Ejemplo 338: Síntesis de (1-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 327 con 61% de rendimiento, usando (R)-3-N-Boc-aminopirrolidina.

MS m/z (%): 430 ($[M+H]^+$, 100)

15 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7,51 (m, 2H, H arom), 7,35 (s, 1 H, H arom), 7,07 (t, 2H, H arom), 4,78 (br s, 2H, NH_2), 4,38 (br s, 1 H, NH), 4,06-3,70 (m, 5H), 2,27 (m, 1 H, CH_2), 2,04 (m, 1H, CH_2) ppm.

Ejemplo 339: Síntesis de (R)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-amina

20 A una disolución del compuesto del ejemplo 338 (66 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (6 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se evaporaron al vacío y se coevaporaron con tolueno. El residuo se usó directamente para posterior reacción sin ninguna purificación.

MS m/z (%): 330 ($[M+H]^+$, 100).

Ejemplo 340: Síntesis de (R)-N-(1-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)-2-(4-clorofenoxi)acetamida

25 Este compuesto se sintetizó con 78% de rendimiento a partir del ejemplo 339 de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 332, usando cloruro de 4-clorofenoxiacetilo.

MS m/z (%): 498 ($[M+H]^+$, 100).

1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 8,42 (d, 1H, NH), 7,67 (d, 2H, H arom), 7,31 (t, 2H, H arom), 6,98(d, 2H, H arom), 6,21 (br s, 2H, NH_2), 4,51 (s, 1H, CH_2), 3,87-3,67 (m, 5H), 2,17 (m, 1 H, CH_2), 1,99 (m, 1 H, CH_2) ppm.

30 Ejemplo 341: Síntesis de (R)-N-(1-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)-4-clorobenzamida

Este compuesto se sintetizó a partir del ejemplo 339 de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 332, usando cloruro de 4-clorobenzoilo con 65% de rendimiento.

MS m/z (%): 468 ($[M+H]^+$, 100).

Ejemplo 342: Síntesis de 2-amino-4-N-piperazinil-6-(4-fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidina

35 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 327, usando piperazina con 54% de rendimiento.

MS m/z (%): 330 ($[M+H]^+$, 100).

Ejemplo 343: Síntesis de 1-(4-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-fenilpropan-1-ona

40 Este compuesto se sintetizó con 55% de rendimiento a partir de 2-amino-4-N-piperazino-6-(4-fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidina de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 329, usando cloruro de hidrocinaomilo.

MS m/z (%): 462 ($[M+H]^+$, 100).

Ejemplo 344: Síntesis de 4-(4-(bencilsulfonil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-amina

Este compuesto se sintetizó con 51% de rendimiento a partir de 2-amino-4-N-piperazino-6-(4-fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidina de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 329, usando cloruro de α -toluenosulfonilo.

MS m/z (%): 484 ($[M+H]^+$, 100).

Ejemplo 345: Síntesis de (4-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)(ciclohexil)metanona

Este compuesto se sintetizó con 66% de rendimiento a partir de 2-amino-4-*N*-piperazino-6-(4-fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidina de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 329, usando cloruro de ácido ciclohexanocarboxílico.

MS m/z (%): 440 ($[M+H]^+$, 100).

Ejemplo 346: Síntesis de (4-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)(piridin-3-il)metanona

Este compuesto se sintetizó con 49% de rendimiento a partir de 2-amino-4-*N*-piperazino-6-(4-fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidina usando cloruro de nicotinoilo de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 329.

MS m/z (%): 435 ($[M+H]^+$, 100).

Ejemplo 347: Síntesis de 4-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-*N,N*-diisopropilpiperazina-1-carboxamida

Este compuesto se sintetizó con 61% de rendimiento a partir de 2-amino-4-*N*-piperazino-6-(4-fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidina usando cloruro de diisopropilcarbamoilo de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 329, usando cloruro de diisopropilcarbamoilo.

MS m/z (%): 457 ($[M+H]^+$, 100).

Ejemplo 348: Síntesis de (1-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)(fenil)metanona

Este compuesto se sintetizó con 44% de rendimiento a partir de 2-amino-4-*N*-piperazino-6-(4-fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidina usando hidrocloreto de 4-benzoilpiperidina de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 327, usando hidrocloreto de 4-benzoilpiperidina.

MS m/z (%): 433 ($[M+H]^+$, 100).

^1H NMR (300 MHz, CHCl_3 , 25 °C): δ = 7,98 (d, 2H, H arom), 7,53 (m, 5H, H arom), 7,08 (t, 2H, H arom), 4,79 (br s, 2H, NH_2), 4,55 (d, 2H, NCH_2), 3,61 (m, 1 H, CH), 3,37 (t, 2H, NCH_2), 2,01 (m, 4H, CH_2) ppm.

Ejemplo 349: Síntesis de 2-amino-tieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

Una suspensión de 2-amino-tieno-3-carboxilato de etilo (0,4 g, 2,34 mmol), hidrocloreto de cloroformamida (0,67 g, 5,84 mmol) y dimetilsulfona (0,53 g, 11,7 mmol) se calentó a 130°C durante 30 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua (10 ml) y se usó hidróxido de amonio para neutralizar la suspensión hasta pH = 8. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto del título bruto (71%, 277 mg). El residuo bruto se usó como tal para posterior reacción.

MS m/z (%): 168 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 350: Síntesis de 2-amino-4-*N*-piperazino-tieno[2,3-d]pirimidina

A una disolución de 2-amino-tieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (250 mg, 1,5 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 2,24 mmol, 335 μl), tetrafluoroborato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP, 862 mg) y piperazina (3 mmol, 258 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego a 70°C durante 4 horas. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol, diclorometano y una disolución acuosa al 33% de NH_3 (en una relación que oscila gradualmente de 3: 96.5:0,5 a 5:94.5:0,5) proporcionando el compuesto del título (48 %, 169 mg).

MS m/z (%): 236 ($[M+H]^+$, 100).

Ejemplo 351: Síntesis de 1-(4-(2-aminotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

A una disolución de 2-amino-4-*N*-piperazino-tieno[2,3-d]pirimidina (100 mg, 0,43 mmol) en dioxano (15 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (DIPEA, 0,85 mmol, 141 μl) y cloruro de 4-clorofenoxiacetilo (0,43 mmol, 88 mg). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se redisolvió en acetato de etilo y se extrajo con salmuera (3 x). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron al vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, en donde la fase móvil consistió en una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila gradualmente de 1:99 a 2:98), proporcionando el compuesto del título puro (121 mg, 70%).

MS m/z (%): 404 ($[M+H]^+$, 100).

¹H NMR (300 MHz, CHCl₃, 25 °C): δ = 7,25 (d, 2H, H arom), 7,13 (d, 1 H, H arom), 6,91 (d, 1H, H arom), 6,89 (d, 1H, H arom), 4,74 (br s, 2H, NH₂), 4,73 (s, 2H, CH₂), 3,83 (br s, 4H, CH₂), 3,77 (br s, 1 H, CH₂) ppm.

Ejemplo 352: Síntesis de 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(6-(4 fluorofenil)-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona

5 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 322 con un rendimiento de 77%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 325.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8,41-8,45 (m, 2H, PhH), 7,58-7,63 (m, 2H, PhH), 7,45-7,47 (m, 3H, PhH), 7,33 (s, 1H, CH), 7,26 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 7,13 (t, J = 8,5 Hz, PhH), 6,92 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 4,74 (s, 2H, CH₂), 4,01 (br s, 4H, NCH₂), 3,85 (br s, 4H, NCH₂) ppm.

HRMS: calc. para C₃₀H₂₅ClFN₄O₂S 559,13708, encontrado 559,13554.

10 Ejemplo 353: Síntesis de 4-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 323 con un rendimiento de 89%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 325.

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,62-7,67 (m, 2H, PhH), 7,42 (s, 1H, CH), 7,26 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 7,16 (t, J = 8,5 Hz, PhH), 6,91 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 4,75 (s, 2H, CH₂), 4,51 (q, J = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 4,09 (br s, 2H, NCH₂), 4,03 (br s, 2H, NCH₂), 3,84 (br s, 4H, NCH₂), 1,47 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calc. para C₂₇H₂₅ClFN₄O₄S 555,12691, encontrado 555,12507.

Ejemplo 354: Síntesis de 2-(4-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)acetato de etilo

20 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 324 con un rendimiento de 58%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 325.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,56-7,60 (m, 2H, PhH), 7,32 (s, 1H, CH), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 7,10 (t, J = 8,5 Hz, PhH), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 4,72 (s, 2H, OCH₂), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 3,92 (br s, 4H, NCH₂), 3,88 (s, 2H, CH₂), 3,78 (br s, 4H, NCH₂), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH₃) ppm.

25 HRMS: calc. para C₂₈H₂₇ClFN₄O₄S 569,1426, encontrado 569,1426.

Ejemplo 355: Síntesis de 4-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxamida

30 Una suspensión de 4-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxilato de etilo (40 mg, 0,07 mmol) en NH₃ 7N en MeOH (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 40:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (25 mg, 66%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 8,14 (s, 1 H, NH), 8,00 (s, 1 H, CH), 7,90-7,95 (m, 2H, PhH), 7,35 (t, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 2H, PhH), 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 2H, PhH), 4,94 (s, 2H, CH₂), 4,15 (br s, 2H, NCH₂), 4,08 (br s, 2H, NCH₂), 3,73 (br s, 4H, NCH₂) ppm.

35 HRMS: calc. para C₂₅H₂₂ClFN₅O₃S 526,11159 encontrado 526,11031.

Ejemplo 356: Síntesis de 4-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)-N-(2-metoxietil)tieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxamida

40 A una suspensión de 4-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxilato de etilo (30 mg, 0,05 mmol) en MeOH (7 ml) se le añadió 2-metoxietilamina (0,7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (29 mg, 92%).

45 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8,20 (s, 1 H, NH), 7,59-7,64 (m, 2H, PhH), 7,40 (s, 1H, CH), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 7,14 (t, J = 7,15 Hz, 2H, PhH), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 4,75 (s, 2H, CH₂), 4,05 (br s, 2H, NCH₂), 3,99 (br s, 2H, NCH₂), 3,69 (br s, 4H, NCH₂), 3,69 (t, J = 5,1 Hz, 2H, CH₂), 3,60 (t, J = 5,1 Hz, 2H, CH₂), 3,41 (s, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calc. para C₂₈H₂₈ClFN₅O₄S 584,15346, encontrado 584,15178.

Ejemplo 357: Síntesis de ácido 4-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxílico

Una disolución de 4-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxilato de etilo (0,12 g, 0,22 mmol) en metanol/NaOH/CH₂Cl₂ 2 M (5:5:1, 5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual se neutralizó con una disolución de HCl 2N en dioxano. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 8:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (50 mg, 44%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 8,02 (s, 1H, CH), 7,92-7,97 (m, 2H, PhH), 7,32-7,39 (m, 4H, PhH), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H, PhH), 4,93 (s, 2H, CH₂), 4,11 (br s, 2H, NCH₂), 4,04 (br s, 2H, NCH₂), 3,68 (br s, 4H, NCH₂) ppm.

HRMS: calc. para C₂₅H₂₁ClFN₄O₄S 527,09561, encontrado 527,09421.

Ejemplo 358: Síntesis de 2-(4-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)acetamida

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 354 con un rendimiento de 34%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 355.

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,92 (s, 1H, H-5), 7,86-7,91 (m, 2H, PhH), 7,44 (s, 1H, NH), 7,30-7,36 (m, 4H, PhH, PhH), 6,99 (s, 1H, NH), 6,98 (d, J = 9,1 Hz, 2H, PhH), 4,92 (s, 2H, OCH₂), 4,03 (br s, 2H, NCH₂), 3,98 (br s, 2H, NCH₂), 3,70 (br s, 4H, CON(CH₂)₂), 3,57 (s, 2H, CH₂) ppm.

HRMS: calc. para C₂₆H₂₄ClFN₅O₃S 540,12724 encontrado 540,12544.

Ejemplo 359: Síntesis de 4-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-*m*-tolilpiperazina-1-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 320 con un rendimiento de 46%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 325, usando *N-m*-tolilpiperazina-1-carboxamida.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8,50 (s, 1H, NH), 7,73-7,78 (m, 2H, PhH), 7,71 (s, 1H, PhH), 7,23-7,32 (m, 4H, PhH), 7,12 (t, J = 7,3 Hz, PhH), 6,77 (d, J = 7,3 Hz, 1H, PhH), 6,36 (s, 2H, NH₂), 3,88 (br s, 4H, NCH₂), 3,64 (br s, 4H, NCH₂), 2,26 (s, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calc. para C₂₄H₂₄FN₆OS 463,1716, encontrado 463,1702.

Ejemplo 360: Síntesis de 4-(6-(4-fluorofenil)-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-*m*-tolilpiperazina-1-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 322 con un rendimiento de 69%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 325, usando *N-m*-tolilpiperazina-1-carboxamida.

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 8,54 (s, 1H, NH), 8,41-8,44 (m, 2H, 5-PhH), 7,99 (s, 1H, CH), 7,89-7,94 (m, 2H, 2-PhH), 7,50-7,52 (m, 3H, PhH), 7,28-7,38 (m, 4H, PhH), 7,13 (t, J = 7,7 Hz, 1H, tolil-H), 6,78 (d, J = 7,4 Hz, 1H, tolil-H), 4,13 (br s, 4H, NCH₂), 3,75 (br s, 4H, NCH₂), 2,27 (s, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calc. para C₃₀H₂₇FN₅OS 524,1920, encontrado 524,1921.

Ejemplo 361: Síntesis de 6-(4-fluorofenil)-4-(4-(*m*-tolilcarbamoil)piperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 323 con un rendimiento de 61%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 325, usando *N-m*-tolilpiperazina-1-carboxamida.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,60-7,65 (m, 2H, PhH), 7,46 (s, 1H, CH), 7,11-7,17 (m, 4H, PhH), 6,87 (br s, 1H, PhH), 6,66 (s, 1H, PhH), 4,50 (q, J = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 4,15 (br s, 4H, NCH₂), 3,79 (br s, 4H, NCH₂), 1,46 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calc. para C₂₇H₂₇FN₅O₃S 520,18186, encontrado 520,17993.

Ejemplo 362: Síntesis de 6-(4-fluorofenil)-4-(4-(*m*-tolilcarbamoil)piperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 361 con un rendimiento de 66%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 355.

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 8,55 (s, 1H, NH), 8,15 (s, 1H, CONH), 8,02 (s, 1H, CH), 7,91-7,95 (m, 2H, PhH), 7,68 (s, 1H, CONH), 7,27-7,38 (m, 4H, PhH), 7,13 (t, J = 7,7 Hz, 1H, PhH), 6,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H, PhH), 4,11 (br s, 4H, NCH₂), 3,71 (br s, 4H, NCH₂), 2,26 (s, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calc. para C₂₅H₂₄FN₆O₂S 491,16655, encontrado 491,16526.

Ejemplo 363: Síntesis de 4-etoxi-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-amina

A una disolución de 2-amino-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (50 mg, 0,19 mmol) y BOP (110 mg, 0,25 mmol) en EtOH (1 ml) se le añadió DBU (43 µl, 0,29 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió hidróxido sódico (26 mg, 0,38 mmol). La mezcla se calentó nuevamente a 60°C durante una noche. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 60:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (30 mg, 54%).

mp 142°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,54-7,59 (m, 2H, PhH), 7,29 (s, 1 H, PhH), 7,07 (t, J= 8,6 Hz, PhH), 5,03 (s, 2H, NH₂), 4,49 (q, J= 7,1 Hz, 2H, CH₂), 1,44 (t, J= 7,1 Hz, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calc. para C₁₄H₁₃FN₃OS 290,0763, encontrado 290,0740.

Ejemplo 364: Síntesis de 6-(4-fluorofenil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-amina

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 320 usando morfolina con un rendimiento de 58%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 327,

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,52-7,75 (m, 2H, PhH), 7,24 (s, 1 H, CH), 7,09 (t, J= 8,6 Hz, PhH), 4,82 (s, 2H, NH₂), 3,84 (br s, 8H, NCH₂, OCH₂) ppm.

HRMS: calc. para C₁₆H₁₆FN₄OS 331,1029, encontrado 331,1003.

Ejemplo 365: Síntesis de 4-cloro-6-(4-fluorofenil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina

Una disolución de 6-(4-fluorofenil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (0,2 g, 0,77 mmol) y diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,54 mmol) en POCl₃ (4 ml) se agitó bajo N₂ a 90°C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en un baño de agua con hielo. La fase acuosa se extrajo de nuevo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada a la mitad de NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (14 mg, 6 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,66-7,71 (m, 2H, PhH), 7,45 (s, 1 H, CH), 7,16 (t, J= 8,5 Hz, PhH), 2,81 (s, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calc. para C₁₃H₉ClFN₂S 279,01590, encontrado 279,01510.

Ejemplo 366: Síntesis de 4-cloro-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 323 con un rendimiento de 99%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 365.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,71-7,76 (m, 2H, PhH), 7,57 (s, 1H, CH), 7,19 (t, J= 8,5 Hz, 2H, PhH), 4,58 (q, J= 7,1 Hz, 2H, CH₂), 1,49 (t, J= 7,1 Hz, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calc. para C₁₅H₁₁ClFN₂O₂S 337,02138, encontrado 337,02038.

Ejemplo 367: Síntesis de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-fluorofenil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

A una disolución de 4-cloro-6-(4-fluorofenil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina (15 mg, 0,05 mmol) en 1,2-dicloroetano/t-BuOH (1:1, 2 ml) se le añadió 3-cloro-4-fluoroanilina (16 mg, 0,11 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 2 días. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 100:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (11 mg, 53 %).

HRMS: calc. para C₁₉H₁₃ClF₂N₃S 388,0487, encontrado 388,0471.

Ejemplo 368: Síntesis de 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 366 con un rendimiento de 38%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 367.

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 10,04 (s, 1 H, NH), 8,65-8,67 (m, 1 H, PhH), 8,27 (s, 1 H, PhH), 7,79-7,84 (m, 3H, PhH), 7,39-7,51 (m, 3H, PhH), 4,37 (q, J= 7,0 Hz, 2H, CH₂), 1,39 (t, J= 7,0 Hz, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calc. para C₂₁H₁₅ClF₂N₃O₂S 446,05416, encontrado 446,05311.

Ejemplos 369 - 373: Síntesis de análogos de 2-amino-4-(*N*-acilpiperazinil)-6-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina

Procedimiento general

A una disolución de 2-amino-4-(*N*-piperazinil)-6-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina (0,65 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (1,3 mmol, 215 µl), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU, 0,78 mmol, 250 mg) y un ácido carboxílico apropiado (0,78 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano y se extrajo con agua. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que asciende gradualmente de 1% a 2% metanol), proporcionando los compuestos del título con rendimientos que varían de 62% a 75%.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con este procedimiento

Ejemplo 369: Síntesis de 1-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 2-amino-4-(*N*-piperazinil)-6-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina y ácido 4-metoxifenoxiacético.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,59 (d, 2H, H arom), 7,26-7,40 (m, 4H, H arom), 6,86-6,90 (m, 4H, H arom), 4,81 (br s, 2H, NH₂), 4,71 (s, 2H, CH₂), 3,79 (br s, 4H, piperazina H), 3,77 (br s, 7H, piperazina H y OCH₃) ppm,

Ejemplo 370: Síntesis de 1-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 2-amino-4-(*N*-piperazinil)-6-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina y ácido 4-fluorofenoxiacético.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 7,57 (m, 2H, H arom), 7,26-7,43 (m, 4H, H arom), 6,93-6,99 (m, 4H, H arom), 5,13 (br s, 2H, NH₂), 4,72 (s, 2H, CH₂), 3,91 (br s, 4H, piperazina H), 3,81 (br s, 4H, piperazina H) ppm.

Ejemplo 371: Síntesis de 1-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(*m*-toliloxi)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 2-amino-4-(*N*-piperazinil)-6-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina y ácido 3-metilfenoxiacético.

Ejemplo 372: Síntesis de 1-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 2-amino-4-(*N*-piperazinil)-6-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina y ácido 4-bromofenoxiacético.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,57 (m, 2H, H arom), 7,26-7,41 (m, 4H, H arom), 6,86 (m, 4H, H arom), 4,73 (br s, 2H, NH₂), 4,64 (s, 2H, CH₂), 3,92 (br s, 4H, piperazina H), 3,80 (br s, 4H, piperazina H) ppm.

Ejemplo 373: Síntesis de 1-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropan-1-ona

Este compuesto se obtuvo a partir de 2-amino-4-(*N*-piperazinil)-6-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina y ácido 2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropiónico.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,57 (d, 2H, H arom), 7,39 (t, 2H, H arom), 7,19-7,32 (m, 4H, H arom), 6,79 (d, 2H, H arom), 4,78 (br s, 2H, NH₂), 4,01 (br s, 2H, piperazina H), 3,80 (br s, 4H, piperazina H), 3,56 (br s, 2H, piperazina H), 1,67 (s, 6 H, 2 x CH₃) ppm.

Ejemplo 374: Síntesis de 2,6-diamino-4-(*N*-piperazin-1-il)pirimidina

Una mezcla de 4-cloro-2,6-diaminopirimidina (4,34 g, 30 mmol), piperazina (2,58 g, 30 mmol) y NaOH (1,2 g, 30 mmol) en agua (50 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto del título bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS *m/z* (%): 195 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplos 375 - 381: Síntesis de análogos de 2,6-diamino-4-(*N*-acil-piperazin-1-il)-pirimidina

Procedimiento general

A una disolución de 2,6-diamino-4-(*N*-piperazin-1-il)pirimidina (residuo bruto, +/- 30 mmol) y carbonato de potasio (8,28 g, 60 mmol) en dioxano/metanol (1:1 ; 100 ml), se le añadió una disolución del cloruro de ácido apropiado (36 mmol) en dioxano (20 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

Después de concentrar a presión reducida, el residuo se resuspendió en 50 ml de agua. El sólido se separó por filtración y se lavó con agua. El precipitado se secó sobre P_2O_5 , para dar el compuesto del título con rendimientos entre 70 - 90% en 2 etapas.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

5 Ejemplo 375: 2,6-diamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina

Este compuesto se sintetizó usando cloruro de 4-clorofenoxiacetilo.

MS m/z (%): 363 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 376: 2,6-diamino-4-[(4-fenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina

Este compuesto se sintetizó usando cloruro de fenoxiacetilo.

10 MS m/z (%): 329 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 377: 2,6-diamino-4-[(3-metoxi-benzoil)piperazin-1-il]pirimidina

Este compuesto se sintetizó usando cloruro de 3-metoxibenzoílo.

MS m/z (%): 329 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 378: 2,6-diamino-4-[(2-tiofeno-acetil)piperazin-1-il]pirimidina

15 Este compuesto se sintetizó usando cloruro de 2-tiofeno-acetilo.

MS m/z (%): 319 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 379: 2,6-diamino-4-[(4-cloro-benzoil)piperazin-1-il]pirimidina

Este compuesto se sintetizó usando cloruro de 4-cloro-benzoílo.

MS m/z (%): 333 ($[M+H]^+$, 100).

20 Ejemplo 380: 2,6-diamino-4-[(4- α -toluenosulfonil)piperazin-1-il]pirimidina

Este compuesto se sintetizó usando cloruro de α -toluenosulfonilo.

MS m/z (%): 349 ($[M+H]^+$, 100).

Ejemplo 381: 2,6-diamino-4-[(1-naftoil)piperazin-1-il]pirimidina

Este compuesto se sintetizó usando cloruro de 1-naftoílo.

25 MS m/z (%): 349 ($[M+H]^+$, 100).

Ejemplos 382 - 388: Síntesis de análogos de 2,5,6-triamino-4-[(4-N-acil-)piperazin-1-il]pirimidina

Procedimiento general

30 A una suspensión de 2,6-diamino-4-[4-acil-piperazin-1-il]pirimidina (10 mmol) y nitrito de sodio (0,86 g, 12,5 mmol) en una mezcla de agua/dioxano/metanol (4/2/1 ; 70 ml), se le añadió ácido acético (1,5 g, 25 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se formó un precipitado rosado que indicó la formación del intermedio de nitroso. A esta suspensión violeta se le añadió disolución al 30% de amoníaco en agua (75 mmol) y ditionito de sodio (25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C hasta que el color violeta desapareció por completo (aproximadamente 2 horas). Después de concentrar a presión reducida, el residuo se resuspendió en 50 ml de agua. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P_2O_5 , proporcionando el compuesto del título en forma de sólidos blancos en el intervalo de 60 a 90%. Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 382: 2,5,6-triamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina

MS m/z (%): 378 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 383: 2,5,6-triamino-4-[(4-fenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina

40 MS m/z (%): 344 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 384: 2,5,6-triamino-4-[(3-metoxi-benzoil)piperazin-1-il]pirimidina

MS *m/z* (%): 344 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 385: 2,5,6-triamino-4-[(2-tiofeno-acetil)piperazin-1-il]pirimidina

MS *m/z* (%): 334 ([M+H]⁺, 100)

5 Ejemplo 386: 2,5,6-triamino-4-[(4-cloro-benzoil)piperazin-1-il]pirimidina

MS *m/z* (%): 348 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 387: 2,5,6-triamino-4-[(4-α-toluenosulfonil)piperazin-1-il]pirimidina

MS *m/z* (%): 364 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 388: 2,5,6-triamino-4-[(1-naftoil)piperazin-1-il]pirimidina

10 MS *m/z* (%): 378 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplos 389 - 407: Síntesis de análogos de 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-sustituido-9H-purina

Procedimiento general

15 Una suspensión de un análogo de 2,5,6-triamino-4-[4-acil-piperazin-1-il]pirimidina (0,5 mmol), un aldehído apropiado (0,5 mmol) y una gota de ácido acético en metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual se formó el intermedio base de Schiff. Luego se añadió FeCl₃ (0,75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1:25), proporcionando el compuesto del título puro.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

20 Ejemplo 389: 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se sintetizó a partir de 2,5,6-triamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina y 4-fluorobenzaldehído, proporcionando el compuesto del título puro con 83% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 482 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 390: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-(3,4-dimetoxifenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

25 Este compuesto se sintetizó a partir de 2,5,6-triamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina y 3,4-dimetoxibenzaldehído, proporcionando el compuesto del título puro con 57% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 524 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 391: 1-(4-(2-amino-8-(4-bromofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

30 Este compuesto se sintetizó a partir de 2,5,6-triamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina y 4-bromobenzaldehído con 74 % de rendimiento.

MS *m/z* (%): 543 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 392 1-(4-(2-amino-8-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina y 4-clorobenzaldehído con 60% de rendimiento.

35 MS *m/z* (%): 498 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 393: 1-(4-(2-amino-8-(3-clorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina y 3-clorobenzaldehído con 67% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 498 ([M+H]⁺, 100)

40

Ejemplo 394: 1-(4-(2-amino-8-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina y *p*-trifluorometilbenzaldehído con 63% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 532 ([M+H]⁺, 100)

- 5 Ejemplo 395 Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina y *p*-trifluorometoxibenzaldehído con 61% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 548 ([M+H]⁺, 100)

- 10 Ejemplo 396 Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-*p*-tolil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina y *p*-ometilbenzaldehído con 56% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 478 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 397 Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-*p*-propil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

- 15 Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina y butiraldehído con 47% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 430 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 398: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-ciclopropil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

- 20 Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina y ciclopropanocarboxaldehído, con 78% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 428 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 399: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-*tert*-butil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina y trimetilacetaldehído con 45% de rendimiento.

- 25 MS *m/z* (%): 444 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 400: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-metil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina y acetaldehído con 30% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 402 ([M+H]⁺, 100)

- 30 Ejemplo 401: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-fenoxietanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[(4-fenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina y 4-fluorobenzaldehído con 37% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 448 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 402: Síntesis de (4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)(3-metoxifenil)metanona

- 35 Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[(3-metoxi-benzoil)piperazin-1-il]pirimidina y 4-fluorobenzaldehído con 41% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 448 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 403: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(tiofen-2-il)etanona

- 40 Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[(2-tiofene-acetil)piperazin-1-il]pirimidina y 4-fluorobenzaldehído con 28% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 438 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 404: Síntesis de (4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)(4-clorofenil)metanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[(4-cloro-benzoil)piperazin-1-il]pirimidina y 4-fluorobenzaldehído con 31% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 452 ([M+H]⁺, 100)

5 Ejemplo 405: Síntesis de 6-(4-(bencilsulfonil)piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-2-amina

Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[4-4-toluenosulfonil)piperazin-1-il]pirimidina y 4-fluorobenzaldehído con 21% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 468 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 406 Síntesis de (4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)(naphthalen-1-il)metanona

10 Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[(1-naftoil)piperazin-1-il]pirimidina y 4-fluorobenzaldehído con 41% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 468 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 407: 2-amino-6-hidroxi-8-(4-fluorofenil)-9H-purina

15 Este compuesto se sintetizó a partir de 2,5,6-triamino-4-hidroxipirimidina comercialmente disponible (40 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (40 mmol), proporcionando el compuesto del título con 60% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 246 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplos 408 - 420: Síntesis de análogos de 2-amino-6-sustituido-8-(4-fluorofenil)-9H-purina

Procedimiento general

20 A una disolución de 2-amino-6-hidroxi-8-(4-fluorofenil)-9H-purina (0,4 mmol) y nucleófilo de nitrógeno (0,6 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP, 0.65 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 0,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que desapareció todo el material de partida en la TLC (4 - 8 horas). Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/30), proporcionando los compuestos del título puros.

25 Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 408: 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 1-acetilpiperazina con 63% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 356 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 409: 8-(4-fluorofenil)-6-(4-(tiazol-2-il)piperazin-1-il)-9H-purin-2-amina

30 Este compuesto se obtuvo a partir de 1-(tiazol-2-il)piperazina con 63% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 396 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 410: 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona

Este compuesto se sintetizó a partir de 1-(piperazin-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)etanona con 45% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 425 ([M+H]⁺, 100)

35 Ejemplo 411 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-1-morfolinoetanona

Este compuesto se sintetizó a partir de 1-morfolino-2-(piperazin-1-il)etanona con 45% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 441 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 412: 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-(piridin-3-il)acetamida

Este compuesto se obtuvo a partir de 2-(piperazin-1-il)-N-(piridin-3-il)acetamida con 16% de rendimiento.

40 MS *m/z* (%): 448 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 413: 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-metil-N-fenilacetamida

Este compuesto se obtuvo a partir de 2-(piperazin-1-il)-N-metil-N-fenilacetamida con 43% de rendimiento.

MS m/z (%): 461 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 414: 6-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-2-amina

- 5 Este compuesto se obtuvo a partir de 1-(4-clorofenil)piperazina con 58% de rendimiento.

MS m/z (%): 424 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 415: 8-(4-fluorofenil)-6-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-9H-purin-2-amina

Este compuesto se obtuvo a partir de 4-fluorofenilpiperazina con 55% de rendimiento.

MS m/z (%): 408 ($[M+H]^+$, 100)

- 10 Ejemplo 416: 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-(piridin-2-il)acetamida

Este compuesto se obtuvo a partir de 2-(piperazin-1-il)-N-(piridin-2-il)acetamida con 37% de rendimiento.

MS m/z (%): 448 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 417: 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida

Este compuesto se obtuvo a partir de 2-(piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida con 37% de rendimiento.

- 15 MS m/z (%): 454 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 418: 6-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-2-amina

Este compuesto se obtuvo a partir de cloruro de 4-fluorobencilpiperazina para dar el compuesto del título con 36% de rendimiento.

MS m/z (%): 421 ($[M+H]^+$, 100)

- 20 Ejemplo 419: 8-(4-fluorofenil)-6-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)-9H-purin-2-amina

Este compuesto se obtuvo a partir de ácido 1-(piridin-4-il)piperazina para dar el compuesto del título con 70% de rendimiento.

MS m/z (%): 391 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 420: 6-(1,4-diazepan-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-2-amina

- 25 Este compuesto se obtuvo a partir de homopiperazina, para dar el compuesto del título con 92% de rendimiento.

MS m/z (%): 328 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 421: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

- 30 A una disolución de 2-amino-6-(homopiperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purina (0,2 mmol) en dioxano/metanol (1:1 ; 5 ml) se le añadió carbonato de potasio (55 mg, 0,4 mmol) y una disolución de cloruro de 4-clorofenoxiacetilo (60 mg, 0,24 mmol) en dioxano (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (metanol/diclorometano 1:40), para dar el compuesto del título puro (60 mg, 60%).

MS m/z (%): 496 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 422: Síntesis de 4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)-N-m-tolil-1,4-diazepano-1-carboxamida

- 35 A una disolución de 2-amino-6-(N-homopiperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purina (0,2 mmol) en dioxano/metanol (1:1 ; 5 ml) se le añadió m-tolil isocianato (0,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (metanol/diclorometano 1:40), para dar el compuesto del título puro (60 mg, 65%).

MS m/z (%): 461 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 423: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-tioxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Una mezcla de 2,5,6-triamino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-pirimidina (1,3 g, 3,4 mmol), bicarbonato sódico (1,68 g, 20 mmol) y disulfuro de carbono (2,5 ml, 40 mmol) en etanol/agua (1:2 ; 30 ml) se calentó a reflujo durante 8 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el pH de la mezcla se ajustó hasta 5-6. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅, proporcionando el compuesto del título (1,0 g, 70%).

MS *m/z* (%): 420 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplos 424 - 429: Síntesis de análogos de 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-alciltio-9H-purina

Procedimiento general

A una disolución de 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-tiol-purina (0,24 mmol) y carbonato de potasio (0,5 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió un alquil haluro apropiado (0,24 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (metanol/diclorometano 1:40), para dar los compuestos del título puros en forma de un sólido blanco.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 424: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-(metiltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se sintetizó usando yoduro de metilo con 67% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 434 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 425: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-(propiltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se sintetizó usando yoduro de propilo, para dar el compuesto del título con 65% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 462 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 426: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-(benziltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se sintetizó usando bromuro de bencilo para dar el compuesto del título con 63% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 510 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 427: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-(feniltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se sintetizó usando bromuro de fenetilo, para dar el compuesto del título con 67% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 524 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 428: Síntesis de 1-(4-(2-amino-9-metil-8-(metiltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-metiltio-9H-purina usando yoduro de metilo, para dar el compuesto del título con 97% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 448 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 429: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-(ciclopentiltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-tiol-9H-purina y yoduro de ciclopentilo, para dar el compuesto del título con 72% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 488 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 430: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9-metil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

A una disolución de 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina (48 mg, 0,1 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió carbonato de potasio (28 mg, 0,2 mmol) y yoduro de metilo (6 µl, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/50), proporcionando el compuesto del título puro (40 mg, 80%).

MS *m/z* (%): 496 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 431: Síntesis de 1-(4-(2-amino-9-bencil)-8-(4-fluorofenil))-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento mencionado para el ejemplo 430, usando bromuro de bencilo en lugar de yodometano, para dar el compuesto del título con 68% de rendimiento.

5 MS m/z (%): 591 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 432: Síntesis de 2,6-diamino-4-tiometil-pirimidina

10 >>A una disolución de sal de sulfato de 2,6-diamino-4-mercaptopirimidina (2 g, 10 mmol) en agua (20 ml) se le añadieron hidróxido de potasio (21 mmol, 1,17 g) y yodometano (16 mmol, 977 μ l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas después de lo cual se formó un precipitado amarillo. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. El producto se usó para posterior reacción sin ninguna purificación.

MS m/z (%): 157 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 433: Síntesis de 2,6-diamino-5-nitroso-4-tiometil-pirimidina

15 A una suspensión de 2,6-diamino-4-tiometil-pirimidina (1,21 g, 7,75 mmol) en agua (17 ml) se le añadieron ácido acético (15 mmol, 888 μ l) y nitrito de sodio (9,3 mmol, 641 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora después de lo cual se formó un precipitado rosado. La mezcla de reacción se colocó en el refrigerador por varias horas y el precipitado se separó por filtración, proporcionando el compuesto del título.

Ejemplo 434: Síntesis de 2-amino-6-(4-fluorobenzoilamino)-5-nitroso-4-tiometil-pirimidina

20 A una disolución de 2,6-diamino-5-nitroso-4-tiometil-pirimidina (140 mg, 0,75 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron trietilamina (0,98 mmol, 136 μ l) y cloruro de 4-fluorobenzoilo (0,83 mmol, 98 μ l). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo bruto se usó sin posterior reacción y sin ninguna purificación.

Ejemplo 435: Síntesis de análogos de 2-tiometil-6-sustituido-8-(4-fluorofenil)-9H-purina

25 El residuo bruto, como se obtuvo en el Ejemplo 61, se redisolvió en o-xileno (10 ml) y se añadió trifenilfosfina (1,5 mmol, 393 mg). La mezcla de reacción se calentó a 140° C durante una noche. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que se elevó gradualmente de 0,5% a 2% metanol en diclorometano), para proporcionar el compuesto del título bruto.(60 mg).

MS m/z (%): 276 ($[M+H]^+$, 100)

30 Ejemplo 436: Síntesis de una mezcla de 2-amino-6-metilsulfóxido-8-(4-fluorofenil)-9H-purina y 2-amino-6-metilsulfon-8-(4-fluorofenil)-9H-purina

A una disolución de 2-amino-6-tiometil-8-(4-fluorofenil)-9H-purina (60 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (mCPBA, 0,66 mmol, 113 mg) a 0°C. La temperatura de reacción se incrementó gradualmente hasta temperatura ambiente durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron al vacío para dar una mezcla del correspondiente sulfóxido y un derivado de sulfona, que se usaron como tales en la siguiente reacción.

35 Ejemplo 437: Síntesis de 2-amino-6-(piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purina

40 A una disolución del residuo bruto (como se obtuvo en el Ejemplo 63), en dioxano (10 ml) se le añadió piperazina (1,1 mmol, 94 mg). La reacción se calentó a 100° C durante una noche. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo bruto se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre sílice con metanol y diclorometano como la fase móvil (en una relación que oscila gradualmente de 5% a 6% metanol siempre con 0,5% disolución acuosa de amoníaco), proporcionando el compuesto del título puro (30 mg).

MS m/z (%): 314 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 438: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-3-fenilpropan-1-ona

45 A una disolución de 2-amino-6-(N-piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purina (30 mg, 0,0958 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (0,24 mmol, 40 μ l) e hidroclicloruro de hidrocinnamoilo (0,12 mmol, 17 μ l). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que se elevó gradualmente de 1% a 3% metanol en diclorometano), para proporcionar el compuesto del título bruto.(70 %,28 mg).

MS m/z (%): 446 ($[M+N]^+$, 100)

Ejemplo 439: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carboxamida

A una suspensión de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,16 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió isocianato de 4-trifluorotolilo (0,18 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/25), proporcionando el compuesto del título puro en forma de un sólido amarillento (50 mg, 63%).

MS m/z (%): 501 ([M+H]⁺, 100)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 25 °C): δ = 9,13 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, Ar-H), 8,98 (s, 1 H, ArNH-), 8,66 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H, Ar-H), 8,27 (dt, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H, Ar-H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 2H, Ar-H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 2H, Ar-H), 7,55 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1 H, Ar-H), 6,56 (s, 2H, NH₂), 4,32 (br s, 4H, NCH₂), 3,67 (br s, 4H, NCH₂) ppm.

Ejemplo 440: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-fenilpiperazina-1-carboxamida

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 439, usando isocianato de fenilo, para proporcionar el compuesto del título con 67% de rendimiento.

MS m/z (%): 433 ([M+H]⁺, 100)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 25 °C): δ = 9,12 (d, J = 1,8 Hz, 1 H, Ar-H), 8,66 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H, Ar-H), 8,58 (s, 1H, ArNH-), 8,27 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H, Ar-H), 7,54 (dd, J = 7,9 Hz, 4,0 Hz, 1H, Ar-H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H, Ar-H), 7,25 (t, J = 7,7 Hz, 2H, Ar-H), 6,95 (t, J = 7,2 Hz, 1 H, Ar-H), 6,55 (s, 2H, NH₂), 4,31 (br s, 4H, NCH₂), 3,64 (br s, 4H, NCH₂) ppm.

Ejemplo 441: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-ciclohexilpiperazina-1-carboxamida

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 439, usando isocianato de ciclohexilo, para proporcionar el compuesto del título con 63% de rendimiento.

MS m/z (%): 439 ([M+H]⁺, 100)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 25 °C): δ = 9,09 (d, J = 1,2 Hz, 1 H, Ar-H), 8,65 (d, J = 4,7 Hz, 1 H, Ar-H), 8,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H, Ar-H), 7,53 (dd, J = 8,0 Hz, 4,7 Hz, 1H, Ar-H), 6,52 (s, 2H, NH₂), 6,21 (d, J = 7,6 Hz, -CONH), 4,21 (br s, 4H, NCH₂), 3,46 (br s, 5H, NCH- & NCH₂), 1,67 (m, 4H, CH₂), 1,20 (m, 6H, CH₂) ppm.

Ejemplo 442: Síntesis de 5-amino-7-[4-(N-4-fluorofenilcarboxamida)piperazin-1-il]-2-(piridina-3-il)tiазolo[5, 4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 439, usando isocianato de 4-fluorofenilo, para proporcionar el compuesto del título con 72% de rendimiento.

MS m/z (%): 451 ([M+H]⁺, 100)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 25 °C): δ = 9,12 (d, J=2,2 Hz, 1H, Ar-H), 8,66 (d, J=4,8 Hz, 1 H, Ar-H), 8,63 (s, 1 H, ArNH-), 8,27 (d, J=8,0 Hz, 1 H, Ar-H), 7,54 (dd, J=8,0 Hz, 4,8 Hz, 1H, Ar-H), 7,51 (dd, J=8,9, 5,4 Hz, 2H, Ar-H), 7,09 (t, J=8,8 Hz, 2H, Ar-H), 6,56 (s, 2H, NH₂), 4,31 (br, s, 4H, NCH₂), 3,64 (br.s, 4H, NCH₂) ppm.

Ejemplo 443: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-hexilpiperazina-1-carboxamida

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 439, usando isocianato de hexilo, para proporcionar el compuesto del título con 72% de rendimiento.

MS m/z (%): 441 ([M+H]⁺, 100)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 25 °C): δ = 9,09 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1 H, Ar-H), 8,65 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H, Ar-H), 8,24 (dt, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H, Ar-H), 7,54 (ddd, J=8,0, 4,8, 0,6 Hz, 1 H, Ar-H), 6,51 (s, 3H, NH₂ & -CONH-), 4,22 (br s, 4H, NCH₂), 3,46 (br t, J = 5,0 Hz, 4H, NCH₂), 3,03 (q, J = 6,9 Hz, 2H, -NHCH₂-), 1,41 (m, 2H, CH₂), 1,25 (m, 6H, CH₂), 0,86 (t, J = 7,0 Hz, CH₃) ppm.

Ejemplo 444: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 439, usando isotiocianato de 4-tolilo, para proporcionar el compuesto del título con 71% de rendimiento.

MS m/z (%): 463 ([M+H]⁺, 100)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C): δ = 9,29 (s, 1H, CONH-), 9,12 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1 H, Ar-H), 8,65 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1 H, Ar-H), 8,27 (dt, J = 8,0, 1,6 Hz, 1 H, Ar-H), 7,53 (ddd, J = 8,0 Hz, 4,8, 0,6 Hz, 1 H, Ar-H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 6,56 (s, 2H, NH_2), 4,35 (br s, 4H, NCH_2), 4,10 (br s, 4H, NCH_2), 2,28 (s, 3H, ArCH_3) ppm.

5 Ejemplo 445: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-metil-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida

A una suspensión de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida (90 mg, 0,2 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaH (60%, 12 mg, 0,31 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se añadió yoduro de metilo (0,3 mmol) a la mezcla. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/30), proporcionando el compuesto del título puro en la forma de un sólido amarillento (40 mg, 43%).

MS m/z (%): 461 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100) ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C): δ = 9,07 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H, Ar-H), 8,65 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H, Ar-H), 8,23 (ddd, J = 8,0, 2,2, 1,6 Hz, 1 H, Ar-H), 7,53 (ddd, J = 8,0, 4,8, 0,6 Hz, 1H, Ar-H), 7,17 (d, J =8,2 Hz, 2H, Ar-H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 6,49 (s, 2H, NH_2), 4,08 (br s, 4H, NCH_2), 3,28 (br,s, 4H, NCH_2), 3,10 (s, 3H, CONCH_3), 2,26 (s, 3H, ArCH_3) ppm.

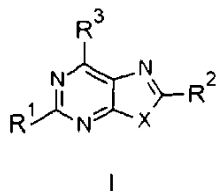
Ejemplo 446: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxilato de p-tolilo

A una suspensión de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (63 mg, 0,2 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (33 μl , 0,2 mmol) y cloroformiato de p-tolilo (0,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, en donde la fase móvil fue una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/30), proporcionando el compuesto del título puro en forma de un sólido amarillento (60 mg, 67%).

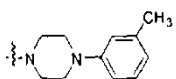
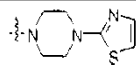
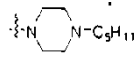
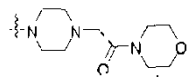
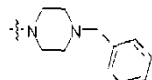
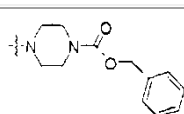
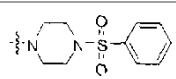
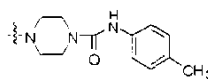
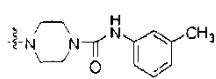
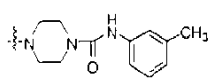
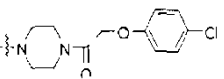
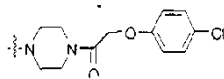
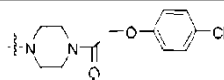
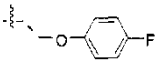
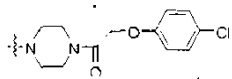
MS m/z (%): 448 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100)

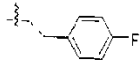
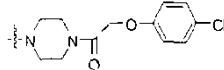
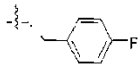
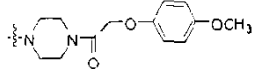
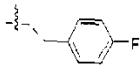
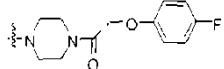
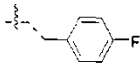
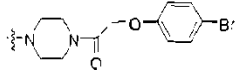
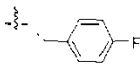
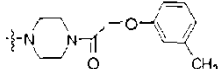
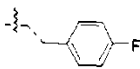
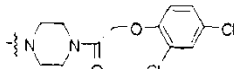
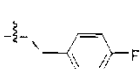
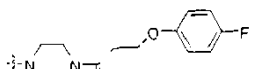
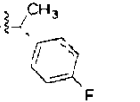
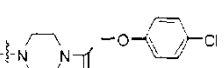
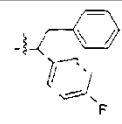
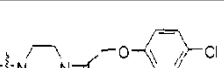
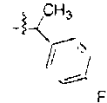
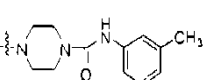
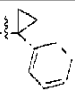
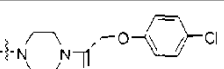
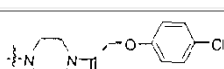
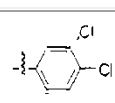
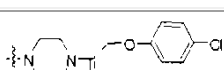
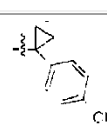
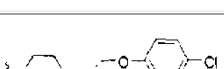
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C): δ = 9,14 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H, Ar-H), 8,65 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1 H, Ar-H), 8,30 (ddd, J = 8,0, 2,2, 1,6 Hz, 1 H, Ar-H), 7,53 (ddd, J = 8,0, 4,8, 0,6 Hz, 1H, Ar-H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 7,04 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 6,57 (s, 2H, NH_2), 4,35 (br s, 4H, NCH_2), 3,77-3,62 (br s, 4H, NCH_2), 2,30 (s, 3H, ArCH_3) ppm.

Tiазolo[5,4-d]pirimidinas y oxazolo[5,4-d]pirimidinas

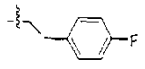
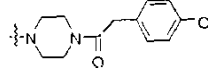
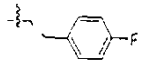
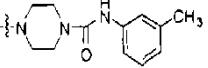
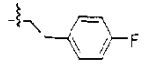
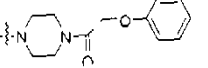
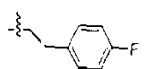
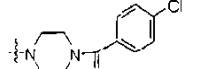
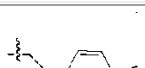
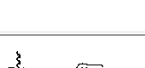
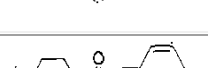
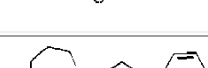
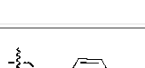
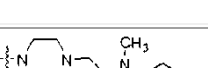
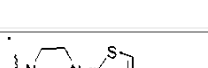
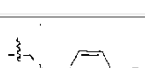
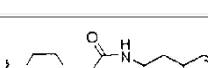
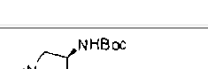
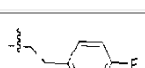
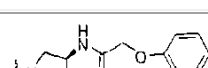
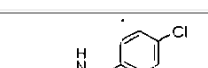
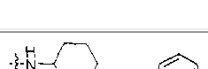


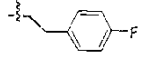
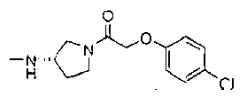
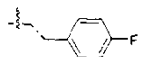
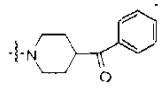
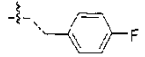
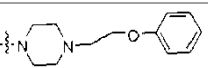
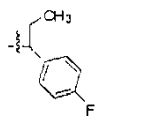
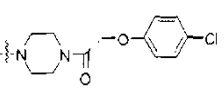
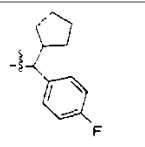
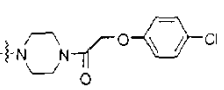
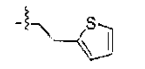
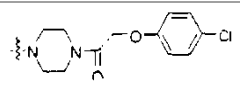
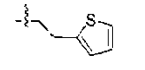
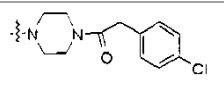
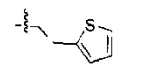
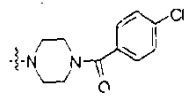
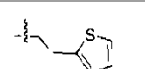
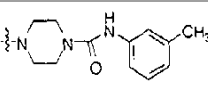
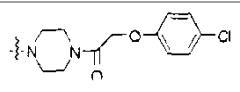
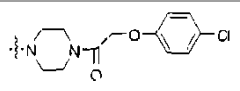
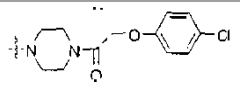
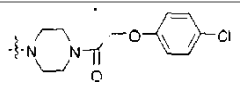
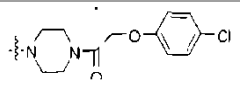
Ejemplo	X	R ²	R ¹	R ³
28	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
29	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
30	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
31	S	4-fluorobencilo	NH ₂	
32	S	4-fluorofenilo	NH ₂	

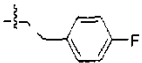
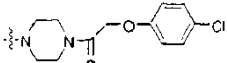
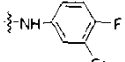
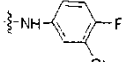
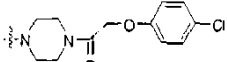
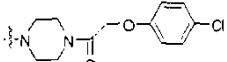
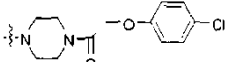
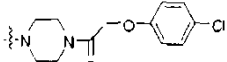
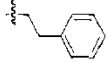
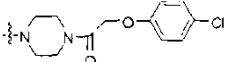
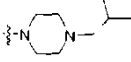
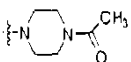
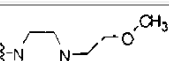
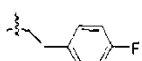
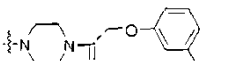
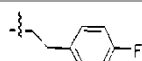
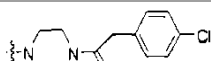
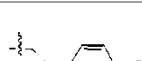
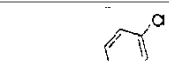
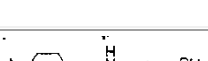
Ejemplo	X	R ²	R ¹	R ³
33	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
34	S	4-fluorobencilo	NH ₂	
35	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
36	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
37	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
38	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
39	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
40	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
41	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
42	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
43	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
44	S	4-fluorobencilo	NH ₂	
45	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
46	S	4-fluorobencilo	NH ₂	
47	S	4-fluorofenilo	CH ₃	
48	S		NH ₂	

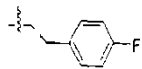
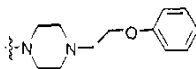
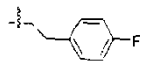
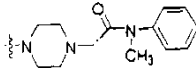
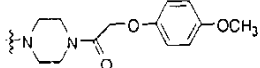
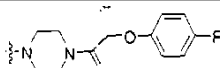
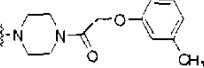
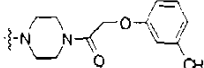
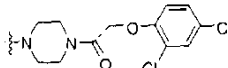
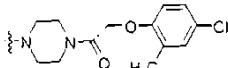
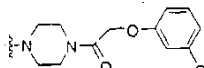
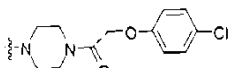
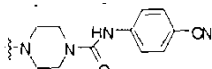
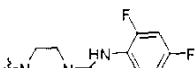
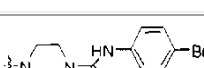
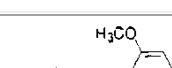
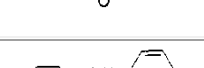
Ejemplo	X	R ²	R ¹	R ³
49	S		NH ₂	
50	S		NH ₂	
51	S		NH ₂	
52	S		NH ₂	
53	S		NH ₂	
54	S		NH ₂	
55	S		NH ₂	
66	S		NH ₂	
67	S		NH ₂	
68	S		NH ₂	
114	S		NH ₂	
115	S	SCH ₃	NH ₂	
116	S		NH ₂	
117	S		NH ₂	

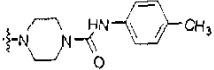
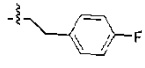
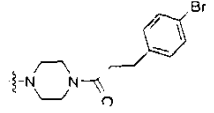
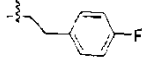
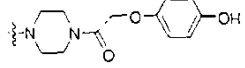
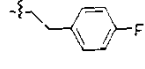
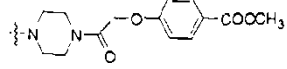
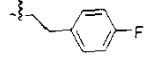
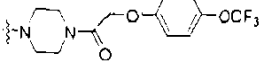
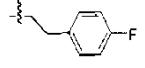
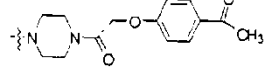
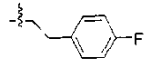
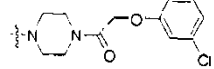
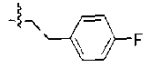
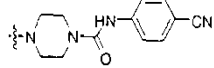
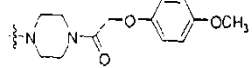
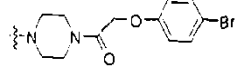
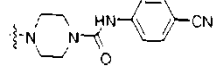
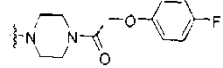
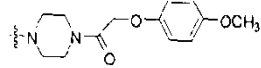
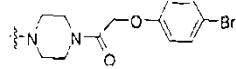
Ejemplo	X	R ²	R ¹	R ³
118	S		NH ₂	
119	S		NH ₂	
120	S		NH ₂	
121a	S		NH ₂	
121b	S		NH ₂	
122	S		NH ₂	
123	S		NH ₂	
124	S		NH ₂	
125	S		NH ₂	
126	S		NH ₂	
127	S		NH ₂	
128	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
129	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
130	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
131	S		NH ₂	

Ejemplo	X	R ²	R ¹	R ³
132	S		NH ₂	
133	S		NH ₂	
134	S		NH ₂	
135	S		NH ₂	
136	S		NH ₂	
137	S		NH ₂	
138	S		NH ₂	
139	S		NH ₂	
140	S		NH ₂	
141	S		NH ₂	
142	S		NH ₂	
143	S		NH ₂	
144	S		NH ₂	
145	S		NH ₂	
146	S		NH ₂	

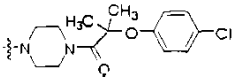
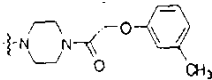
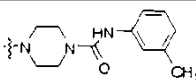
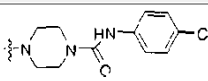
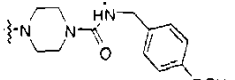
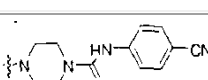
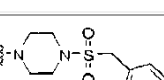
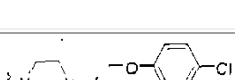
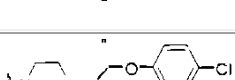
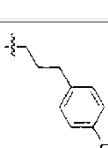
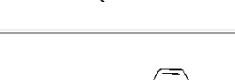
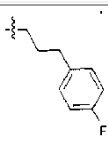
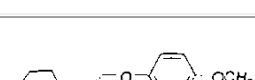
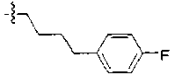
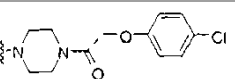
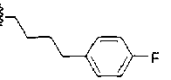
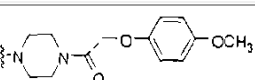
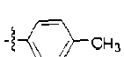
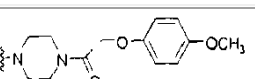
Ejemplo	X	R ²	R ¹	R ³
147	S		NH ₂	
148	S		NH ₂	
149	S		NH ₂	
150	S		NH ₂	
151	S		NH ₂	
154	S		NH ₂	
155	S		NH ₂	
156	S		NH ₂	
157	S		NH ₂	
167	O	4-fluorofenilo	H	
168	O	4-fluorofenilo	CH ₃	
169	O	4-fluorofenilo	NH ₂	
170	O	4-fluorobencilo	H	
171	O	4-fluorobencilo	CH ₃	

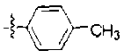
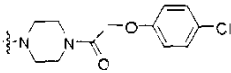
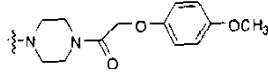
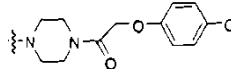
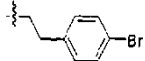
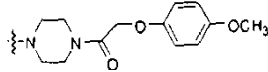
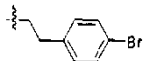
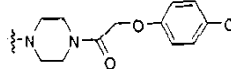
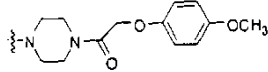
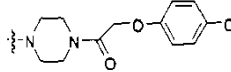
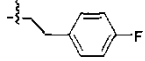
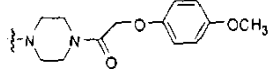
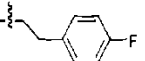
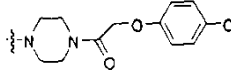
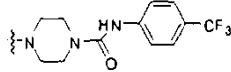
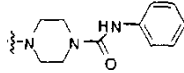
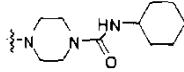
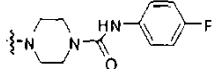
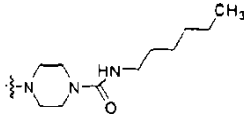
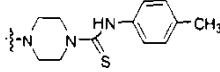
Ejemplo	X	R ²	R ¹	R ³
172	0		NH ₂	
173	0	4-fluorofenilo	H	
174	0	4-fluorofenilo	NH ₂	
185	0		NH ₂	
186	0		NH ₂	
187	0		NH ₂	
188	0	C ₅ H ₁₁	NH ₂	
189	0		NH ₂	
190	0	4-fluorofenilo	NH ₂	
191	0	4-fluorofenilo	NH ₂	
192	0	4-fluorofenilo	NH ₂	
193	0		NH ₂	
194	0		NH ₂	
195	0		NH ₂	
196	0		NH ₂	

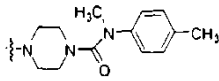
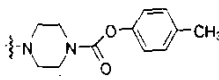
Ejemplo	X	R ²	R ¹	R ³
197	0		NH ₂	
198	0		NH ₂	
208	S	fenilo	NH ₂	
209	S		NH ₂	
210	S		NH ₂	
211	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
212	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
213	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
214	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
215	S	fenilo	NH ₂	
216	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
217	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
218	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
219	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
220	S	fenilo	NH ₂	

Ejemplo	X	R ²	R ¹	R ³
222	S		NH ₂	
223	S		NH ₂	
224	S		NH ₂	
225	S		NH ₂	
226	S		NH ₂	
227	S		NH ₂	
228	S		NH ₂	
229	S		NH ₂	
230	S	4-fluorobencilo	NH ₂	
231	S	4-fluorobencilo	NH ₂	
232	S	4-fluorobencilo	NH ₂	
233	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
234	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
235	S	4-fluorofenilo	NH ₂	

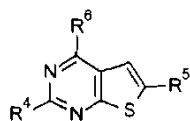
Ejemplo	X	R ²	R ¹	R ³
236	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
237	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
253	S		NH ₂	
254	S		NH ₂	
255	S		NH ₂	
256	S		NH ₂	
257	S		NH ₂	
258	S		NH ₂	
259	S		NH ₂	
260	S		NH ₂	
270	S	4-clorofenilo	NH ₂	
271	S		NH ₂	
272	S		NH ₂	
273	S		NH ₂	

Ejemplo	X	R ²	R ¹	R ³
274	S		NH ₂	
275	S		NH ₂	
276	S		NH ₂	
277	S		NH ₂	
278	S		NH ₂	
279	S		NH ₂	
280	S		NH ₂	
281	S		NH ₂	
282	S		NH ₂	
290	S		NH ₂	
291	S		NH ₂	
292	S		NH ₂	
293	S		NH ₂	
294	S		NH ₂	

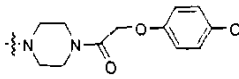
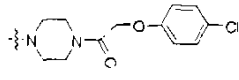
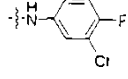
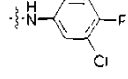
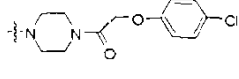
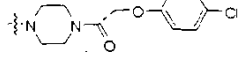
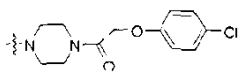
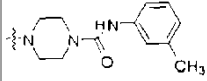
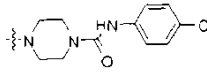
Ejemplo	X	R ²	R ¹	R ³
295	S		NH ₂	
296	S	C ₅ H ₁₁	NH ₂	
297	S	C ₅ H ₁₁	NH ₂	
298	S		NH ₂	
299	S		NH ₂	
300	S	4-fluorofenilo	H	
301	S	4-fluorofenilo	H	
302	S		H	
303	S		H	
439	S		NH ₂	
440	S		NH ₂	
441	S		NH ₂	
442	S		NH ₂	
443	S		NH ₂	
444	S		NH ₂	

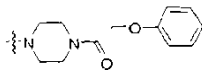
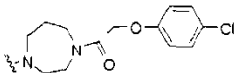
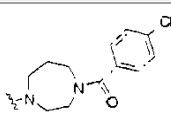
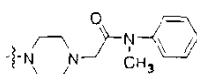
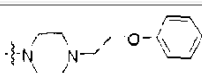
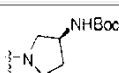
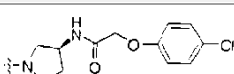
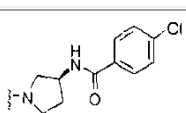
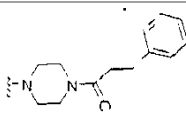
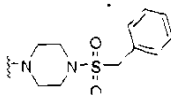
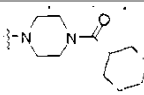
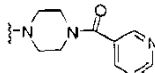
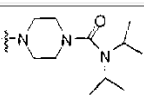
Ejemplo	X	R ²	R ¹	R ³
445	S		NH ₂	
446	S		NH ₂	

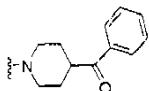
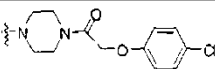
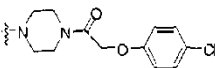
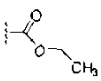
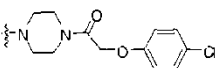
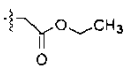
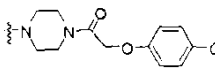
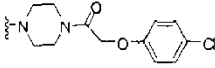
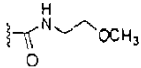
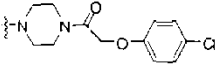
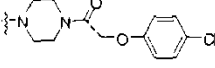
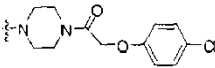
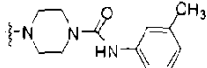
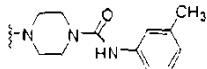
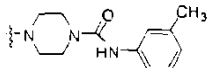
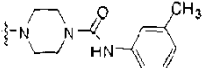
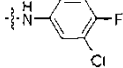
Tieno[2,3-d]pirimidinas



II

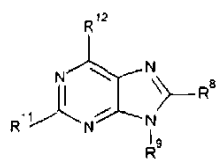
Ejemplo	R ⁵	R ⁴	R ⁶
312	4-fluorofenilo	H	
313	4-fluorofenilo	n-butilo	
314	4-fluorofenilo	H	
315	4-fluorofenilo	n-butilo	
325	4-fluorofenilo	CH ₃	
326	4-fluorofenilo	NH ₂	
327	4-fluorofenilo	NH ₂	
329	fenilo	NH ₂	
330	fenilo	NH ₂	
331	fenilo	NH ₂	

Ejemplo	R ^b	R ⁴	R ⁶
332	fenilo	NH ₂	
334	fenilo	NH ₂	
335	fenilo	NH ₂	
336	fenilo	NH ₂	
337	fenilo	NH ₂	
338	4-fluorofenilo	NH ₂	
339	4-fluorofenilo	NH ₂	
340	4-fluorofenilo	NH ₂	
341	4-fluorofenilo	NH ₂	
343	4-fluorofenilo	NH ₂	
344	4-fluorofenilo	NH ₂	
345	4-fluorofenilo	NH ₂	
346	4-fluorofenilo	NH ₂	
347	4-fluorofenilo	NH ₂	

Ejemplo	R ^b	R ⁴	R ⁶
348	4-fluorofenilo	NH ₂	
351	H	NH ₂	
352	4-fluorofenilo	fenilo	
353	4-fluorofenilo		
354	4-fluorofenilo		
355	4-fluorofenilo		
356	4-fluorofenilo		
357	4-fluorofenilo	COOH	
358	4-fluorofenilo		
359	4-fluorofenilo	NH ₂	
360	4-fluorofenilo	fenilo	
361	4-fluorofenilo	COOEt	
362	4-fluorofenilo	CONH ₂	
363	4-fluorofenilo	NH ₂	etoxi
364	4-fluorofenilo	NH ₂	
367	4-fluorofenilo	CH ₃	

Ejemplo	R ⁵	R ⁴	R ⁶
368	4-fluorofenilo	COOEt	
369	fenilo	NH ₂	
370	fenilo	NH ₂	
371	fenilo	NH ₂	
372	fenilo	NH ₂	
373	fenilo	NH ₂	

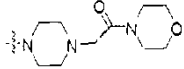
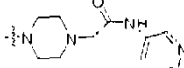
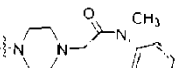
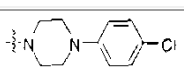
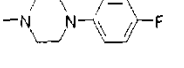
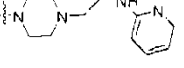
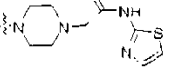
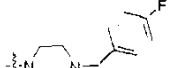
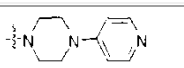
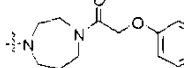
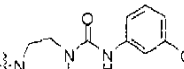
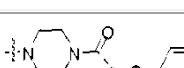
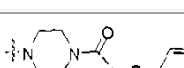
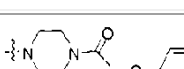
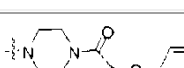
Purinas

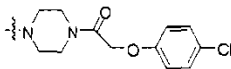
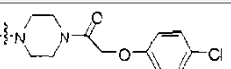
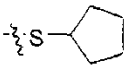
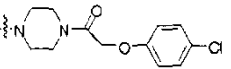
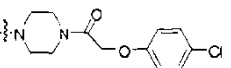
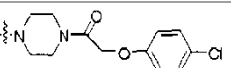
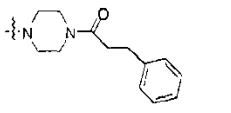


III

Ejemplo	R ⁹	R ¹¹	R ⁸	R ¹²
389	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
390	H	NH ₂	3,4-dimetoxifenilo	
391	H	NH ₂	4-bromofenilo	
392	H	NH ₂	4-clorofenilo	
393	H	NH ₂	3-clorofenilo	
394	H	NH ₂	4-trifluorometilfenilo	

Ejemplo	R ⁹	R ¹¹	R ⁸	R ¹²
395	H	NH ₂	4-trifluorometoxifenilo	
396	H	NH ₂	4-metilfenilo	
397	H	NH ₂	propilo	
398	H	NH ₂	ciclopropilo	
399	H	NH ₂	terc-butilo	
400	H	NH ₂	metilo	
401	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
402	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
403	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
404	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
405	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
406	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
408	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
409	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
410	H	NH ₂	4-fluorofenilo	

Ejemplo	R ⁹	R ¹¹	R ⁸	R ¹²
411	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
412	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
413	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
414	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
415	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
416	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
417	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
418	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
419	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
421	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
422	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
423	H	NH ₂	SH	
424	H	NH ₂	SCH ₃	
425	H	NH ₂	SC ₃ H ₇	
426	H	NH ₂	SCH ₂ C ₆ H ₅	

Ejemplo	R ⁹	R ¹¹	R ⁸	R ¹²
427	H	NH ₂	SCH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	
428	CH ₃	NH ₂	SCH ₃	
429	H	NH ₂		
430	CH ₃	NH ₂	4-fluorofenilo	
431	bencilo	NH ₂	4-fluorofenilo	
438	H	NH ₂	4-fluorofenilo	

Ejemplo 447: Inhibición de proliferación de la línea celular de leucemia HSB-2

La línea celular HSB2, una línea celular de leucemia linfoblástica aguda humana (ATCC; CCL-120.1), se desarrolló en medio RPMI-1640 (Lonza, Bélgica) enriquecido con suero de ternero fetal al 10% (Hyclone, EE. UU.) y antibióticos. Las células en fase de crecimiento exponencial se sembraron en microplacas de fondo plano de 96 pocillos (TTP, Suiza) a 50000 células por pocillo en 220 µl de medio con los compuestos (en distintas concentraciones) y se incubaron por dos días a 37°C, 5% CO₂. Después de la incubación, se quitaron 100 µl de sobrenadante y se añadieron 10 µl de WST-1 (Roche, Suiza). Después de 2 horas de incubación a 37°C, 5% CO₂, se midieron las densidades ópticas a 450 nm. La proliferación se calcula con respecto a los puntos de control (ningún compuesto ni tratamiento con Triton X100 para tener datos de proliferación máxima y mínima). La Cl₅₀ se determinó a partir de un gráfico con por lo menos cuatro puntos, cada uno derivado de la media de por lo menos 2 experimentos. El valor Cl₅₀ representa la concentración más baja del derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina o purina (expresado en µM) que resultó en 50% de inhibición de la proliferación de HSB-2. Los resultados se exponen en la Tabla 1 para una serie de compuestos.

Tabla 1: Datos Cl₅₀ de toxicidad en células HSB-2 de los ejemplos seleccionados

Ejemplo núm.	Cl ₅₀ HSB-2 (µM)	Ejemplo núm.	Cl ₅₀ HSB-2 (µM)	Ejemplo núm.	Cl ₅₀ HSB-2 (µM)
116	6,01	220	0,77	295	0,23
117	6,28	222	0,05	298	>10
118	4,53	224	3,94	299	3,72
119	3,03	225	>10	301	2,06
120	4,87	226	>10	326	8,97
121a	0,20	227	>10	329	13,7
121b	6,19	228	>10	330	7,61

ES 2 604 112 T3

Ejemplo núm.	Cl ₅₀ HSB-2 (µM)	Ejemplo núm.	Cl ₅₀ HSB-2 (µM)	Ejemplo núm.	Cl ₅₀ HSB-2 (µM)
123	3,73	230	2,21	331	>10
124	2,29	231	2,63	332	5,50
126	5,47	232	6,89	341	>10
128	5,62	233	>10	343	>10
129	4,76	234	0,20	351	1,70
130	0,57	235	0,55	369	5,87
131	>10	236	5,57	370	6,38
133	12,34	253	4,99	372	9,87
134	>10	254	>10	390	0,45
150	>10	255	2,10	391	2,14
154	4,04	256	>10	392	2,23
172	>10	257	>10	393	1,38
185	>10	258	>10	394	7,37
186	>10	259	3,00	396	0,49
188	>10	260	4,49	397	4,51
189	>10	270	0,18	398	4,78
193	>10	271	0,06	400	2,06
196	>10	273	0,81	401	>10
198	>10	275	0,07	412	>10
208	0,06	276	0,05	414	>10
209	0,51	277	0,74	421	>10
210	0,48	278	0,75	422	>10
211	0,47	279	0,68	424	4,60
213	5,25	282	0,56	425	4,57
214	0,73	290	>10	426	>10
215	0,24	291	>10	428	0,75

Ejemplo núm.	CI ₅₀ HSB-2 (µM)	Ejemplo núm.	CI ₅₀ HSB-2 (µM)	Ejemplo núm.	CI ₅₀ HSB-2 (µM)
216	4,90	292	9,79	429	7,87
218	7,05	293	0,83	430	3,50
219	5,83	294	4,16	440	0,058

Ejemplo 448: Inhibición de proliferación de la línea celular de leucemia HL-60

La línea celular HL-60, una línea celular de leucemia promielocítica humana (ATCC; CCL-240), se desarrolló en medio RPMI-1640 (Lonza, Bélgica) enriquecido con suero de ternero fetal al 10% (Hyclone, EE. UU.) y antibióticos. Las células en fase de crecimiento exponencial se sembraron en microplacas de fondo plano de 96 pocillos (TTP, Suiza) a 50000 células por pocillo en 220 µl de medio con compuestos (en diferentes concentraciones) y se incubaron por dos días a 37°C, 5% CO₂. Después de la incubación, se extrajeron 100 µl de sobrenadante y se añadieron 10 µl de WST-1 (Roche, Suiza). Después de 2 horas de incubación a 37°C, 5% CO₂, se midieron las densidades ópticas a 450 nm. La proliferación se calcula con respecto a los puntos de control (ningún compuesto ni tratamiento con Triton X100 para tener datos de proliferación máxima y mínima). La CI₅₀ se determinó a partir de un gráfico con por lo menos cuatro puntos, cada uno derivado de la media de por lo menos 2 experimentos. El valor CI₅₀ representa la concentración más baja del derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina o purina (expresado en µM) que resultó en 50% de inhibición de la proliferación de HL-60. Los resultados se exponen en la Tabla 2 para una serie de compuestos.

Tabla 2: Datos CI₅₀ de toxicidad en células HL-60 de los ejemplos seleccionados

Ejemplo núm.	CI ₅₀ HL-60 (µM)	Ejemplo núm.	CI ₅₀ HL-60 (µM)	Ejemplo núm.	CI ₅₀ HL-60 (µM)
116	8,59	209	0,57	341	>10
117	>10	210	0,39	343	>10
118	9,97	211	0,69	351	5,08
119	3,81	213	6,72	369	6,05
120	>10	214	6,02	389	>10
121a	0,23	216	6,41	390	>10
121b	4,89	218	7,35	391	3,65
123	1,20	219	6,19	392	3,14
124	0,96	220	0,92	393	9,18
126	3,82	222	0,05	394	8,78
128	6,47	232	9,89	396	4,97
129	9,74	236	8,20	397	1,26
130	0,82	270	0,45	398	6,08
131	>10	271	0,10	400	2,98

Ejemplo núm.	CI ₅₀ HL-60 (µM)	Ejemplo núm.	CI ₅₀ HL-60 (µM)	Ejemplo núm.	CI ₅₀ HL-60 (µM)
133	>10	273	4,84	401	>10
134	>10	275	0,05	412	>10
150	>10	276	0,06	414	>10
154	6,45	277	0,83	421	>10
172	>10	278	0,68	422	>10
185	>10	279	0,88	424	0,01
186	>10	282	0,92	425	8,83
188	>10	326	>10	426	>10
189	>10	329	>10	428	1,59
193	>10	330	>10	429	>10
196	>10	331	>10	430	0,99
198	>10	332	>10	440	0,064
208	0,07				

Ejemplo 449: Inhibición de proliferación de la línea celular de carcinoma de próstata LNCaP

La línea celular LNCaP, una línea celular de carcinoma de próstata, se desarrolló en medio RPMI-1640 (Lonza, Bélgica) enriquecido con suero de ternero fetal al 10% (Hyclone, EE. UU.) y antibióticos. Las células en fase de desarrollo exponencial se sembraron en microplacas con fondo redondo de 96 pocillos (TTP, Suiza) a 10000 células por pocillo en 200 µl de medio. Al día siguiente, se añadieron 20 µl de compuestos (en distintas concentraciones) y se incubaron durante dos días a 37°C, 5% CO₂. Después de la incubación, se extrajeron 100 µl de sobrenadante y se añadieron 10 µl de WST-1 (Roche, Suiza). Después de 2 horas de incubación a 37°C, 5% CO₂, se midieron las densidades ópticas a 450 nm. La proliferación se calcula con respecto a los puntos de control (ningún compuesto ni tratamiento con Triton X100 para tener datos de proliferación máxima y mínima). La CI₅₀ se determinó a partir de un gráfico con por lo menos cuatro puntos, cada uno derivado de la media de por lo menos 2 experimentos. El valor CI₅₀ representa la concentración más baja del derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina o purina (expresado en µM) que resultó en 50% de inhibición de la proliferación de LNCaP. Los resultados se exponen en la Tabla 3 para una serie de compuestos.

Tabla 3: Datos CI₅₀ de toxicidad en células LNCaP de los ejemplos seleccionados

Ejemplo núm.	CI ₅₀ LNCaP (µM)
121a	48
220	11,22
222	2,87
271	>100

Ejemplo núm.	CI ₅₀ LNCaP (μM)
274	18,18
275	1,09
276	3,05
440	17,12

Ejemplo 450: Modelo de cáncer in vivo

Metodología

5 El compuesto de ensayo (Ejemplo 222) se disolvió en DMSO (5% concentración final) y se solubilizó además en 0,5% Tween 80 con metilcelulosa al 1%. La suspensión resultante se calentó durante 10 minutos hasta 37°C en un baño de agua de ultrasonido para obtener una formulación homogénea para administración oral. En el día 0, 24 ratones NSG macho recibieron un inóculo subcutáneo de 10⁷ células EOL-1 tomadas de un cultivo *in vitro* y se mezcló con 50% matrigel. El día 10, se pudo palpar los tumores, los ratones fueron aleatorizados a tres grupos de tratamiento y se inició la terapia. El compuesto de ensayo (Ejemplo 222) y el vehículo se administraron oralmente (por boca) una vez al día hasta el final del experimento. Se administró ciclofosfamida solamente una vez por vía intraperitoneal (i.p.). El experimento finalizó el día 21 por razones éticas.

Resumen de resultados y análisis

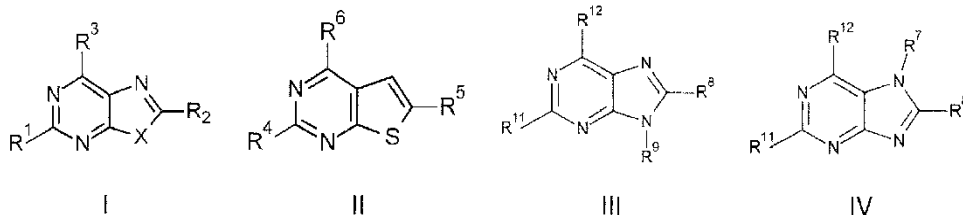
15 La Figura 1 es un gráfico que muestra la eficacia del compuesto de ensayo (Ejemplo 222) contra leucemia de hu EOL-1, trazando un volumen del tumor (promedio) (cm³) frente a los días después del trasplante del tumor. Después de un periodo de latencia de 10 días, los tumores del grupo control crecieron rápido y progresivamente. La ciclofosfamida (▲) condujo a la inhibición altamente significativa (p<0,05) del crecimiento del tumor en relación con el vehículo (◆); Se toleró bien con solamente un 6% de pérdida de peso corporal. El compuesto de ensayo (Ejemplo 222) (■) indujo un retraso moderado pero significativo (p<0,05) del crecimiento del tumor, con un 11% de pérdida de peso corporal. Se toleró bien; el 11% de pérdida de peso corporal fue transitorio y no condujo a ningún cambio conductual ni a muertes.

Conclusión

El compuesto de ensayo (Ejemplo 222) reveló una importante actividad antileucémica en el modelo de xenoinjerto de EOL-1.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula general I, II, III o IV:



5 en donde

- X es S u O:

- R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, ácido carboxílico, tioacilo, alcoxicarbonilo, aciloxi, carbonato, carbamato, arilo, acetamido, amino protegido con N, (mono- o di) alquilamino C₁₋₇, (mono- o di) arilamino, (mono- o di)-cicloalquilamino C₃₋₁₀, (mono- o di) hidroxil-alquilamino C₁₋₇, (mono- o di) alquil C₁₋₄-arilamino, mercapto-alquilo C₁₋₇, alquiloxi C₁₋₇;

- R² se selecciona del grupo que consiste en grupos heteroarilo y arilo; halógeno; alquilo C₁₋₇; alquenilo C₂₋₇; alquinilo C₂₋₇; halo-alquilo C₁₋₇; cicloalquilo C₃₋₁₀; carboxi-alquilo C₁₋₇; carboxiarilo; alcoxi C₁₋₇; cicloalcoxi C₃₋₁₀; ariloxi; arilalquiloxi; alquiloxi oxiheterocíclico; sustituido heterocíclico; tio-alquilo C₁₋₇; tio-cicloalquilo C₃₋₁₀; tioarilo; tioheterocíclico; arilalquiltio; alquiltio sustituido heterocíclico; hidroxilamino; tio-acilamino; alcoxi-amino; tioalquil-amino; acetal; tio-acetal; ácido carboxílico; ésteres de ácido carboxílico, ácido tiocarboxílico; ésteres de ácido tiocarboxílico, tioésteres, haluros, anhídridos, amidas y tioamidas; hidroxilo; sulfhidrilo; nitro; ciano; carbamoilo; tiocarbamóilo; ureido; tioureido; amino; alquilamino; cicloalquilamino; alquenilamino; ciclo-alquenilamino; alquinilamino; arilamino; arilalquilamino; hidroxialquilamino; mercaptoalquil-amino; amino heterocíclico; arilamino sustituido heterocíclico; alquil-amino sustituido heterocíclico; oximino; alquiloximino; hidrazino; alquilhidrazino; fenilhidrazino; sus ésteres, tioésteres, haluros, anhídridos, amidas y tioamidas; sustituyentes aromáticos o heterocíclicos con un espaciador alifático entre el anillo tiazolo(5,4-d)pirimidina u oxazolo(5,4-d)pirimidina y el sustituyente aromático o heterocíclico, en donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquiloxi, alquiloxi sustituido oxoheterocíclico, heterocíclico, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tio-heterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido heterocíclico, formilo, carbamoilo, tiocarbamóilo, ureido, tioureido, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ésteres o tioésteres de ácido carboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, ésteres de ácido tiocarboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, ciclo-alquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico; en donde dicho espaciador alifático es una cadena ramificada o lineal, saturada o insaturada de 1 a 7 átomos de carbono que opcionalmente contiene una o más funciones, átomos o radicales independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, hidroxilo, tiol, éter, tio-éter, acetal, tio-acetal, amino, imino, oximino, alquiloximino, aminoácido, ciano, acilamino, tioacilamino, carbamoilo, tiocarbamóilo, ureido, tio-ureido, éster de ácido carboxílico o haluro o anhídrido o amida, éster o tioéster de ácido tiocarboxílico o haluro o anhídrido o amida, nitro, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxilamino, mercaptoamino, alquil-amino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquil-amino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfonilo, sulfinilo y sulfonamido;

- R³ se selecciona del grupo que consiste en piperazinilo, homopiperazinilo, (mono- o di-) alquilamino C₁₋₁₂; monoarilamino; diarilamino; (mono- o di-) cicloalquilamino C₃₋₁₀; (mono- o di-) hidroxil-alquilamino C₁₋₇; (mono- o di-) alquilarilamino C₁₋₄; (mono- o di-) aril-alquilamino C₁₋₄; morfolinilo; mercapto-alquilo C₁₋₇; alcoxi C₁₋₇, aralquiltio, piperidinilo, pirrolidinilo, en donde dicho piperidinilo, pirrolidinilo, homopiperazinilo o piperazinilo está opcionalmente N-sustituido con un sustituyente R²⁰ seleccionado del grupo que consiste en formilo, acilo, tioacilo, amida, tioamida, sulfonilo, sulfinilo, carboxilato, tiocarboxilato, acilo amino-sustituido, alcoxialquilo, cicloalquil-alquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, dialquilaminoalquilo, alquilo sustituido heterocíclico, alquilo sustituido con acilo, alquilo sustituido con tioacilo, alquilo sustituido con amido, alquilo sustituido con tioamido, alquilo sustituido con carboxilato, alquilo sustituido con tiocarboxilato, (acilo sustituido con amino)alquilo, éster de ácido carboxílico, heterocíclico, ω-cianoalquilo, éster ω-carboxílico-alquilo, halo-alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, arilalquenilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo, en donde el resto arilo de cada uno de dichos radicales arilalquenilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquiloxi, alquiloxi oxiheterocíclico, sustituido heterocíclico, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, alquiltio sustituido heterocíclico tio-heterocíclico, arilalquiltio, formilo, carbamoilo, tiocarbamóilo, ureido, tioureido,

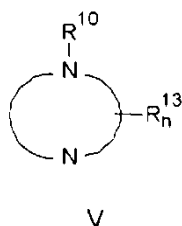
sulfonamido, hidroxilamino, acoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ésteres o tioésteres de ácido carboxílico, o haluros o anhídridos o sus amidas, ésteres o tioésteres de ácido tiocarboxílico o sus anhídridos o amidas, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, ciclo- alquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino y fenilhidrazino;

- R^1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, ácido carboxílico, tioacilo, alcoxicarbonilo, aciloxi, carbonato, carbamato, arilo, amino, acetamido, amino protegido con *N*, (mono- o di) alquilamino C_{1-7} , (mono- o di) arilamino, (mono- o di)-cicloalquilamino C_{3-10} , (mono- o di) hidroxil-alquilamino C_{1-7} , (mono- o di) alquil C_{1-4} -arilamino, mercapto-alquilo C_{1-7} , alquiloxi C_{1-7} ;

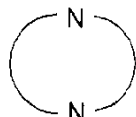
- R_5 se selecciona del grupo que consiste en grupos heteroarilo y arilo, en donde cada uno de dichos grupos heteroarilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , halo-alquilo C_{1-7} , nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino- alcoxi C_{1-7} , cicloalcoxi C_{3-10} , ariloxi, arilalquiloxi, alquiloxi sustituido oxoheterocíclico, heterocíclico, tio-alquilo C_{1-7} , tio-cicloalquilo C_{3-10} , tioarilo, tio-heterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido heterocíclico, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ésteres o tioésteres de ácido carboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, ésteres de ácido tiocarboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, ciclo-alquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico;

- R^6 se selecciona del grupo que consiste en (mono- o di-) alquilamino C_{1-12} , monoarilamino, diarilamino, (mono- o di-) cicloalquilamino C_{3-10} , (mono- o di-) hidroxil-alquilamino C_{1-7} , (mono- o di-) alquilarilamino C_{1-4} , (mono- o di-) aril-alquilamino C_{1-4} , morfolinilo, mercapto-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , homopiperazinilo y piperazinilo, en donde dicho homopiperazinilo o piperazinilo está opcionalmente N-sustituido con un sustituyente R^{21} seleccionado del grupo que consiste en formilo, acilo, tioacilo, amida, tioamida, sulfonilo, sulfínilo, carboxilato, tiocarboxilato, acilo sustituido con amino, alcoxialquilo, cicloalquil C_{3-10} -alquilo, cicloalquilo C_{3-10} , dialquilaminoalquilo, alquilo sustituido heterocíclico, alquilo sustituido con acilo, alquilo sustituido con tioacilo, alquilo sustituido con amido, alquilo sustituido con tioamido, alquilo sustituido con carboxilato, alquilo sustituido con tiocarboxilato, (acilo amino-sustituido)alquilo, éster de ácido carboxílico, heterocíclico, ω -cianoalquilo, éster ω -carboxílico-alquilo, halo-alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , arilalquenilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo; en donde el resto arilo de cada uno de dichos radicales arilalquenilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , halo-alquilo C_{1-7} , nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino- alcoxi C_{1-7} , cicloalcoxi C_{3-10} , ariloxi, arilalquiloxi, alquiloxi sustituido oxoheterocíclico, heterocíclico, tio-alquilo C_{1-7} , tio-cicloalquilo C_{3-10} , tioarilo, tio-heterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido heterocíclico, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ésteres o tioésteres de ácido carboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, ésteres de ácido tiocarboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, ciclo-alquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino y fenilhidrazino;;

R^{12} se representa mediante la fórmula general V:



y donde



representa esquemáticamente un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado con por lo menos dos átomos de hidrógeno en dicho anillo heterocíclico y con un total de 5 a 7 átomos en dicho anillo heterocíclico o unidos a uno o más átomos de carbono de dicho anillo heterocíclico, en donde uno de dichos por lo menos dos átomos de nitrógeno en el anillo heterocíclico está unido a un átomo de carbono 6 del anillo purina;

cada sustituyente R^{13} del anillo heterocíclico es un grupo independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo C_{1-7} (que opcionalmente contiene una o más funciones o radicales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, hidroxilo, sulfhidrilo, alcoxi C_{1-7} , tio-alquilo C_{1-7} , tio-

cicloalquilo C₃₋₁₀, acetal, tioacetal, imino, oximino, alquiloximino, aminoácido, ciano, ácido (tio)carboxílico, éster o amida de ácido (tio)carboxílico, nitro, amino, alquilamino C₁₋₇, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenil-amino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercapto-alquilamino, alquilamino sustituido heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfonilo y sulfonamido), alquenilo C₃₋₇, alquinilo C₂₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo, alquilarilo, alquilacilo, arilacilo, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alquilamino C₁₋₇, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquil-amino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, oxiheterocíclico, alquiloxi sustituido heterocíclico, tioalquilo C₁₋₇, tiocicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tioheterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido heterocíclico, formilo, hidroxilamino, ciano, ácido (tio)carboxílico o sus ésteres o tioésteres o sus amidas o tioamidas;

- n es un entero de 0 a 6;

- R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en formilo, acilo, tioacilo, amida, tioamida, sulfonilo, sulfinilo, carboxilato, tiocarboxilato, acilo amino-sustituido, alcoxialquilo, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, dialquilaminoalquilo, alquilo sustituido heterocíclico, alquilo sustituido con acilo, alquilo sustituido con tioacilo, alquilo amido-sustituido, alquilo tioamido-sustituido, alquilo sustituido con carboxilato, alquilo sustituido con tiocarboxilato (acilo amino sustituido)alquilo, éster de ácido carboxílico heterocíclico, ω-cianoalquilo, éster ω-carboxílico-alquilo, halo-alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, arilalquenilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo. en donde el resto arilo de cada uno de dichos radicales arilalquenilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino- alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, alquiloxi sustituido oxoheterocíclico, heterocíclico, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tio-heterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido heterocíclico, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ésteres o tioésteres de ácido carboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, ésteres de ácido tiocarboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, ciclo-alquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino y fenilhidrazino;; y

- R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, ácido carboxílico, tioacilo, alcoxicarbonilo, aciloxi, carbonato, carbamato, alquilo C₁₋₇, arilo, amino, acetamido, amino protegido con N, (mono- o di) alquilamino C₁₋₇, (mono- o di) arilamino, (mono- o di)-cicloalquilamino C₃₋₁₀, (mono- o di) hidroxialquilamino C₁₋₇, (mono- o di) alquil C₁₋₄-arilamino, mercapto-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇;

- R⁸ se selecciona del grupo que consiste en grupos heteroarilo y arilo; halógeno; alquilo C₁₋₇; alquenilo C₂₋₇; alquinilo C₂₋₇; halo-alquilo C₁₋₇; carboxi-alquilo C₁₋₇; carboxiarilo; alcoxi C₁₋₇; cicloalcoxi C₃₋₁₀; ariloxi; arilalquilo; alquiloxi oxiheterocíclico; sustituido heterocíclico; tio-alquilo C₁₋₇; tio-cicloalquilo C₃₋₁₀; tioarilo; tioheterocíclico; arilalquiltio; alquiltio sustituido heterocíclico; hidroxilamino; acilamino; tio-acilamino; alcoxi-amino; tioalquil-amino; acetal; tio-acetal; ácido carboxílico; ésteres de ácido carboxílico, tioésteres, haluros, anhídridos, amidas y tioamidas; ácido tiocarboxílico; ésteres de ácido tiocarboxílico, tioésteres, haluros, anhídridos, amidas y tioamidas; hidroxilo; sulfhidrilo; nitro; ciano; carbamoilo; tiocarbamoilo; ureido; tioureido; amino; alquilamino; cicloalquilamino; alquenilamino; cicloalquenilamino; alquinilamino; arilamino; arilalquilamino; hidroxialquilamino; mercaptoalquilamino; amino heterocíclico; arilamino sustituido heterocíclico; alquilamino sustituido heterocíclico; oximino; alquiloximino; hidrazino; alquilhidrazino; fenilhidrazino; sus ésteres, tioésteres, haluros, anhídridos, amidas y tioamidas; sustituyentes aromáticos o heterocíclicos sustituidos con un espaciador alifático entre el anillo purina y el sustituyente aromático o heterocíclico; en donde dichos grupos heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino- alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, alquiloxi sustituido oxoheterocíclico, heterocíclico, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tio-heterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido heterocíclico, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ésteres o tioésteres de ácido carboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, ésteres de ácido tiocarboxílico o sus haluros o anhídridos o amidas, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, ciclo-alquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico; y en donde dicho espaciador alifático es una cadena ramificada o lineal, saturada o insaturada de 1 a 7 átomos de carbono que opcionalmente contiene una o más funciones, átomos o radicales independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, hidroxilo, tiol, éter, tio-éter, acetal, tio-acetal, amino, imino, oximino, alquiloximino, aminoácido, ciano, acilamino, tioacilamino, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tio-ureido, éster de ácido carboxílico o haluro o anhídrido o amida, éster o tioéster de ácido tiocarboxílico o haluro o anhídrido o amida, nitro, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxilamino, mercaptoamino, alquil-amino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquil-amino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfonilo, sulfinilo y sulfonamido;

- R⁷ y R⁹ se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo C₃₋₇, alquinilo C₂₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo, alquilarilo, acil sulfonilo y alquilo C₁₋₇, en donde dicho alquilo C₁₋₇ contiene

opcionalmente una o más funciones o radicales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, hidroxilo, sulfhidrilo, alcoxi C₁₋₇, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, acetal, tioacetal, imino, oximino, alquiloximino, aminoácido, ciano, ácido (tio)carboxílico o amida, nitro, amino, alquilamino C₁₋₇, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenil-amino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercapto-alquilamino, alquilamino sustituido heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfonilo y sulfonamido),

en donde el grupo se refiere a un grupo carbonilo adyacente a alquilo C₁₋₇, un cicloalquilo C₃₋₁₀, un arilo, un arilalquilo o un grupo heterocíclico, o se selecciona del grupo que comprende alcanóilo, cicloalcanóilo, cicloalquil-alcanóilo, alquenoílo, alquiltioalcanóilo, alcanosulfonilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbamoílo, alquilcarbamoílo, alcoxalilo, aroílo, aralcanóilo, aralquenoílo, ariloxialcanóilo, ariltioackanoílo, arilaminoalcanóilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, arilcarbamoílo, arilglioxiloílo, ariltiocarbamoílo, arilcarbamoílo, carbonilo heterocíclico, alcanóilo heterocíclico, en donde dicho grupo heterocíclico es un anillo aromático o no aromático de 5 a 7 miembros con uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre en dicho anillo;

y/o su sal de adición de ácido y/o estereoisómero y/o solvato farmacéuticamente aceptable;

para uso en la prevención o el tratamiento del cáncer en un animal, mamífero o ser humano.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el cáncer se selecciona del grupo de tumores malignos hematológicos que comprenden leucemia aguda, leucemia crónica, linfoma, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, o cáncer no hematológico.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en donde la leucemia crónica es mieloide o linfoide.

4. Un compuesto según la reivindicación 2, en donde el linfoma es linfoma de Hodgkin o no Hodgkin.

5. Un compuesto según la reivindicación 2, en donde el cáncer no hematológico es cáncer de próstata.

6. Un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R¹, R⁴ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en amino, acetamido, amino N-prottegido, (mono- o di) alquilamino C₁₋₇, (mono- o di) arilamino, (mono- o di) cicloalquilamino C₃₋₁₀, (mono- o di) hidroxialquilamino C₁₋₇, (mono- o di) alquil C₁₋₄-arilamino.

7. Un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde X es S.

8. Un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde X es O.

9. Un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R³ se selecciona del grupo que consiste en monoarilamino; diarilamino; (mono- o di-) aril-alquilamino C₁₋₄; morfolinilo; alcoxi C₁₋₇, aralquiltio, piperidinilo, pirrolidinilo, homopiperazinilo y piperazinilo, en donde dicho piperidinilo, pirrolidinilo, homopiperazinilo o piperazinilo está N-sustituido con un sustituyente R²⁰, en donde R²⁰ tiene el mismo significado que se define en la reivindicación 1.

10. Un compuesto para uso según las reivindicaciones 1 a 6, en donde R⁶ se selecciona del grupo que consiste en (mono- o di-) alquilamino C₁₋₁₂, monoarilamino, diarilamino, (mono- o di-) cicloalquilamino C₃₋₁₀, (mono- o di-) aril-alquilamino C₁₋₄, morfolinilo, alcoxi C₁₋₇, homopiperazinilo y piperazinilo, en donde dicho homopiperazinilo o piperazinilo está opcionalmente N-sustituido con un sustituyente R²¹, en donde R²¹ tiene el mismo significado que se define en la reivindicación 1.

11. Un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde n es 0 y R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en formilo, acilo, tioacilo, amida, tioamida, sulfonilo, sulfinilo, carboxilato, tiocarboxilato, acilo sustituido con amino, alcoxialquilo, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, dialquilaminoalquilo, alquilo sustituido heterocíclico, alquilo sustituido con acilo, alquilo sustituido con tioacilo, alquilo sustituido con amido, alquilo sustituido con tioamido, alquilo sustituido con carboxilato, alquilo sustituido con tiocarboxilato, (amino-acilo sustituido)alquilo, heterocíclico, éster de ácido carboxílico, éster ω-carboxílico-alquilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo; en donde el resto arilo de cada uno de dichos radicales ariloxialquilo, arilalquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino C₁₋₇, alcoxi, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, formilo, carbamoílo, tiocarbamoílo, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, ciano, alquilamino, cicloalquilamino.

12. Un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R² se selecciona del grupo que consiste en grupos heteroarilo y arilo; alquilo C₁₋₇; cicloalquilo C₃₋₁₀; halo-alquilo C₁₋₇; carboxi-alquilo C₁₋₇; carboxiarilo; alcoxi C₁₋₇; cicloalcoxi C₃₋₁₀; ariloxi; arilalquilo; sustituido heterocíclico; tio-alquilo C₁₋₇; tio-cicloalquilo C₃₋₁₀; tioarilo; tioheterocíclico; arilalquiltio; alquiltio sustituido heterocíclico; hidroxilamino; acilamino; tio-acilamino; alcoxiamino; carbamoílo; tiocarbamoílo; sustituyentes aromáticos o heterocíclicos sustituidos con un espaciador alifático entre el anillo tiazolo(5,4-d)pirimidina u oxazolo(5,4-d)pirimidina y el sustituyente aromático o heterocíclico, en donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo halo-alquilo, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, tio-alquilo C₁₋₇, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tio-heterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido heterocíclico, carbamoilo, tiocarbamoilo, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, acilamino, tioacilamino, ciano, en donde dicho espaciador alifático es una cadena alifática ramificada o lineal saturada o insaturada de 1 a 7 átomos de carbono que opcionalmente contiene una o más funciones, átomos o radicales independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, tiol, éter, tio-éter, amino, ciano, acilamino, nitro, tio-alquilo C₁₋₇.

13. Un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 10, en donde R⁵ es un grupo arilo, en donde dicho grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, alcoxi C₁₋₇, tio-alquilo C₁₋₇, ciano.

14. Un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 u 11. en donde R⁸ se selecciona del grupo que consiste en grupos heteroarilo y arilo; alquilo C₁₋₇; halo-alquilo C₁₋₇; alcoxi C₁₋₇; cicloalcoxi C₃₋₁₀; ariloxi; arilalquilo; tio-alquilo C₁₋₇; tio-cicloalquilo C₃₋₁₀; tioarilo; tioheterocíclico; arilalquiltio; alquiltio sustituido heterocíclico; sustituyentes aromáticos o heterocíclicos sustituidos con un espaciador alifático entre el anillo purina y el sustituyente aromático o heterocíclico; en donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi, cicloalcoxi C₃₋₁₀, tio-alquilo C₁₋₇, y en donde dicho espaciador alifático es una cadena alifática ramificada o lineal, saturada o insaturada de 1 a 7 átomos de carbono que contiene una o más funciones, átomos o radicales independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, carbonilo, hidroxilo, tiol, ciano, nitro, tio-alquilo C₁, tio-cicloalquilo C₃₋₁₀.

15. Un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R³R⁶ son cada uno independientemente homopiperazinilo o piperazinilo, en donde dicho homopiperazinilo o piperazinilo está cada uno respectivamente opcionalmente N-sustituido con un sustituyente R²⁰, R²¹, en donde R²⁰ y R²¹ tienen el mismo significado que se definió en la reivindicación 1.

16. Un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R¹, R⁴ y R¹¹ son cada uno independientemente amino.

17. Un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R² se selecciona del grupo que consiste en fenilo; piridin-3-ilo; piridin-2-ilo; piridin-4-ilo; 4-fluorofenilo; 4-fluorofenilo; 4-bromofenilo; pentilo; tolilo; (4-fluorofenil)butilo; (4-fluorofenil)propilo; 4-clorofenilo; 4-metilfenilo; 3,4-dimetoxifenilo; 3-metoxifenilo; furan-2-ilo; 2-feniletilo; ciclohexilo; metoxilmetilo; ciclopropilo; 2-tiofen-2-iletilo; ciclopentil-(4-fluorofenil)metilo; 1-(4-fluorofenil)propilo; 4-fluorofenilamino; metilsulfenilo; 1-(4-clorofenil)etilo; 3-metoxifenilo; 4-clorofenilo; 4-clorofenilmetilo; N-oxopiridina-3-ilo; 1-(4-clorofenil)ciclopropilo; 3,4-diclorofenilo; metiltio; 1-fenilciclopropilo; 1-(4-fluorofenil)etilo; 1-(4-fluorofenil)-2-feniletilo; 2-(4-fluorofenoxi)etilo; morfolino.

18. Un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R³ se selecciona del grupo que consiste en p-tolil piperazinil-1-carboxilato; N-metil-N-p-tolilpiperazinil-1-carboxamida; N-p-tolilpiperazinil-1-carboxamida; N-hexilpiperazinil-1-carboxamida; 4-(N-(4-fluorofenil)carboxamida)piperazin-1-ilo; N-ciclohexilpiperazinil-1-carboxamida; N-fenilpiperazinil-1-carboxamida; N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazinil-1-carboxamida; piperazin-1-il-2-(4-clorofenoxi)etanona; piperazin-1-il-2-(4-metoxifenoxi)etanona; bencilsulfonilpiperazin-1-ilo; N-(4-cianofenil)piperazinil-1-carboxamida; N-(4-metoxibencil)piperazinil-1-carboxamida; N-(4-clorofenil)piperazinil-1-carboxamida; N-m-tolilpiperazinil-1-carboxamida; piperazin-1-il-2-(m-toliloxi)etanona; piperazin-1-il-2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropan-1-ona; piperazin-1-il-2-(4-trifluorometoxifenoxi)etanona; piperazin-1-il-2-(4-fluorofenoxi)etanona; piperazin-1-il-2-(4-bromofenoxi)etanona; piperazin-1-il-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona; piperazin-1-il-2-(3-clorofenoxi)etanona; 4-acetilfenoxi-piperazin-1-il-etanona; piperazin-1-il-2-oxoetoxi)benzoato; piperazin-1-il-2-(4-hidroxifenoxi)etanona; piperazin-1-il-3-(4-bromofenil)propan-1-ona; N-(2-metoxifenil)piperazinil-carboxamida; N-(4-bromofenil)piperazinil-carboxamida; N-(2,4-difluorofenil)piperazinil-carboxamida; piperazin-1-il-2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etanona; piperazin-1-il-2-(2,4-diclorofenoxi)etanona; (metilfenil-carbamoi)metil]piperazin-1-ilo; fenoxietil]piperazin-1-ilo; (4-clorofenil)acetil]-piperazin-1-ilo; (4-clorofenil)acetil]-piperazin-1-ilo; [2-(3-nitrofenoxi)acetil]-piperazin-1-ilo; 4-(2-metoxietil)-piperazin-1-ilo; 4-acetilpiperazin-1-ilo; 4-isobutilpiperazin-1-ilo; 3-cloro-4-fluorofenil-amino; 4-(2-fenoxietil)-piperazin-1-ilo; 4-benzoilpiperidina-1-ilo; 4-clorofenoxiacetil]pirrolidin-3-(S)-ilamino; 1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-(S)-ilamino; 1-benciloxicarbonilpiperidin-3-ilamino; 3-(R)-(4-clorobenzoilamino)-pirrolidin-1-ilo; 3-(R)-[2-(4-clorofenoxi)-acetilamino]pirrolidin-1-ilo; 3-(R)-terc-butoxicarbonilamino; 4-(fenetilcarbamoil-metil)piperazin-1-ilo; 4-tiazol-2-il-piperazina-1-ilo; 4-[(metilfenilcarbamoil)-metil]piperazin-1-ilo; 4-clorofenoxi)acetil]homopiperazin-1-ilo; 4-fenilmetanosulfonilpiperazin-1-ilo; 4-(3-fenilpropionil)piperazin-1-ilo; 4-[2-fenoxiacetil]piperazin-1-ilo; 4-[2-(4-clorofenil)acetil]piperazin-1-ilo; 4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]piperazin-1-ilo; 4-(fenilsulfonil)piperazin-1-ilo; pirimidin-7-il-piperazinil-1-carboxilato; 4-bencilpiperazin-1-ilo; piperazin-1-il-1-morfolinoetanona; 4-pentilpiperazin-1-ilo; 4-(tiazol-2-il)-piperazina-1-ilo; 4-m-tolilpiperazin-1-ilo; 3-metoxipropilamino; etoxi; 2-metoxietoxi; benciltio; bencilamino.

19. Un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5. en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorobencil)-7-(piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorofenil)-7-(2-metoxietoxi)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 7-etoxi-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina;

7-etoxi-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorofenil)-N-7-(3-metoxipropil)tiazolo[5,4-d]pirimidina-5,7-diamina; 2-(4-fluorofenil)-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorobencil)-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorofenil)-7-(4-m-tolilpiperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorofenil)-7-(4-tiazol-2-il)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorofenil)-7-(4-pentilpiperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-1-morfolinoetanona; 7-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; bencil-4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxilato; 2-(4-fluorofenil)-7-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(2-(4-fluorofenil)-5-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(2-(4-fluorofenoxi)etil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(2,4-diclorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenoxi)propan-1-ona; 1-(4-(5-amino-2-(1-(4-fluorofenil)etil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 4-(5-amino-2-(1-(4-fluorofenil)etil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida; 5-amino-2-ciclopropil-7-metoxitiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-ciclopropil-7-N-piperazino-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(3,4-diclorofenil)-7-(N-piperazino)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(1-fenilciclopropil)-7-(N-piperazino)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-N-piperazino-2-metiltio-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-metiltio-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(2-feniletil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-ciclopropil-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-ciclohexiltiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(piridina-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(N-oxopiridina-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(4-clorofenilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(4-clorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(3-metoxifenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(1-(4-clorofenil)etil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(4-fluorofenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-[2-(4-bromofenoxi)acetil]-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-[2-(2-fenoxiacetil)-piperazin-1-il]-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(4-clorofenil)etil]-7-(4-[2-(4-clorofenil)etil]-7-(4-(3-fenilpropionil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-[4-fenilmetanosulfonilpiperazin-1-il]-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxi)acetil]homopiperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[(metilfenilcarbamoil)-metil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-tiazol-2-il)piperazina-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-(fenetilcarbamoil-metil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(3-(R)-terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(3-(R)-[2-(4-clorofenoxi)-acetilamino]pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-benciloxycarbonilpiperidin-3-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-(S)-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-(4-clorofenoxiacetil)pirrolidin-3-(S)-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-benzoilpiperidina-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-(2-fenoxietil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[1-(4-fluorofenil)propil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxi)acetil]piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[ciclopentil-(4-fluorofenil)metil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxi)acetil]piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-piperazin-1-il-2-(2-tiofen-2-il-etil)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletil)-7-(4-[2-(4-cloro-fenoxi)acetil]piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletil)-7-(4-(4-cloro-benzoil)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletil)-7-(4-m-tolilcarbamoilpiperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(2-(4-fluorofenil)oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona; 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(2-(4-fluorofenil)-5-metil-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(2-(4-fluorobencil)oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona; 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(2-(4-fluorobencil)-5-metiloxazolo[5,4-d]pirimidin-7-

il)piperazin-1-il)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina; N-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina-5,7-diamina; 5-amino-2-ciclopropil-7-N-piperazino-oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-metoximetil-7-N-piperazino-oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-ciclohexil-7-N-piperazino-oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-pentil-7-N-piperazino-oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(2-feniletil)-7-N-piperazino-oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-ciclopropil-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-metoximetiloxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-ciclohexil-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-pentiloxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(2-feniletil)-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-isobutilpiperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-acetilpiperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-[4-(2-metoxietil)-piperazin-1-il]-oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-[4-(2-(3-nitrofenoxi)acetil)-piperazin-1-il]-oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(4-clorofenil)acetil]-piperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[4-clorobenzoil]piperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[4-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-(2-fenoxietil)piperazin-1-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-[4-[(metilfenil-carbamoi]metil)piperazin-1-il]-oxazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-fenil-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(2-furil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 1-(4-(5-amino-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(furan-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(furan-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(2,4-diclorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazina-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-bromofenil)piperazina-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(2-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida; 5-amino-7-(N-piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-3-(4-bromofenil)propan-1-ona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-hidroxifenoxi)etanona; 4-(2-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-oxoetoxi)benzoato de metilo; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)etanona; 2-(4-acetilfenoxi)-1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)etanona; 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazina-1-carboxamida; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona; 4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazina-1-carboxamida; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropan-1-ona; 2-(3-metoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(3,4-dimetoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-metilfenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 1-(4-(5-amino-2-(3-metoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(3-metoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(3-metoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(3,4-dimetoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-metilfenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-metilfenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-metilfenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-4-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-clorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 1-(4-(5-amino-2-(4-clorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-trifluorometoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropan-1-ona; 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-clorofenil)piperazina-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-metoxibencil)piperazina-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazina-1-carboxamida; 1-(4-(5-amino-2-(4-clorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-

metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(piridin-4-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(piridin-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 2-(4-fluorofenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 2-(3-(4-fluorofenil)propil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-(4-fluorofenil)butil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-bromofenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-pentil-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 7-(piperazin-1-il)-2-p-toliltiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 1-(4-(5-amino-2-(3-(4-fluorofenil)propil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(3-(4-fluorofenil)propil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-(4-fluorofenil)butil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-(4-fluorofenil)butil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-p-toliltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-p-toliltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-pentiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-pentiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-bromofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-bromofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(6-(4-fluorofenil)tiemo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona; 1-(4-(2-butil-6-(4-fluorofenil)tiemo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-fluorofenil)tiemo[2,3-d]pirimidin-4-amina; 2-butil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-fluorofenil)tiemo[2,3-d]pirimidin-4-amina; 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(6-(4-fluorofenil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona; 1-(4-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tiemo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 2-amino-4-N-bencilamino-6-(4-fluorofenil)-tiemo[2,3-d]pirimidina; 2-amino-4-N-piperazinil-6-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina; 1-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida; 4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-clorofenil)piperazina-1-carboxamida; 1-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-fenoxietanona; 2-amino-4-N-homopiperazinil-6-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina; 1-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)-2-(4-clorofenil)metanona; 2-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-N-metil-N-fenilacetamida; 4-(4-(2-fenoxietil)piperazin-1-il)-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-2-amina; 1-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tiemo[2,3-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo; (R)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tiemo[2,3-d]pirimidin-2-amina; (R)-N-(1-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tiemo[2,3-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)-2-(4-clorofenoxi)acetamida (R)-N-(1-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tiemo[2,3-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)-4-clorobenzamida; 2-amino-4-N-piperazinil-6-(4-fluorofenil)-tiemo[2,3-d]pirimidina; 1-(4-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tiemo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-fenilpropan-1-ona; 4-(4-(bencil)sulfonil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tiemo[2,3-d]pirimidin-2-amina; 4-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tiemo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)piperazin-1-il)(ciclohexil)metanona; 4-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tiemo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)(piridin-3-il)metanona; 4-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tiemo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-diisopropilpiperazina-1-carboxamida; 1-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tiemo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)(fenil)metanona; 2-amino-4-N-piperazino-tieno[2,3-d]pirimidina; 1-(4-(2-aminotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(6-(4-fluorofenil)-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona; etil 4-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tiemo[2,3-d]pirimidina-2-carboxilato; 2-(4-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tiemo[2,3-d]pirimidin-2-il)acetato de etilo; 4-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tiemo[2,3-d]pirimidina-2-carboxamida; 4-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)-N-(2-metoxietil)tiemo[2,3-d]pirimidina-2-carboxamida; ácido 4-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tiemo[2,3-d]pirimidina-2-carboxílico; 2-(4-(4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)tiemo[2,3-d]pirimidin-2-il)acetamida; 4-(2-amino-6-(4-fluorofenil)tiemo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida; 4-(6-(4-fluorofenil)-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida; 6-(4-fluorofenil)-4-(4-(m-tolilcarbamoil)piperazin-1-il)tiemo[2,3-d]pirimidina-2-carboxilato de etilo; 6-(4-fluorofenil)-4-(4-(m-tolilcarbamoil)piperazin-1-il)tiemo[2,3-d]pirimidina-2-carboxamida; 4-etoxi-6-(4-fluorofenil)tiemo[2,3-d]pirimidin-2-amina; 6-(4-fluorofenil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-amina; N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-fluorofenil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina; 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-6-(4-fluorofenil)tiemo[2,3-d]pirimidina-2-carboxilato de etilo; 1-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona; 1-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropan-1-ona; 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-(3,4-dimetoxifenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-(4-bromofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-p-tolil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-propil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-ciclopropil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-terc-butil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-metil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-fenoxietanona; 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)(3-metoxifenil)metanona; 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1

il)piperazin-1-il)-2-(tiofen-2-il)etanona; (4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)(4-clorofenil)metanona;
 6-(4-(bencilsulfonil)piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-2-amina; (4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-
 il)piperazin-1-il)(naftalen-1-il)metanona; 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)etanona; 8-(4-
 fluorofenil)-6-(4-(tiazol-2-il)piperazin-1-il)-9H-purin-2-amina; 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-
 5 il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona; 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-1-morfolinoetanona; 2-(4-(2-
 amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-(piridin-3-il)acetamida; 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-
 6-il)piperazin-1-il)-N-metil-N-fenilacetamida; 6-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-2-amina; 8-(4-
 fluorofenil)-6-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-9H-purin-2-amina; 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-
 1-il)-N-(piridin-2-il)acetamida; 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida; 6-(4-
 10 (4-fluorobencil)piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-2-amina; 8-(4-fluorofenil)-6-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)-9H-
 purin-2-amina; 6-(1,4-diazepan-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-2-amina; 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)-
 1,4-diazepan-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)-N-m-tolil-1,4-diazepano-1-
 carboxamida; 1-(4-(2-amino-8-tioxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-
 8-(metiltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-(propiltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-
 15 il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-(benciltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-
 amino-8-(feniltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-9-metil-8-(metiltio)-9H-purin-
 6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-(ciclopentiltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-
 clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9-metil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-
 (2-amino-9-bencil-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 2-amino-6-(piperazin-1-il)-8-
 20 (4-fluorofenil)-9H-purina; 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-3-fenilpropan-1-ona; 4-(5-amino-
 2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(piridin-3-
 il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-fenilpiperazina-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-
 ciclohexilpiperazina-1-carboxamida; 5-amino-7-[4-(N-4-fluorofenilcarboxamida)piperazin-1-il]-2-(piridina-3-il)tiazolo[5,
 4-d]pirimidina; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-hexilpiperazina-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-
 25 (piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-
 d]pirimidin-7-il)-N-metil-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida; o 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-
 il)piperazina-1-carboxilato de p-tolilo.

Figura 1

