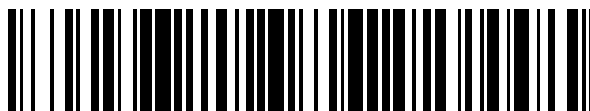


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 355**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.10.2014 PCT/EP2014/071522**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.04.2015 WO15052226**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2014 E 14781878 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 3055315**

54 Título: **Tiazolopirimidinonas como moduladores de la actividad del receptor de NMDA**

30 Prioridad:

11.10.2013 WO PCT/CN2013/085031

05.09.2014 WO PCT/CN2014/085959

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.11.2018

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

YU, JIANG;
WU, GUOSHENG;
YUEN, PO-WAI;
VILLEMURE, ELISIA;
SCHWARZ, JACOB;
LY, CUONG;
SELLERS, BENJAMIN y
VOLGRAF, MATTHEW

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 690 355 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

Tiazolopirimidinonas como moduladores de la actividad del receptor de NMDA

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a determinados compuestos de tiazolopirimidinona, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y a compuestos para su uso en el tratamiento de determinadas afecciones neurológicas y psiquiátricas y otras enfermedades y afecciones médicas.

10

Antecedentes de la invención

Los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) desempeñan un papel importante en diversas funciones del sistema nervioso central, tales como la transmisión sináptica y la plasticidad sináptica, y en funciones subyacentes, tales como la regulación de la potenciación a largo plazo, la depresión crónica, y experimentan un refinamiento sináptico dependiente. Costa *et al.*, "A Novel Family of Negative and Positive Allosteric Modulators of NMDA Receptors," J. Pharmacol. Exp. Ther. 2010, 335, 614-621, en 614. La transmisión nerviosa excitadora en estos receptores se regula mediante el neurotransmisor, L-glutamato, y el agonista, NMDA. Pub. int. de PCT n.º WO2007/006175, paras. 2-3. Los receptores de NMDA son canales iónicos controlados por ligando que comprenden siete subunidades: GluN1, GluN2A-D y GluN3A-B. Costa en 615. Las subunidades NR2A y NR2B se han implicado en la unión de glutamato al receptor, mientras que la subunidad NR1 puede desempeñar un papel en la unión del coagonista del receptor, glicina. Se han caracterizado las estructuras tridimensionales de las cavidades de unión a glutamato y glicina de los receptores de NMDA, lo que permite el diseño de más moduladores específicos de subtipo.

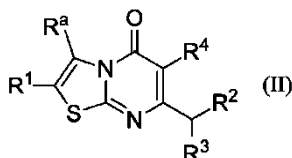
La modulación de estos receptores provoca cambios en el aprendizaje y en la memoria, y los moduladores de la actividad del receptor de NMDA se consideran tratamientos potenciales para afecciones neurológicas y psiquiátricas, que incluyen dolor, dolor neuropático, dolor inflamatorio, neuropatía periférica, apoplejía, epilepsia, neurodegeneración, esquizofrenia, toxicomanías, trastornos del estado de ánimo, trastorno por estrés postraumático, crisis epilépticas, convulsiones, deterioro de la memoria asociado a la edad y depresión. Costa en 614. La modulación de la actividad del receptor de NMDA está ligada a un papel neuroprotector, con aplicaciones en los tratamientos para apoplejía, traumatismo craneoencefálico, isquemia y enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Costa en 614-615. Se puede encontrar información básica adicional en Guao Chuangxing *et al.*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2013, 23, 3358-3363 y en el documento US 2007/155779 A1.

Existe una necesidad particular de obtener moduladores del receptor de NMDA que demuestren selectividad por un subtipo entre los miembros de la familia de los receptores de NMDA. Los agentes selectivos permitirán una actividad terapéutica óptima con un potencial reducido de efectos secundarios adversos. Costa en 615.

Sigue existiendo la necesidad de obtener moduladores del receptor de NMDA potentes con propiedades farmacéuticas deseables. Se ha descubierto que determinados derivados de tiazolopirimidinona en el contexto de la presente invención tienen actividad moduladora del receptor de NMDA.

45 **Sumario de la invención**

En un aspecto, la invención se dirige a un compuesto de fórmula II:



50

en la que

R^a es alquilo C₁₋₆ o alqueniilo C₂₋₆, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^b; alquiniilo C₂₋₆; halo; -C(O)R^c; -NR^dR^e; -C(O)NR^dR^e; -C(S)NR^dR^e; -C(=N-OH)-alquilo C₁₋₄; -Oalquilo C₁₋₄; -Ohaloalquilo C₁₋₄; -Salquilo C₁₋₄; -SO₂alquilo C₁₋₄; ciano; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^f; o un fenilo, heteroarilo monocíclico, o anillo de heterocicloalquilo, cada anillo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^g;

55

en el que cada sustituyente R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, -alcoxi C₁₋₄, -NR^dR^e, -C(O)NR^dR^e, -Salquilo C₁₋₄, -SO₂alquilo C₁₋₄, ciano, halo, cicloalquilo C₃₋₆ y heteroarilo monocíclico;

60

R^c es alquilo C_{1-4} , -haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo monocíclico unido por carbono;

R^d es H o alquilo C_{1-4} ;

5 R^e es H; alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con -CN, -CF₃, -OH o un heterocicloalquilo monocíclico; cicloalquilo C_{3-6} ; -OH; u -Oalcoxi C_{1-4} ;

o R^d y R^e , tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están enlazados, forman un heterocicloalquilo, sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} u -OH;

10 cada sustituyente R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con -OH, ciano o alcoxi C_{1-4} ; -OH; halo; haloalquilo C_{1-4} ; -CONH₂; y ciano; y cada sustituyente R^g se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , -CF₃, halo, -NH₂,

15 -OCH₃, ciano y -OH;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , halo, -Oalquilo C_{1-4} , -Ohaloalquilo C_{1-4} , ciano y -C(O)alquilo C_{1-4} ; o R^a y R^1 , tomados conjuntamente con los carbonos a los que están enlazados, forman un anillo de 5 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un O o NH, y sustituido

20 opcionalmente con uno o más sustituyentes R^h ;

en el que cada sustituyente R^h es independientemente -C(O)NRⁱR^j, ciano, o es alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con -OH, -OCH₃, ciano, o -C(O)NRⁱR^j; o dos grupos R^h , enlazados al mismo carbono y tomados conjuntamente con el carbono al que están enlazados, forman un carbonilo o un cicloalquilo C_{3-6} ;

25 en el que R^i y R^j son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-4} ;

R^2 es -R^m, -OR^m o -NR^mRⁿ;

30 en el que R^m es fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^s ;

35 en el que cada sustituyente R^s se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} (sustituido opcionalmente con halo), alquino C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquil C_{1-4} -OH, haloalcoxi C_{1-4} , halo, ciano, cicloalquilo C_{3-6} (sustituido opcionalmente con -OH o halo), heteroarilo monocíclico, -NH₂, -NO₂, -NHSO₂alquilo C_{1-4} y -SO₂alquilo C_{1-4} ;

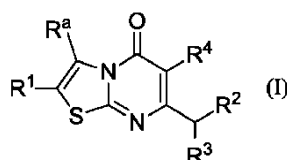
40 R^n es H, haloalquilo C_{1-4} , o alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con -OH o alcoxi C_{1-4} ; o R^m y R^n , tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo de pirrolidina o piperidina, sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} y fusionado opcionalmente a fenilo, en el que dicho fenilo está sustituido opcionalmente con halo;

45 R^3 es H o metilo; y

R^4 es H o fluoro;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En un aspecto, la invención se dirige a un compuesto de fórmula I:



en la que

55 R^a es alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^b ; alqueno C_{2-6} ; alquino C_{2-6} ; halo; -C(O)R^c; -NR^dR^e; -C(O)NR^dR^e; -C(S)NR^dR^e; -C(=N-OH)-alquilo C_{1-4} ; -SO₂alquilo C_{1-4} ; ciano; cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^f ; o un fenilo, heteroarilo monocíclico, o anillo de heterocicloalquilo, cada anillo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^g ;

60

en el que cada sustituyente R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, -alcoxi C_{1-4} , - NR^dR^e , - $C(O)NR^dR^e$, -Salquilo C_{1-4} , - SO_2 alquilo C_{1-4} , ciano, halo y heteroarilo monocíclico;

R^c es alquilo C_{1-4} , -haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo monocíclico unido por carbono;

R^d es H o alquilo C_{1-4} ;

R^e es H; alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con -CN, - CF_3 , -OH o un heterocicloalquilo monocíclico; cicloalquilo C_{3-6} ; -OH; u -Oalcoxi C_{1-4} ;

o R^d y R^e , tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están enlazados, forman un heterocicloalquilo, sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} u -OH;

cada sustituyente R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en: C_{1-4} alquilo sustituido opcionalmente con -OH, ciano, o C_{1-4} alcoxi; C_{1-4} haloalquilo; - $CONH_2$; y ciano; y

cada sustituyente R^g se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , - CF_3 , halo, - NH_2 ,

- OCH_3 , ciano y -OH;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ; o R^a y R^1 , tomados conjuntamente con los carbonos a los que están enlazados, forman un anillo de 5 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un O o NH, y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^h ;

en el que cada sustituyente R^h es independientemente - $C(O)NR^iR^j$, ciano, o es alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con -OH, - OCH_3 , ciano, o - $C(O)NR^iR^j$; o dos grupos R^h , enlazados al mismo carbono y tomados conjuntamente con el carbono al que están enlazados, forman un carbonilo o un cicloalquilo C_{3-6} ;

en el que R^i y R^j son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-4} ;

R^2 es - R^m , - OR^m o - NR^mR^n ;

en el que R^m es fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^s ;

en el que cada sustituyente R^s se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , aquil C_{1-4} -OH, haloalcoxi C_{1-4} , halo, ciano, cicloalquilo C_{3-6} , - $NHSO_2$ alquilo C_{1-4} y - SO_2 alquilo C_{1-4} ;

R^n es H, haloalquilo C_{1-4} , o alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con -OH o alcoxi C_{1-4} ; o R^m y R^n , tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo de pirrolidina o piperidina, sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} y fusionado opcionalmente a fenilo, en el que dicho fenilo está sustituido opcionalmente con halo;

R^3 es H o metilo; y

R^4 es H o fluoro;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas, comprendiendo cada una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula I o II o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o II. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden comprender además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento se describe un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad o afección médica mediada por la actividad del receptor de NMDA, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula I o II o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o II, o que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula I o II o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o II.

También se describe el uso de un compuesto de fórmula I o II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de una enfermedad o afección médica mediada por la actividad del receptor de NMDA.

En el presente documento se describe el uso de un compuesto de fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de una enfermedad o afección médica mediada por la actividad del receptor de NMDA.

Los compuestos de fórmula I o II, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles como moduladores del receptor de NMDA. Por tanto, se describe un procedimiento para modular la actividad del receptor de NMDA, incluyendo cuando el receptor de NMDA está en un sujeto, que comprende exponer el receptor de NMDA a una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o II.

En aún otro aspecto, se describen procedimientos de preparación de compuestos de fórmula I o II, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En determinados modos de realización de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención, el compuesto de fórmula I o II es un compuesto seleccionado de las especies descritas o ejemplificadas en la descripción detallada a continuación o es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Serán evidentes modos de realización, características y ventajas adicionales de la invención a partir de la siguiente descripción detallada y a través de la práctica de la invención.

Descripción detallada y modos de realización preferentes

La mayoría de las denominaciones químicas en el presente documento se generaron usando la nomenclatura de la IUPAC. Algunas denominaciones químicas se generaron usando diferentes nomenclaturas o denominaciones alternativas o comerciales conocidas en la técnica. En caso de que haya conflicto entre denominaciones y estructuras, las estructuras prevalecen.

Definiciones generales

Como se usa anteriormente y a lo largo de toda esta divulgación, se debe entender que los siguientes términos, a menos que se indique de otro modo, tienen los siguientes significados. Si se omite una definición, predomina la definición convencional conocida por un experto en la técnica. Si una definición proporcionada en el presente documento entra en conflicto o es diferente de una definición proporcionada en cualquier publicación citada, predomina la definición proporcionada en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, se usan los términos "que incluye", "que contiene" y "que comprende" en su sentido abierto, no limitante.

Como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen referentes al plural a menos que el contexto lo indique claramente de otro modo.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en el presente documento no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que, independientemente de si se usa explícitamente o no el término "aproximadamente", cada cantidad dada en el presente documento pretende hacer referencia al valor dado real y también pretende hacer referencia a la aproximación a dicho valor dado que se deduciría razonablemente basándose en los conocimientos habituales en la técnica, incluyendo los equivalentes y aproximaciones debidos a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado. Siempre que se dé un rendimiento como un porcentaje, dicho rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la cual se da el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que se podría obtener en las condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones que se dan como porcentajes se refieren a proporciones en masa, a menos que se indique de manera diferente.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado entendido habitualmente por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Aunque cualquier procedimiento y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento se puede usar en la práctica o pruebas de la presente invención, ahora se describen los procedimientos y materiales preferentes.

Salvo que se advierta de otro modo, los procedimientos y técnicas de la presente invención se realizan, en general, de acuerdo con procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se citan y analizan a lo largo de la presente memoria descriptiva. Véase, por ejemplo, Loudon, Organic Chemistry, 4.^a edición, Nueva York: Oxford University Press, 2002, pp. 360-361, 1084-1085; Smith y March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5.^a edición, Wiley-Interscience, 2001.

Definiciones químicas

Como se usa en el presente documento, "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene desde 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativas incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-metilo-1-propilo, 2-metilo-2-propilo, 2-metilo-1-butilo, 3-metilo-1-butilo, 2-metilo-3-butilo, 2,2-dimetilo-1-propilo, 2-metilo-1-pentilo, 3-metilo-1-pentilo, 4-metilo-1-pentilo, 2-metilo-2-pentilo, 3-metilo-2-pentilo, 4-metilo-2-pentilo, 2,2-dimetilo-1-butilo, 3,3-dimetilo-1-butilo, 2-etilo-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, y similares, y grupos alquilo más largos, tales como heptilo, octilo, y similares. Como se usa en el presente documento, "alquilo inferior" significa un alquilo que tiene desde 1 a 6 átomos de carbono.

El término "alquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificados que tienen desde 2 a 6 átomos de carbono y preferentemente desde 2 a 4 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferentemente desde 1 a 2 sitios de insaturación con doble enlace. Este término incluye, a modo de ejemplo, bi-vinilo, alilo y but-3-en-1-ilo. En este término se incluyen los isómeros cis y trans o mezclas de estos isómeros.

El término "alquinilo" se refiere a grupos hidrocarburo monovalentes lineales o ramificados que tienen desde 2 a 6 átomos de carbono y preferentemente desde 2 a 3 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferentemente desde 1 a 2 sitios de insaturación con triple enlace. Los ejemplos de dichos grupos alquinilo incluyen acetilenilo ($-C\equiv CH$) y propargilo ($-CH_2C\equiv CH$).

El término "alcoxi" como se usa en el presente documento incluye $-O$ -(alquilo), en la que alquilo se define anteriormente.

"Ariilo" significa un grupo aromático mono, bi o tricíclico, en el que todos los anillos del grupo son aromáticos y todos los átomos de anillo son átomos de carbono. Para los sistemas bi o tricíclicos, los anillos aromáticos individuales se fusionan entre sí. Los ejemplos de grupos ariilo son ariilos de 6 y 10 miembros. Los ejemplos adicionales de grupos ariilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftaleno y antraceno.

El término "ciano" como se usa en el presente documento significa un sustituyente que tiene un átomo de carbono unido a un átomo de nitrógeno mediante un triple enlace.

El término "deuterio" como se usa en el presente documento significa un isótopo estable del hidrógeno que tiene un protón y un neutrón.

El término "halo" representa cloro, fluoro, bromo o yodo. En algunos modos de realización, halo es cloro, fluoro o bromo. El término halógeno, como se usa en el presente documento, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

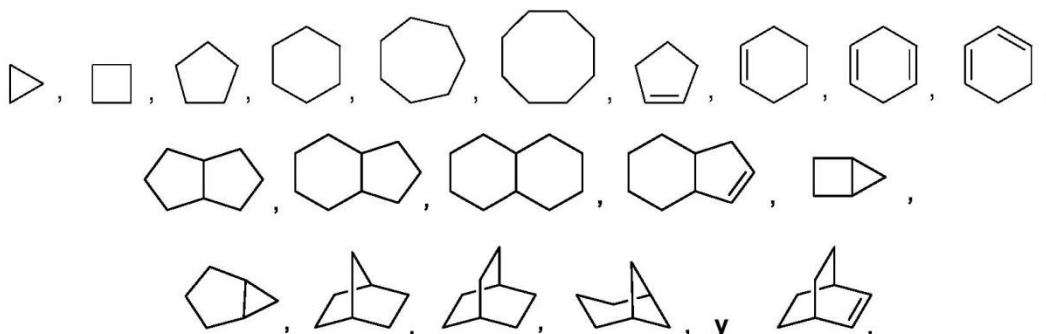
El término "haloalquilo" representa un grupo alquilo sustituido con uno, dos, tres o más átomos de halógeno. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, trifluoroetilo y trifluoropropilo.

El término "hidroxi" significa un grupo $-OH$.

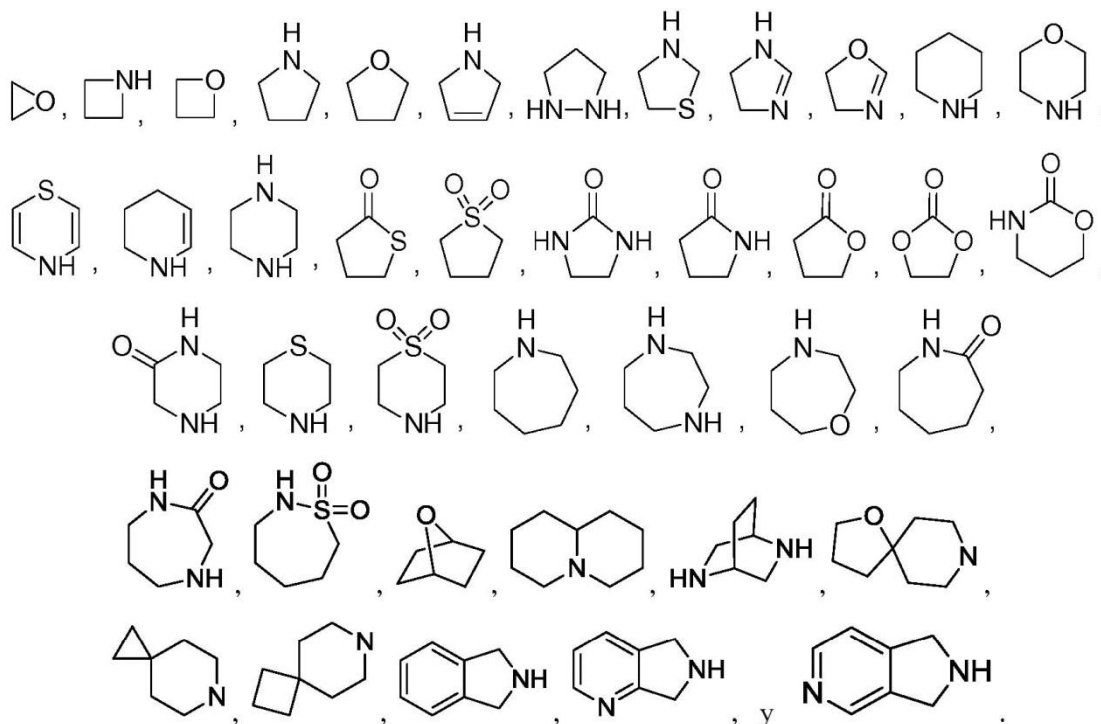
El término "oxo" significa un grupo $=O$ y puede estar enlazado a un átomo de carbono o a un átomo de azufre.

El término "N-óxido" se refiere a la forma oxidada de un átomo de nitrógeno.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo espiropolicíclico, policíclico con puente, policíclico fusionado, monocíclico, saturado o parcialmente saturado que tiene desde 3 a 15 átomos de anillo de carbono. Una categoría no limitante de grupos cicloalquilo son los carbociclos monocíclicos saturados o parcialmente saturados que tienen desde 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, los siguientes restos:



"Heterocicloalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a una estructura de anillo espiropolicíclico, con puente, fusionado o monocíclico que está saturado o parcialmente saturado y tiene desde tres a 12 átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y hasta tres heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. La estructura de anillo puede contener opcionalmente hasta dos grupos oxo en miembros de anillo de carbono o azufre o un N-óxido. Las entidades de heterocicloalquilo ilustrativas incluyen, pero no se limitan a:



Los grupos heterocicloalquilo pueden estar unidos por carbono, lo que significa que están enlazados al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono, o unidos por nitrógeno, lo que significa que están enlazados al resto de la molécula por medio de un átomo de nitrógeno.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático, policíclico, fusionado o monocíclico que tiene desde tres a 15 átomos de anillo que se seleccionan de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Los grupos heteroarilo adecuados no incluyen sistemas de anillo que se deban cargar para ser aromáticos, tales como pirilio. Los anillos de heteroarilo de 5 miembros (como un heteroarilo monocíclico o como parte de un heteroarilo policíclico) adecuados tienen un átomo de anillo de oxígeno, azufre o nitrógeno o un nitrógeno más un oxígeno o azufre o 2, 3 o 4 átomos de anillo de nitrógeno. Los anillos de heteroarilo de 6 miembros (como un heteroarilo monocíclico o como parte de un heteroarilo policíclico) adecuados tienen 1, 2 o 3 átomos de anillo de nitrógeno. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo.

Los expertos en la técnica reconocerán que las especies de grupos heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo enumeradas o ilustradas anteriormente no son exhaustivas y que también se pueden seleccionar especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos.

Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado tiene uno o más sustituyentes adecuados. Como se usa en el presente documento, el término "no sustituido" significa el grupo especificado no tiene ningún sustituyente. Como se usa en el presente documento, el término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado está sustituido o no sustituido con el número especificado de sustituyentes. Cuando se usa el término "sustituido" para describir un sistema estructural, la sustitución se pretende producir en cualquier posición permitida por la valencia en el sistema.

Como se usa en el presente documento, la expresión "uno o más sustituyentes" indica una a un número máximo posible de sustitución/sustituciones que se puede(n) producir en cualquier posición permitida por la valencia en el sistema. En un determinado modo de realización, uno o más sustituyentes significa 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes. En otro modo de realización, uno o más sustituyentes significa 1, 2 o 3 sustituyentes.

Se supone que cualquier átomo que se represente en el presente documento con una valencia no satisfecha tiene el número suficiente de átomos de hidrógeno para satisfacer la valencia del átomo.

- 5 Cuando aparece cualquier variable (*por ejemplo*, alquilo o R^a) en más de un lugar en cualquier fórmula o descripción proporcionada en el presente documento, la definición de esa variable en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición.

- 10 Los intervalos numéricos, como se usa en el presente documento, pretenden incluir números enteros secuenciales. Por ejemplo, un intervalo expresado como "desde 0 a 4" o "0-4" incluye 0, 1, 2, 3 y 4.

- 15 Cuando se muestra un resto multifuncional, el punto de enlace al resto de la fórmula puede ser cualquier punto en el resto multifuncional. En algunos modos de realización, el punto de enlace se indica mediante una línea o guion. Por ejemplo, ariloxi- se refiere a un resto en el que un átomo de oxígeno es el punto de enlace a la molécula central, mientras que el arilo se enlaza al átomo de oxígeno.

- 20 La nomenclatura usada en el presente documento para denominar a los compuestos objeto se ilustra en los ejemplos en el presente documento. Esta nomenclatura se ha derivado, en general, usando el programa informático LexiChem TK (OpenEye, Santa Fe, Nueva México) disponible comercialmente.

- 25 Cualquier fórmula descrita en el presente documento pretende representar compuestos que tienen estructuras representadas mediante la fórmula estructural, así como determinadas variaciones o formas. Por ejemplo, los compuestos de cualquier fórmula dada en el presente documento pueden tener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisómeras. Se considera que todos los estereoisómeros, incluyendo los isómeros ópticos, enantiómeros y diastereómeros, de los compuestos de la fórmula general, y mezclas de los mismos, se encuentran dentro del alcance de la fórmula. Además, pueden existir determinadas estructuras como isómeros geométricos (es decir, los isómeros *cis* y *trans*), como tautómeros o como atropoisómeros. En el presente documento se contemplan todas dichas formas isómeras, y mezclas de las mismas, como parte de la presente invención. Por tanto, cualquier fórmula dada en el presente documento pretende representar un racemato, una o más formas enantiómeras, una o más formas diastereómeras, una o más formas tautómeras o atropoisómeras y mezclas de las mismas.

- 35 Los compuestos descritos en el presente documento incluyen formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I o II. Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una forma de sal de un ácido o base libre de un compuesto de fórmula I o II que no sea tóxica, sea fisiológicamente tolerable, sea compatible con la composición farmacéutica en la que se formula y, de otro modo sea adecuada para su formulación y/o administración a un sujeto. En el presente documento se entiende que la referencia a un compuesto incluye la referencia a una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto a menos que se indique de otro modo.

- 40 Las sales de compuestos incluyen sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto dado contiene tanto un resto básico, tal como, pero sin limitarse a, una piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como, pero sin limitarse a, un ácido carboxílico, un experto en la técnica reconocerá que el compuesto puede existir como un ión dipolar ("sal interna"); dichas sales se incluyen en el término "sal" como se usa en el presente documento. Se pueden preparar sales de los compuestos de la invención, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto con una cantidad de un ácido o base adecuado, tal como una cantidad equivalente, en un medio, tal como uno en el que precipite la sal o en un medio acuoso seguido de liofilización.

- 50 Las sales de adición de ácidos ejemplares incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, isotiocianatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares.

- 55 Los ejemplos de sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como dicitclohexilaminas, t-butilaminas y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares.

- 60 Adicionalmente, los ácidos y bases que, en general, se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles de los compuestos farmacéuticos se analizan, por ejemplo, por P. Stahl *et al.*, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. (2002) Zúrich: Wiley-VCH; S. Berge *et al.*, J. Pharm. Sci. (1977) 66(1) 1-19.

- 65 Adicionalmente, cualquier compuesto descrito en el presente documento también pretende referirse a cualquier forma no solvatada, o un hidrato o solvato de dicho compuesto y mezclas de los mismos, incluso si dichas formas no

se enumeran explícitamente. "Solvato" significa una asociación física de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de unión iónica y covalente, incluyendo enlaces de hidrógeno. En determinados casos, es posible aislar el solvato, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina de un sólido cristalino. "Solvato" engloba tanto solvatos

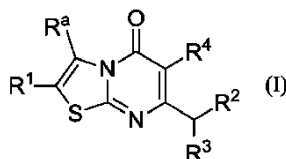
aislables como en fase de solución. Los solvatos adecuados incluyen los formados con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. En algunos modos de realización, el disolvente es agua y los solvatos son hidratos. Un compuesto de fórmula I o II, incluyendo cualquier forma de hidrato o solvato, puede estar en forma de un polimorfo cristalino, un sólido amorfo o una forma no sólida.

Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, salvo que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{125}I , respectivamente. Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (por ejemplo, con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o formación de imágenes [tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT)] incluyendo ensayos de distribución en tejido de sustrato o fármaco, o en tratamiento radioactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ^{18}F o ^{11}C puede ser particularmente adecuado para estudios de PET o SPECT. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir, ^2H) puede dar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* incrementada o requisitos de dosificación reducida. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención y profármacos de los mismos se pueden preparar, en general, llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible con un reactivo no marcado isotópicamente. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir, ^2H) puede dar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* incrementada o requisitos de dosificación reducida. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención y profármacos de los mismos se pueden preparar, en general, llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible con un reactivo no marcado isotópicamente.

El uso de los términos "sal", "solvato," "polimorfo", "profármaco" y similares, con respecto a los compuestos descritos en el presente documento se pretende aplicar igualmente a las formas de sal, solvato, polimorfo y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, atropisómeros y racematos de los compuestos de la invención.

En el presente documento también se contemplan procedimientos de síntesis de los compuestos de fórmula I o II.

Compuestos de la invención



En algunos modos de realización de (a) fórmula I o (b) fórmula II, R^a es alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^b . En algunos modos de realización, R^a es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo o isopentilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^b . En algunos modos de realización, R^a es alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R^b .

En algunos modos de realización, cada R^b es independientemente -OH, metoxi, etoxi, $-\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, tiometilo, tioetilo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, ciano, fluoro, cloro, bromo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo o tiazolilo. En otros modos de realización, cada R^b es independientemente -OH, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{CF}_3$, metoxi, etoxi, fluoro, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, metanosulfonilo, tiometilo, ciano, pirazolilo, 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-ilo, azetidino, 3-hidroxiacetidinilo, pirrolidinilo o hidroxietilamino.

En otros modos de realización, R^a es alqueno C_{1-6} o alquino C_{1-6} . En algunos modos de realización, R^a es etenilo, isopropenilo o propinilo.

En algunos modos de realización, R^a es halo. En algunos modos de realización, R^a es bromo, cloro, fluoro o yodo.

En otros modos de realización, R^a es $-C(O)R^c$; $-NR^dR^e$; $-C(O)NR^dR^e$; $-C(S)NR^dR^e$; $-C(=N-OH)$ -alquilo C_{1-4} ; o $-SO_2$ alquilo C_{1-4} . En otros modos de realización, R^a es $-C(O)NR^dR^e$.

En algunos modos de realización, R^c es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, oxetanilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo. En otros modos de realización, R^c es etilo, ciclopropilo, metilo, oxetanilo o trifluorometilo.

En algunos modos de realización, R^d es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o *terc*-butilo. En algunos modos de realización, R^e es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, cianometilo, trifluoroetilo, hidroxietilo, 2-hidroxi-1-metiletilo, hidroxipropilo, ciclopropilo, hidroximetoxi u oxetanilmetilo. En otros modos de realización, R^d y R^e , tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están enlazados, forman azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-ilo, cada uno sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} u $-OH$.

En otros modos de realización, R^a es ciano.

En otros modos de realización, R^a es cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^f . En algunos modos de realización, R^a es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^f . En otros modos de realización, R^a es ciclopropilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^f .

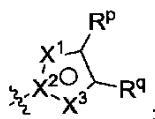
En algunos modos de realización, cada R^f es independientemente: metilo, etilo, propilo o isopropilo, cada uno sustituido opcionalmente con $-OH$, ciano, metoxi o etoxi; fluoroalquilo C_{1-4} ; $-CONH_2$; o ciano. En otros modos de realización, cada R^f es independientemente hidroximetilo, metilo, ciano, trifluorometilo, cianometilo, metoximetilo, fluorometilo, hidroximetilo, 1-hidroxi-1-metil-etilo o $-CONH_2$.

En algunos modos de realización, R^a es un fenilo, heteroarilo monocíclico o anillo de heterocicloalquilo, cada anillo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^g . En otros modos de realización, R^a es un fenilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^g . En algunos modos de realización, R^a está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R^g . En algunos modos de realización, cada R^g es independientemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, $-CF_3$, fluoro, cloro, $-NH_2$, $-OCH_3$, ciano u $-OH$. En otros modos de realización, cada R^g es independientemente fluoro, metilo, $-NH_2$, $-CF_3$, cloro, metoxi o ciano.

En algunos modos de realización, R^a y R^1 , tomados conjuntamente con los carbonos a los que están enlazados, forman un anillo de 5 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un O o NH, y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^h . En otros modos de realización, R^a y R^1 , tomados conjuntamente con los carbonos a los que están enlazados, forman ciclopentenilo, ciclohexenilo, dihidrofuranilo, dihidropiranilo, dihidropirrolilo o tetrahidropiridina, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^h . En algunos modos de realización, cada R^h es independientemente: metilo, etilo o propilo, cada uno sustituido opcionalmente con hidroximetilo, hidroxietilo, hidroximetoxi, metilo, ciano, metoximetilo, $-C(O)NH_2$ o $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$. De forma alternativa, dos grupos R^h enlazados al mismo carbono se toman conjuntamente con el carbono al que están enlazados para formar ciclopentilo o un carbonilo.

En algunos modos de realización, R^1 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, fluorometilo, fluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, trifluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En otros modos de realización, R^1 es H, metilo, isopropilo, trifluorometilo o ciclopropilo.

En algunos modos de realización, R^2 es R^m . En otros modos de realización, R^2 es $-OR^m$. En otros modos de realización, R^2 es $-NR^mR^n$. En otros modos de realización, R^m es fenilo, naftilo, piridilo, indazolilo o isoquinolinilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^s . En otros modos de realización, R^m es pirazolilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^s . En otros modos de realización, R^m es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^s . En otros modos de realización, R^m está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R^s . En algunos modos de realización, cada R^s es independientemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, trifluoroetilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, trifluorometoxi, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-NHSO_2$ alquilo C_{1-2} o $-SO_2$ alquilo C_{1-2} . En otros modos de realización, cada R^s es independientemente fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, metilo, metoxi, ciclopropilo, $-NHSO_2CH_3$, fluoroetilo, etilo, propilo, difluorometilo, hidroximetilo, fluorometilo o metanosulfonilo.



En otros modos de realización, R^2 es R^m y R^m es

en la que al menos uno de X^1 , X^2 y X^3 es N y los otros dos son independientemente N, NR^f , O, S o $C-R^f$;

- 5 R^p y R^f son cada uno independientemente H; haloalquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con -OH; halo; ciano; o cicloalquilo C_{3-6} ; y

R^q es H o fluoro;

- 10 o R^q y R^f , tomados conjuntamente con los carbonos a los que están enlazados, forman fenilo, sustituido opcionalmente con halo.

En algunos modos de realización, X^1 y X^2 son cada uno N y X^3 es $C-R^f$. En otros modos de realización, X^2 es N y X^1 y X^3 son cada uno independientemente $C-R^f$. En otros modos de realización, X^1 , X^2 y X^3 son cada uno N.

- 15 En algunos modos de realización, R^p y R^f son cada uno independientemente H, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, trifluoroetilo, metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, cloro, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. En otros modos de realización, R^p es trifluorometilo, cloro, metilo, hidroxietilo, ciclopropilo, ciano, difluorometilo o etilo. En otros modos de realización, R^f es etilo, trifluorometilo, metilo, cloro, H, hidroxietilo, ciclopropilo o ciano.

En algunos modos de realización, R^q es H o fluoro. En otros modos de realización, R^q y R^f , tomados conjuntamente con los carbonos a los que están enlazados, forman fenilo, sustituido opcionalmente con fluoro.

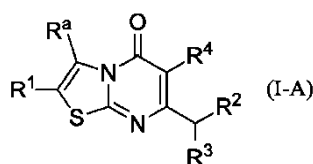
- 25 En algunos modos de realización, R^n es H, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo o trifluoroetilo, o es metilo o etilo sustituido opcionalmente con -OH, metoxi o etoxi. En otros modos de realización, R^n es H, metilo, etilo, fluoroetilo, difluoroetilo o trifluoroetilo.

- 30 En algunos modos de realización, R^m y R^n , tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están enlazados, forman dihidroindol, sustituido opcionalmente con metilo o fluoro.

En algunos modos de realización, R^3 es H. En otros modos de realización, R^3 es metilo.

En algunos modos de realización, R^4 es H. En otros modos de realización, R^4 es fluoro.

- 35 En algunos modos de realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-A):



- 40 en la que

R^a es $-C(O)NR^dR^e$;

en el que R^d es H o alquilo C_{1-4} ;

- 45 R^e es H; alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con -CN, $-CF_3$, -OH o un heterocicloalquilo monocíclico; cicloalquilo C_{3-6} ; -OH; u -Oalcoxi C_{1-4} ;

- 50 o R^d y R^e , tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están enlazados, forman un heterocicloalquilo, sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} u -OH;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^2 es $-R^m$, $-OR^m$ o $-NR^mR^n$;

- 55 en el que R^m es fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^3 ;

en el que cada sustituyente R^s se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , aquil C_{1-4} -OH, haloalcoxi C_{1-4} , halo, ciano, cicloalquilo C_{3-6} , -NHSO₂alquilo C_{1-4} y -SO₂alquilo C_{1-4} ;

5 R^n es H, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con -OH o alcoxi C_{1-4} ;

o R^m y R^n , tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo de pirrolidina o piperidina, sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} y fusionado opcionalmente a fenilo, en el que dicho fenilo está sustituido opcionalmente con halo;

10 R^3 es H o metilo; y

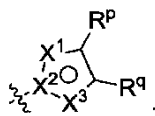
R^4 es H o fluoro;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunos modos de realización de los compuestos de fórmula (I-A), R^d es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o *tert*-butilo. En algunos modos de realización, R^e es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo, cianometilo, trifluoroetilo, hidroxietilo, 2-hidroxi-1-metiletilo, hidroxipropilo, ciclopropilo, hidroximetilo, metoxi u oxetanilmetilo. En otros modos de realización, R^d y R^e , tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están enlazados, forman azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o 6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptan-1-ilo, cada uno sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} u -OH.

25 En algunos modos de realización, R^1 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, pentilo, fluorometilo, fluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, trifluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En otros modos de realización, R^1 es H, metilo, isopropilo, trifluorometilo o ciclopropilo.

En algunos modos de realización, R^2 es R^m . En otros modos de realización, R^2 es -OR^m. En otros modos de realización, R^2 es -NR^mRⁿ. En otros modos de realización, R^m es fenilo, naftilo, piridilo, indazolilo o isoquinolinilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^s . En otros modos de realización, R^m es pirazolilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^s . En otros modos de realización, R^m es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R^s . En otros modos de realización, cada R^s es independientemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, trifluoroetilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, trifluorometoxi, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -NHSO₂alquilo C_{1-2} o -SO₂alquilo C_{1-2} . En otros modos de realización, cada R^s es independientemente fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, metilo, metoxi, ciclopropilo, -NHSO₂CH₃, fluoroetilo, etilo, propilo, difluorometilo, hidroximetilo, fluorometilo o metanosulfonilo.



40 En otros modos de realización, R^2 es R^m y R^m es

en la que al menos uno de X^1 , X^2 y X^3 es N y los otros dos son independientemente N, NR^r, O, S o C-R^r;

45 R^p y R^r son cada uno independientemente H; haloalquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con -OH; halo; ciano; o cicloalquilo C_{3-6} ; y

R^q es H o fluoro;

50 o R^q y R^r , tomados conjuntamente con los carbonos a los que están enlazados, forman fenilo, sustituido opcionalmente con halo.

En algunos modos de realización, X^1 y X^2 son cada uno N y X^3 es C-R^r. En otros modos de realización, X^2 es N y X^1 y X^3 son cada uno independientemente C-R^r. En otros modos de realización, X^1 , X^2 y X^3 son cada uno N.

55 En algunos modos de realización, R^p y R^r son cada uno independientemente H, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, trifluoroetilo, metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, cloro, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. En otros modos de realización, R^p es trifluorometilo, cloro, metilo, hidroxietilo, ciclopropilo, ciano, difluorometilo o etilo. En otros modos de realización, R^r es etilo, trifluorometilo, metilo, cloro, H, hidroxietilo, ciclopropilo o ciano.

60 En algunos modos de realización, R^q es H o fluoro. En otros modos de realización, R^q y R^r , tomados conjuntamente con los carbonos a los que están enlazados, forman fenilo, sustituido opcionalmente con fluoro.

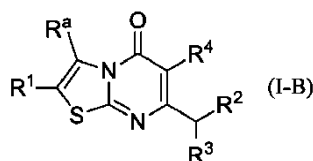
En algunos modos de realización, R^n es H, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo o trifluoroetilo, o es metilo o etilo sustituido opcionalmente con -OH, metoxi o etoxi. En otros modos de realización, R^n es H, metilo, etilo, fluoroetilo, difluoroetilo o trifluoroetilo.

En algunos modos de realización, R^m y R^n , tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están enlazados, forman dihidroindol, sustituido opcionalmente con metilo o fluoro.

En algunos modos de realización, R^3 es H. En otros modos de realización, R^3 es metilo.

En algunos modos de realización, R^4 es H. En otros modos de realización, R^4 es fluoro.

En algunos modos de realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-B):



en la que

R^a es ciclopropilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^f ;

cada sustituyente R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en: C_{1-4} alquilo sustituido opcionalmente con -OH, ciano, o C_{1-4} alcoxi; C_{1-4} haloalquilo; -CONH₂; y ciano; y

R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^2 es - R^m , -OR^m o -NR^m R^n ;

en el que R^m es fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^s ;

en el que cada sustituyente R^s se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , aqil C_{1-4} -OH, haloalcoxi C_{1-4} , halo, ciano, cicloalquilo C_{3-6} , -NHSO₂alquilo C_{1-4} y -SO₂alquilo C_{1-4} ;

R^n es H, haloalquilo C_{1-4} , o alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con -OH o alcoxi C_{1-4} ; o R^m y R^n , tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo de pirrolidina o piperidina, sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} y fusionado opcionalmente a fenilo, en el que dicho fenilo está sustituido opcionalmente con halo;

R^3 es H o metilo; y

R^4 es H o fluoro;

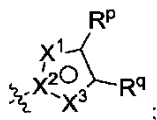
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunos modos de realización de fórmula (I-B), cada R^f es independientemente: metilo, etilo, propilo o isopropilo, cada uno sustituido opcionalmente con -OH, ciano, metoxi o etoxi; fluoroalquilo C_{1-4} ; -CONH₂; o ciano. En otros modos de realización, cada R^f es independientemente hidroximetilo, metilo, ciano, trifluorometilo, cianometilo, metoximetilo, fluorometilo, hidroximetilo, 1-hidroxi-1-metil-etilo o -CONH₂. En algunos modos de realización, R^a es ciclopropilo, sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R^f .

En algunos modos de realización, R^1 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, fluorometilo, fluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, trifluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En otros modos de realización, R^1 es H, metilo, isopropilo, trifluorometilo o ciclopropilo.

En algunos modos de realización, R^2 es R^m . En otros modos de realización, R^2 es -OR^m. En otros modos de realización, R^2 es -NR^m R^n . En otros modos de realización, R^m es fenilo, naftilo, piridilo, indazolilo o isoquinolinilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^s . En otros modos de realización, R^m es pirazolilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^s . En otros modos de realización, R^m es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^s . En otros modos de realización, R^m está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R^s . En algunos modos de realización, cada R^s es independientemente metilo, etilo,

propilo, isopropilo, butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, trifluoroetilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, trifluorometoxi, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -NHSO₂alquilo C₁₋₂ o -SO₂alquilo C₁₋₂. En otros modos de realización, cada R^s es independientemente fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, metilo, metoxi, ciclopropilo, -NHSO₂CH₃, fluoroetilo, etilo, propilo, difluorometilo, hidroximetilo, fluorometilo o metanosulfonilo.



En otros modos de realización, R² es R^m y R^m es

en la que al menos uno de X¹, X² y X³ es N y los otros dos son independientemente N, NR^r, O, S o C-R^r;

R^p y R^r son cada uno independientemente H; haloalquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con -OH; halo; ciano; o cicloalquilo C₃₋₆; y

R^q es H o fluoro;

o R^q y R^r, tomados conjuntamente con los carbonos a los que están enlazados, forman fenilo, sustituido opcionalmente con halo.

En algunos modos de realización, X¹ y X² son cada uno N y X³ es C-R^r. En otros modos de realización, X² es N y X¹ y X³ son cada uno independientemente C-R^r. En otros modos de realización, X¹, X² y X³ son cada uno N.

En algunos modos de realización, R^p y R^r son cada uno independientemente H, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, trifluoroetilo, metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, cloro, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. En otros modos de realización, R^p es trifluorometilo, cloro, metilo, hidroxietilo, ciclopropilo, ciano, difluorometilo o etilo. En otros modos de realización, R^r es etilo, trifluorometilo, metilo, cloro, H, hidroxietilo, ciclopropilo o ciano.

En algunos modos de realización, R^q es H o fluoro. En otros modos de realización, R^q y R^r, tomados conjuntamente con los carbonos a los que están enlazados, forman fenilo, sustituido opcionalmente con fluoro.

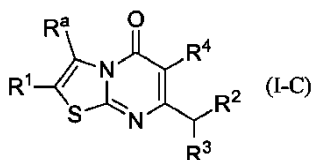
En algunos modos de realización, Rⁿ es H, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo o trifluoroetilo, o es metilo o etilo sustituido opcionalmente con -OH, metoxi o etoxi. En otros modos de realización, Rⁿ es H, metilo, etilo, fluoroetilo, difluoroetilo o trifluoroetilo.

En algunos modos de realización, R^m y Rⁿ, tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están enlazados, forman dihidroindol, sustituido opcionalmente con metilo o fluoro.

En algunos modos de realización, R³ es H. En otros modos de realización, R³ es metilo.

En algunos modos de realización, R⁴ es H. En otros modos de realización, R⁴ es fluoro.

En algunos modos de realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-C):



R^a es un anillo de heteroarilo monocíclico, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^g;

cada sustituyente R^g se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, -CF₃, halo, -NH₂,

-OCH₃, ciano y -OH;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R² es -R^m, -OR^m o -NR^mRⁿ;

en el que R^m es fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^s;

en el que cada sustituyente R^s se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquil C_{1-4} -OH, haloalcoxi C_{1-4} , halo, ciano, cicloalquilo C_{3-6} , -NHSO₂alquilo C_{1-4} y -SO₂alquilo C_{1-4} ;

5 R^n es H, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con -OH o alcoxi C_{1-4} ; o R^m y R^n , tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo de pirrolidina o piperidina, sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} y fusionado opcionalmente a fenilo, en el que dicho fenilo está sustituido opcionalmente con halo;

10 R^3 es H o metilo; y

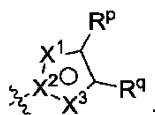
R^4 es H o fluoro;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En algunos modos de realización de fórmula (I-C), R^a es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^g . En algunos modos de realización, R^a está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R^g . En algunos modos de realización, cada R^g es independientemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CF₃, fluoro, cloro, -NH₂, -OCH₃, ciano u -OH. En otros modos de realización, cada R^g es independientemente fluoro, metilo, -NH₂, -CF₃, cloro, metoxi o ciano.

20 En algunos modos de realización, R^1 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, fluorometilo, fluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, trifluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En otros modos de realización, R^1 es H, metilo, isopropilo, trifluorometilo o ciclopropilo.

25 En algunos modos de realización, R^2 es R^m . En otros modos de realización, R^2 es -OR^m. En otros modos de realización, R^2 es -NR^mRⁿ. En otros modos de realización, R^m es fenilo, naftilo, piridilo, indazolilo o isoquinolinilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^s . En otros modos de realización, R^m es pirazolilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^s . En otros modos de realización, R^m es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^s . En otros modos de realización, R^m está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R^s . En algunos modos de realización, cada R^s es independientemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, trifluoroetilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, trifluorometoxi, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -NHSO₂alquilo C_{1-2} o -SO₂alquilo C_{1-2} . En otros modos de realización, cada R^s es independientemente fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, metilo, metoxi, ciclopropilo, -NHSO₂CH₃, fluoroetilo, etilo, propilo, difluorometilo, hidroximetilo, fluorometilo o metanosulfonilo.



40 En otros modos de realización, R^2 es R^m y R^m es

en la que al menos uno de X^1 , X^2 y X^3 es N y los otros dos son independientemente N, NR^r, O, S o C-R^r;

R^p y R^r son cada uno independientemente H; haloalquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con -OH; halo; ciano; o cicloalquilo C_{3-6} ; y

45 R^q es H o fluoro;

o R^q y R^r , tomados conjuntamente con los carbonos a los que están enlazados, forman fenilo, sustituido opcionalmente con halo.

50 En algunos modos de realización, X^1 y X^2 son cada uno N y X^3 es C-R^r. En otros modos de realización, X^2 es N y X^1 y X^3 son cada uno independientemente C-R^r. En otros modos de realización, X^1 , X^2 y X^3 son cada uno N.

55 En algunos modos de realización, R^p y R^r son cada uno independientemente H, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, trifluoroetilo, metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, cloro, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. En otros modos de realización, R^p es trifluorometilo, cloro, metilo, hidroxietilo, ciclopropilo, ciano, difluorometilo o etilo. En otros modos de realización, R^r es etilo, trifluorometilo, metilo, cloro, H, hidroxietilo, ciclopropilo o ciano.

60 En algunos modos de realización, R^q es H o fluoro. En otros modos de realización, R^q y R^r , tomados conjuntamente con los carbonos a los que están enlazados, forman fenilo, sustituido opcionalmente con fluoro.

En algunos modos de realización, R^n es H, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo o trifluoroetilo, o es metilo o etilo sustituido opcionalmente con -OH, metoxi o etoxi. En otros modos de realización, R^n es H, metilo, etilo, fluoroetilo, difluoroetilo o trifluoroetilo.

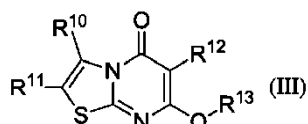
- 5 En algunos modos de realización, R^m y R^n , tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están enlazados, forman dihidroindol, sustituido opcionalmente con metilo o fluoro.

En algunos modos de realización, R^3 es H. En otros modos de realización, R^3 es metilo.

- 10 En algunos modos de realización, R^4 es H. En otros modos de realización, R^4 es fluoro.

En algunos modos de realización, los compuestos descritos en el presente documento son compuestos de fórmula II o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de fórmula II incluyen aquellos en los que se define independientemente cada variable como se describe en el presente documento para la fórmula I, I-A, I-B o I-C, o combinaciones de dichas definiciones. Los modos de realización adicionales de fórmula II incluyen compuestos en los que R^a es -SCH₃, -CH₂-ciclopropilo, difluorociclopropilo, hidroxiciclopropilo, -OCH₂CF₃, -CH=CH-CN o -CH=CH-CONH₂. Los modos de realización adicionales de fórmula II incluyen compuestos en los que R^1 es cloro, metoxi, ciano, etoxi, trifluoroetoxi o acetilo. Los modos de realización adicionales de fórmula II incluyen compuestos en los que R^5 es fluoro-isopropenilo, etinilo, hidroxiciclopropilo, fluorociclopropilo, -NH₂, -NO₂ o tiazolilo.

- 20 También se describen compuestos de fórmula III:



- 25 en la que:

R^{10} es alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o ciano, o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con -alquilo C₁₋₄-OH,

- 30 R^{11} es alquilo C₁₋₄; o R^{10} y R^{11} , tomados conjuntamente con los carbonos a los que están enlazados, forman un cicloalquilo C₅₋₆;

R^{12} es -H o halo; y

- 35 R^{13} es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, haloalquilo C₁₋₄ y ciano;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 40 Se describen composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable y un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad o afección médica mediada por la actividad del receptor de NMDA, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 45 Los modos de realización de la invención también incluyen compuestos en los que se define independientemente cada variable como se describe anteriormente.

En determinados modos de realización, el compuesto de fórmula I o II es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos en la tabla 1 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

- 50 Tabla 1

Ej.	Denominación química
1.1	N-(cianometil)-7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
1.2	7-(4-fluorofenoximetil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
1.3	3-[(azetidín-1-il)carbonil]-7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
1.4	N-etil-7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
1.5	7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
1.6	7-(3,4-difluorofenoximetil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida

Ej.	Denominación química
1.7	N-etil-7-(4-fluorofenoximetil)-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
1.8	7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
1.9	7-((4-fluorofenoxi)metil)-N-hidroxi-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
1.10	7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-N-(propan-2-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
1.11	7-(4-fluorofenoximetil)-N-(2-hidroxietil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
1.12	7-(4-fluorofenoximetil)-N-(1-hidroxipropan-2-il)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
1.13	7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-N-(oxetan-3-ilmetil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
1.14	7-((4-fluorofenoxi)metil)-N-(3-hidroxipropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
1.15	N-ciclopropil-7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
1.16	7-((4-fluorofenoxi)metil)-N-metoxi-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
1.17	7-(4-fluorofenoximetil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbotioamida
2.1	7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-3-propionil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
2.2	7-((4-fluorofenoxi)metil)-3-(1-hidroxipropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
2.3	7-(4-fluorofenoximetil)-3-(1-hidroxietil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
2.4	7-(4-fluorofenoximetil)-3-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
2.5	3-acetil-7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
2.6	2-(7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)-N-metilacetamida
2.7	3-ciclopropanocarbonil-7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
2.8	7-(4-fluorofenoximetil)-3-[1-(hidroxiimino)etil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
2.9	7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-3-(oxetano-3-carbonil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
2.10	7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
2.11	7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-3-(trifluoroacetil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
3.1	2-ciclopropil-N-etil-7-((4-fluorofenoxi)metil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
3.2	7-(4-fluorofenoximetil)-N-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
3.3	2-ciclopropil-7-(4-fluorofenoximetil)-N-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
3.4	N-etil-7-(4-fluorofenoximetil)-5-oxo-2-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
3.5	7-((4-fluorofenoxi)metil)-N-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
3.6	N-etil-7-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
4.1	7-(4-fluorofenoximetil)-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
4.2	7-(4-fluorofenoximetil)-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 1)
4.3	7-(4-fluorofenoximetil)-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 2)
4.4	7-((3-fluorofenoxi)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
4.5	7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
4.6	7-(2,4-difluorofenoximetil)-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
4.7	7-(3,4-difluorofenoximetil)-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
4.8	7-(4-clorofenoximetil)-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
4.9	7-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
4.10	3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-7-((4-(trifluorometil)fenoxi)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
4.11	7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-3-(oxazol-2-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
4.12	7-((2-fluorofenoxi)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
4.13	4-((3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metoxi)benzonitrilo
4.14	7-((4-fluorofenoxi)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
4.15	7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-3-(1H-pirazol-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Ej.	Denominación química
4.16	7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-3-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
4.17	3-ciclopropil-7-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
4.18	<i>cis</i> -2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropano-1-carbonitrilo
4.18A	<i>trans</i> -2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropano-1-carbonitrilo
4.19	<i>cis</i> -2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropano-1-carbonitrilo (enantiómero 1)
4.20	<i>cis</i> -2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropano-1-carbonitrilo (enantiómero 2)
4.21	<i>trans</i> -2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropano-1-carbonitrilo (enantiómero 1)
4.22	<i>trans</i> -2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropano-1-carbonitrilo (enantiómero 2)
4.23	7-(4-fluorofenoximetil)-3-[<i>cis</i> -2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
4.24	<i>trans</i> -7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
4.25	7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-3-(2-metilciclopropil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
4.26	<i>trans</i> -2-[2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil]acetoneitrilo
4.27	7-(4-fluorofenoximetil)-3-[2-(metoximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
4.28	3-(2-(fluorometil)ciclopropil)-7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
4.29	6-fluoro-7-((4-fluorofenoxi)metil)-3-(<i>trans</i> -2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
4.30	7-(4-fluorofenoximetil)-3-(3-hidroxipropil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
4.31	7-(4-fluorofenoximetil)-3-(metoximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
4.32	7-((4-fluorofenoxi)metil)-3-(3-hidroxioxetan-3-il)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
4.33	7-(4-fluorofenoximetil)-3-(4-hidroxibutan-2-il)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
4.34	7-(4-fluorofenoximetil)-3-[2-(2-hidroxipropan-2-il)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.1	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-pirimidin-5-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.2	7-(((4-fluorofenil)(metil)amino)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.3	7-(((4-fluorofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.4	7-(((3,4-difluorofenil)(etil)amino)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.5	7-((etil(3-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.6	7-(((2,2-difluoroetil)(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.7	7-((etil(piridin-2-il)amino)metil)-3-(<i>trans</i> -2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.8	7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(tiazol-2-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.9	7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(tiofen-2-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.10	3-(etil((2-metil-5-oxo-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)amino)benzonitrilo
5.11	3-(2-aminopiridin-3-il)-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.12	7-((etil(piridin-2-il)amino)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.13	7-((4-fluorofenilamino)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.14	3-butil-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.15	2-ciclopropil-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-pirimidin-5-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.16	2-etil-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.17	7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(<i>trans</i> -2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.18	7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(<i>trans</i> -2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 1)
5.19	7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(<i>trans</i> -2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 2)
5.20	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-tiazol-4-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Ej.	Denominación química
5.21	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-(3-piridil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.22	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-fenil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.23	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2,3-dimetil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.24	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(5-fluoro-3-piridil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.25	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(2-fluoro-3-piridil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.26	3-ciclopropil-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.27	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-pirazin-2-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.28	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.29	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-isopropenil-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.30	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-piridazin-4-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.31	3-(5-cloro-3-piridil)-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.32	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-(4-piridil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.33	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-(1-metilpirazol-4-il)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.34	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-(1H-pirazol-4-il)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.35	5-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]piridin-3-carbonitrilo
5.36	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-[5-(trifluorometil)-3-piridil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.37	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-oxazol-2-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.38	7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(trifluorometil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.39	7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(trans-2-(fluorometil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.40	3-etil-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.41	7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-propil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.42	7-[[4-fluoro-N-(2-fluoroetil)anilino]metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 1)
5.43	7-[[4-fluoro-N-(2-fluoroetil)anilino]metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 2)
5.44	7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(furan-3-il)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.45	7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(furan-2-il)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.46	7-((5-fluoro-2-metilindolin-1-il)metil)-3-(furan-2-il)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.47	7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(tiofen-3-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.48	7-((5-fluoro-2-metilindolin-1-il)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.49	7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(4-metiltiazol-2-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.50	7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.51	3-(6-aminopiridin-3-il)-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.52	7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(prop-1-inil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.53	7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-vinil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.54	3-bromo-2-ciclopropil-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.55	3-(3,5-difluorofenil)-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.56	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-(1-metilpirazol-3-il)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.57	3-(2-amino-4-piridil)-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
5.58	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(5-metoxi-3-piridil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
6.1	7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-morfolino-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
6.2	3-(dimetilamino)-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
6.3	7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(pirrolidin-1-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
7.1	7-(((3,4-difluorofenil)(etil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo
7.2	7-((etil(3-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo

Ej.	Denominación química
7.3	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo
7.4	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo
7.5	7-((5-fluoro-2-metilindolin-1-il)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo
7.6	7-(((3-cianofenil)(etil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo
7.7	7-((etil(piridin-2-il)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo
7.8	2-metil-7-((2-metilindolin-1-il)metil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo
7.9	7-(((3,5-difluorofenil)(etil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo
8.1	6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona
8.2	2-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-6,7,8,9-tetrahidropirimido[2,1-b][1,3]benzotiazol-4-ona
8.3	6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona
8.4	6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona (enantiómero 1)
8.5	6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona (enantiómero 2)
8.6	6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]espiro[2,3-dihidrociclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-1,1'-ciclopentano]-8-ona
8.7	6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2,3-dihidrociclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-1,8-diona
8.8	6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-1,1-dimetil-2,3-dihidrociclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona
8.9	2-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-8,9-dihidro-6H-pirano[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-4-ona
8.10	2-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-7-metil-8,9-dihidro-6H-pirido[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-4-ona
8.11	6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-8-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-1-carboxamida
8.12	6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-8-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-1-carbonitrilo
8.13	2-[6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-8-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-1-il]acetonitrilo
8.14	6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-1-(2-hidroxietil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona
8.15	2-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-6-(metoximetil)-7,8-dihidrociclopenta[4,5]tiazolo[3,2-a]pirimidin-4(6H)-ona
8.16	2-[6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-8-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-1-il]acetamida
9.1	3-ciclohexil-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
9.2	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-isopropil-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
9.3	3-ciclopentil-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
9.4	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
10.1	3-ciclobutil-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
10.2	3-terc-butil-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
10.3	3-acetil-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
10.4	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
10.5	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
10.6	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(1-hidroxietil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
10.7	3-[[dimetilamino]metil]-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
10.8	3-(azetidín-1-ilmetil)-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
10.9	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
10.10	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-[(3-hidroxiacetidin-1-il)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
10.11	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
10.12	7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(hidroximetil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
10.13	7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-3-(metoximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
10.14	7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-3-(1H-pirazol-1-ilmetil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
10.15	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-(metilsulfonilmetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
10.16	3-(etoximetil)-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Ej.	Denominación química
10.17	2-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]acetonitrilo
10.18	3- <i>terc</i> -butil-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
10.19	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
10.20	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(1-hidroxietil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
10.21	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-(6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptan-1-ilmetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
10.22	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-[(2-hidroxietilamino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
10.23	3-(etil((3-(hidroximetil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)amino)benzonitrilo
10.24	3-[etil-[(3-(metoximetil)-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil]amino]benzonitrilo
10.25	7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-((metiltio)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
11.1	3-cloro-7-[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
11.2	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-fluoro-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
11.3	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
11.4	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-yodo-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
11.5	3-cloro-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
11.6	7-[(N-etil-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
12.1	3-(1,3-dihidroxipropil)-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
12.2	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(1-fluoro-3-hidroxi-propil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
12.3	3-(1,3-dihidroxipropil)-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 1)
12.4	3-(1,3-dihidroxipropil)-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 2)
12.5	3-(1,2-dihidroxietil)-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
13.1	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(3-hidroxipropil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
13.2	7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(3-metoxipropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
13.3	7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(4-hidroxibutil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
13.4	7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(2-hidroxietil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
13.5	7-[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-3-(2-metoxietil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
13.6	3-(7-[etil(4-fluorofenil)amino]metil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)propanamida
13.7	3-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]propanonitrilo
13.8	3-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N,N-dimetil-propanamida
13.9	7-[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
14.1	2-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
14.2	2-(7-[etil(4-fluorofenil)amino]metil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropano-1-carbonitrilo
15.1	7-((5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.2	7-((3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.3	7-((3-cloro-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.4	7-((5-cloro-3-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.5	3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-7-((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.6	7-((1H-indazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.7	7-((5-(2-hidroxietil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.8	7-((3-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-

Ej.	Denominación química
	tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.9	7-((3-ciclopropil-4-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.10	7-((5-ciclopropil-4-fluoro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.11	7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.12	7-((3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.13	7-[(5-ciclopropil-3-metil-pirazol-1-il)metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 1)
15.14	7-[(5-ciclopropil-3-metil-pirazol-1-il)metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 2)
15.15	7-[(3-ciclopropil-5-metil-pirazol-1-il)metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 1)
15.16	7-[(3-ciclopropil-5-metil-pirazol-1-il)metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 2)
15.17	7-[(3,5-diciclopropilpirazol-1-il)metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.18	7-((3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil)-6-fluoro-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.19	1-((3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carbonitrilo
15.20	7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-6-fluoro-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.21	1-[[3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo
15.22	7-[[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.23	7-[(6-fluoroindazol-1-il)metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.24	7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-isopropil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.25	7-[(3,5-dimetilpirazol-1-il)metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.26	7-[(5-fluoroindazol-1-il)metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.27	5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.28	7-((3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.29	7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.30	7-((3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.31	2-metil-3-(pirimidin-5-il)-7-((5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.32	2-metil-7-((5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.33	7-((3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
15.34	7-((1H-indazol-1-il)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
16.1	7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
16.2	7-((3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
16.3	7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
16.4	7-((3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida

Ej.	Denominación química
16.5	7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-N-etil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
16.6	2-ciclopropil-7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-N-etil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
16.7	2-ciclopropil-7-((3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-N-etil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
17.1	2-metil-5-oxo-7-((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo
17.2	7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo
17.3	7-((3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo
18.1	3-(1-hidroxietil)-2-metil-7-((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
18.2	3-acetil-7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
18.3	3-acetil-7-((3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
18.4	3-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metil-7-((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
18.5	7-((5-fluoro-3-metil-1H-indazol-1-il)metil)-3-(1-hidroxietil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
19.1	7-(1-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
19.2	7-(1-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(2-(hidroximetil)-1-metilciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
20.1	3-((3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo
20.2	3-((6-fluoro-3-(2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo
20.3	2-fluoro-3-((3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo
20.4	3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-7-(isoquinolin-4-ilmetil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
20.5	3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-7-(3-(trifluorometil)bencil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
20.6	3-((3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)-4-metilbenzonitrilo
20.7	4-fluoro-3-((3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo
20.8	3-fluoro-5-((3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo
20.9	2-fluoro-5-((3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo
20.10	3-[[3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]-4-metoxi-benzonitrilo
20.11	3-(2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-7-(4-(trifluorometil)bencil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
20.12	4-((3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)picolinonitrilo
20.13	4-ciclopropil-3-((3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo
21.1	7-(3-cianobencil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.2	7-(3-ciano-2-fluorobencil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.3	7-(3-cloro-2-fluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.4	N-metil-7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.5	N-etil-7-(2-fluoro-3-metilbencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.6	7-(2-cloro-5-cianobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.7	N-etil-2-metil-5-oxo-7-(3-(trifluorometil)bencil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.8	7-(3-cianobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.9	7-(3-ciano-2-fluorobencil)-2-ciclopropil-N-etil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.10	7-(3-ciano-5-fluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.11	7-(3-cianobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.12	N-etil-7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.13	7-(3-ciano-2-fluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.14	7-[[3-cloro-2-fluoro-fenil]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.15	N,2-dimetil-5-oxo-7-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida

Ej.	Denominación química
21.16	7-[(3-clorofenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.17	7-[[2-ciclopropil-5-(trifluorometil)fenil]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.18	N-etil-2-metil-5-oxo-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.19	N-etil-7-(2-etil-4,5-difluorobencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.20	7-[[3-(difluorometil)-2-fluoro-fenil]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.21	N-etil-7-(2-etil-4,5-difluorobencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.22	7-((6-cianopiridin-2-il)metil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.23	7-[[3-(difluorometil)-2-fluoro-fenil]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.24	7-[[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.25	7-(3-ciclopropil-2-fluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.26	7-(3-ciano-2-fluorobencil)-N-etil-6-fluoro-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.27	7-(3-ciano-2-fluorobencil)-6-fluoro-N,N-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.28	7-(3-ciano-2-fluorobencil)-N-etil-6-fluoro-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.29	6-fluoro-7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.30	7-(5-ciano-2-metilbencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.31	7-(5-ciano-2-fluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.32	7-(2-cloro-5-fluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.33	7-(3-ciano-2-fluorobencil)-N-etil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.34	N-etil-7-(5-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.35	N-etil-2-metil-7-(naftalen-1-ilmetil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.36	N-etil-7-(5-fluoro-2-metilbencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.37	7-(3-ciano-4-fluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.38	N-etil-2-metil-7-((1-metil-1H-indazol-4-il)metil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.39	N-etil-2-metil-7-(3-(metilsulfonamido)bencil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.40	7-(5-ciano-2-(trifluorometil)bencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.41	7-(4-cloro-2-metilbencil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.42	7-(2,5-difluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.43	7-(3-cianobencil)-2-ciclopropil-N-etil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.44	N-etil-7-(2-fluorobencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.45	7-(2,3-difluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.46	N-etil-7-(3-fluorobencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.47	7-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.48	7-[(2,5-diclorofenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.49	N,2-dimetil-5-oxo-7-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.50	7-[(5-ciano-2-fluoro-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.51	7-[(3-cloro-5-ciano-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.52	7-[(3-ciclopropilfenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.53	7-[(2,5-difluorofenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.54	7-[(3,4-difluorofenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.55	7-[(2,3-difluorofenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.56	7-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.57	7-[(2,4-diclorofenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.58	7-[(3-fluoro-4-metil-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.59	7-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.60	7-[(2-ciclopropil-4-fluoro-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida

Ej.	Denominación química
21.61	7-(5-ciano-2-(2-fluoroetil)bencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.62	7-(2-cloro-3-cianobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.63	N-etil-7-(6-etil-2,3-difluorobencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.64	7-(5-ciano-2-etilbencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.65	7-(2-ciclopropil-5-fluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.66	7-(5-ciano-2-ciclopropilbencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.67	N-etil-7-(5-fluoro-2-propilbencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21.68	7-[[2-fluoro-3-(fluorometil)fenil]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
22.1	N-etil-7-(1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
22.2	N-etil-7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
23.1	3-((3-(2-cianociclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo
23.2	3-((3-(2-cianociclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo
23.3	6-((3-(2-cianociclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)picolinonitrilo
23.4	3-((3-(2-cianociclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)-4-metoxibenzonitrilo
24.1	2-metil-3-(pirimidin-5-il)-7-(3-(trifluorometil)bencil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
24.2	7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
24.3	2-fluoro-3-((2-metil-5-oxo-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo
24.4	3-((3-ciclopropil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo
24.5	7-(isoquinolin-4-ilmetil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
24.6	3-((2-metil-5-oxo-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo
24.7	7-(5-fluoro-2-metoxibencil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
24.8	2-fluoro-3-((3-(furan-2-il)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo
24.9	3-bromo-2-metil-7-(3-(metilsulfonil)bencil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
25.1	7-(3-ciano-2-fluorobencil)-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
25.2	N-(cianometil)-7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
26.1	7-(3-cianobencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo
26.2	7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo
27.1	10-(4-fluorofenoximetil)-3-(hidroximetil)-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona
27.2	10-(4-fluorofenoximetil)-3-(2-hidroxietil)-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona
27.3	7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-metilsulfonil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
27.4	3-(hidroximetil)-10-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona
27.5	10-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona
27.6	10-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona
27.7	10-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-3,3-dimetil-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona
27.8	10-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-3,3-dimetil-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona
27.9	10-[[3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-3,3-dimetil-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona
27.10	3-((3-acetil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo
27.11	7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-3-(1-hidroxietil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 1)
27.12	7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-3-(1-hidroxietil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 2)
27.13	3-((3-acetil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo

Ej.	Denominación química
27.14	7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-3-(hidroximetil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
27.15	7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-3-((metilamino)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

En determinados modos de realización, el compuesto de fórmula I o II es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos en la tabla 2 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

5 Tabla 2

Ej.	Denominación química
1	7-[(3-ciclopropil-2-fluoro-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
2	N-etil-2-metil-5-oxo-7-[(2,3,6-trifluorofenil)metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
3	2-fluoro-3-[(2-metil-3-oxazol-2-il-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil]benzonitrilo
4	7-[(5-ciano-3-ciclopropil-2-fluoro-fenil)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
5	N-etil-7-[(2-fluoro-3-metoxi-fenil)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
6	7-[(3-ciclopropil-2-fluoro-fenil)metil]-6-fluoro-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
7	2-[7-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida
8	7-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)metil]-N-etil-6-fluoro-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
9	7-[(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
10	2-fluoro-3-[(2-metil-3-(2-metilciclopropil)-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil]benzonitrilo
11	2-[7-[(3-ciclopropil-2-fluoro-fenil)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida
13	N-etil-6-fluoro-7-[(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
14	7-[(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
15	7-[(3-ciano-2-fluoro-fenil)metil]-6-fluoro-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
16	7-[(2-cloro-4,5-difluoro-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
17	7-[(4,5-difluoro-2-(2-fluoroetil)fenil)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
18	2-[7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida
19	2-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida
20	7-[(5-cloro-3-metil-pirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
21	7-[(3-cloro-5-metil-pirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
22	7-[(3-cloro-5-ciclopropil-pirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
23	7-[(5-cloro-3-ciclopropil-pirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
24	3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-7-[[4-(trifluorometil)tiazol-2-il]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
25	2-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida
26	N-etil-2-metil-7-[[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
27	N-etil-2-metil-7-[[3-metil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
28	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
29	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
30	7-[[3-(difluorometil)-2-fluoro-fenil]metil]-6-fluoro-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
31	7-[[3-(difluorometil)-2-fluoro-fenil]metil]-N-etil-6-fluoro-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
32	7-(4-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienilmetil)-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
33	N-etil-7-[[2-fluoro-3-(1-hidroxiciclopropil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
35	N-etil-7-[[2-fluoro-3-(1-fluorociclopropil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
36	N-etil-7-[[2-fluoro-3-[1-(fluorometil)vinil]fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
37	7-[(2-etinil-4,5-difluoro-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
38	2-fluoro-3-[[2-metil-5-oxo-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]benzonitrilo

Ej.	Denominación química
39	3-[[3-(2,2-difluorociclopropil)-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]-2-fluoro-benzonitrilo
40	N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
41	7-[(3-ciano-2-fluoro-fenil)metil]-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
42	7-[[3-(difluorometil)-2-fluoro-fenil]metil]-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
43	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
44	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
45	N-etil-7-[[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
46	N-etil-7-[[3-metil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
47	7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-3-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
49	7-[(3-ciano-2-fluoro-5-metil-fenil)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
50	7-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)metil]-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
51	7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
52	2-metil-7-[[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
53	7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
54	7-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
55	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
56	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
57	7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
58	7-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
60	2-cloro-N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
61	N-metil-7-[[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
62	N-metil-7-[[3-metil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
63	7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
64	7-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)metil]-N-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
65	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
66	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
67	2-metil-7-[[3-metil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
69	2-cloro-7-[(3-ciano-2-fluoro-fenil)metil]-N-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
70	7-[(3-ciano-2-fluoro-fenil)metil]-N-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
71	N-etil-2-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]acetamida
72	N,2-dimetil-5-oxo-7-[[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
74	3-[[2-cloro-5-oxo-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]-2-fluoro-benzonitrilo
75	2-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-

Ej.	Denominación química
	acetamida
76	7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
78	2-[7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida
79	2-[7-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida
80	7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-3-(metilsulfonilmetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
81	7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-3-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
82	N-etil-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
83	N-etil-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
84	2-fluoro-3-[[3-(2-metilciclopropil)-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]benzonitrilo
85	3-[[2-cloro-3-(2-metilciclopropil)-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]-2-fluoro-benzonitrilo
87	N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-isopropil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
88	2-fluoro-3-[[5-oxo-2-(trifluorometil)-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]benzonitrilo
89	6-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona
90	6-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona
91	N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metoxi-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
92	6-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona
93	2-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
94	2-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo
95	6-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona
96	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
97	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
98	2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida
99	2-[7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida
100	7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-3-(2-hidroxiciclopropil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
102	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
103	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
104	2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo
105	2-ciano-N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
106	7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-N-isopropil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
108	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
109	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
110	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(1-hidroxietil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
111	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(1-hidroxietil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
112	7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-N-I-butil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
113	3-[[3-(azetidín-1-il)-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]-2-fluoro-benzonitrilo
114	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo
115	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo
116	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-ciclopropil-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
117	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-ciclopropil-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Ej.	Denominación química
118	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(2-metilciclopropil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
119	3-acetil-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
120	3-acetil-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
121	2-cloro-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-3-(2-metilciclopropil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
122	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-pirimidin-5-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
123	7-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
124	7-[[5-cloro-2-piridil]-metil-amino]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
125	2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo (enantiómero 1 cis)
126	2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo (enantiómero 2 cis)
127	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metoxi-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
128	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metoxi-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
129	7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metoxi-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
130	7-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metoxi-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
131	2-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo
132	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(1H-pirazol-5-il)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
133	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(1H-pirazol-5-il)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
134	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(3-piridil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
135	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-isopropenil-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
136	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 1 trans)
137	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 2 trans)
138	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(5-fluoro-3-piridil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
139	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(5-fluoro-3-piridil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
140	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-propanoil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
141	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-propanoil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
142	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-tiazol-2-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
143	N-etil-7-[[5-fluoro-2-piridil]-metil-amino]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
144	2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo
145	2-[7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo
146	2-fluoro-3-[[5-oxo-2-(trifluorometil)-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]benzonitrilo
147	N-etil-7-[[etil-(5-fluoro-2-piridil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
148	N-etil-7-[[etil(2-piridil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
149	3-(5-cloro-3-piridil)-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
150	3-(5-cloro-3-piridil)-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
151	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-tiazol-4-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
152	7-[[5-cloro-2-piridil]-etil-amino]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
153	7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
154	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-[2-metilciclopropil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 1 trans)
155	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-[2-metilciclopropil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 2 trans)

Ej.	Denominación química
156	2-etoxi-N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
157	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(2-fluoro-3-piridil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
158	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-oxazol-2-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
159	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-oxazol-2-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
160	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
161	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
162	2-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo
163	7-[[5-cloro-2-piridil]-metil-amino]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
164	7-[(3,5-dicloropirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
165	N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
166	3-acetil-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
167	3-acetil-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
168	3-[(4-cloropirazol-1-il)metil]-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
169	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-isopropenil-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
170	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
171	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-pirimidin-5-il-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
172	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-pirimidin-5-il-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
173	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(3-piridil)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
174	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-5-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
175	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-etoxi-N-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
176	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-etoxi-N-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
177	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(2-metilpropanoil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
178	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(2-metilpropanoil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
179	7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-N-[(1R)-1-metilpropil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
180	7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-N-[(1S)-1-metilpropil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
191	7-[[4-cloro-2-piridil]-etil-amino]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
182	7-[[5-fluoro-2-piridil]-metil-amino]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
183	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(metoximetil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
184	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-ciclopropil-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
185	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(metilsulfonilmetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
186	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(pirazol-1-ilmetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
187	2-[7-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo
188	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-ciclobutil-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
189	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-ciclobutil-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
190	2-[7-[[5-cloro-2-piridil]-metil-amino]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo
191	7-[[etil-(5-fluoro-2-piridil)amino]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
192	3-cloro-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
193	3-cloro-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
194	2-[7-[(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo
195	2-[7-[[etil-(5-fluoro-2-piridil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo
196	7-[[5-cloro-2-piridil]-etil-amino]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Ej.	Denominación química
197	5-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]piridin-3-carbonitrilo
198	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(2,2,2-trifluoroacetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
199	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(2-metilciclopropil)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
200	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(2-metilciclopropil)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
201	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-pirimidin-5-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
202	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-etil-3-(3-piridil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
203	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
204	7-[[5-bromo-2-piridil]-etil-amino]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
205	N-etil-7-[[etil-(5-fluoro-2-piridil)amino]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
206	3-(azetidín-1-il)-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
207	2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo (enantiómero 1 cis)
208	2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo (enantiómero 2 cis)
209	2-[7-[[5-metoxi-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo
210	2-[7-[[3-metoxi-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo
211	3-acetil-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-etil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
212	3-acetil-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-etil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
213	2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo
214	2-[7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo
215	3-bromo-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
216	3-bromo-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
217	3-cloro-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metoxi-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
218	3-cloro-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metoxi-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
219	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-metilsulfanil-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
220	2-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-1-(hidroximetil)ciclopropanocarbonitrilo
221	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(ciclopropilmetil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
222	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(2-hidroxi-1-metil-etil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
223	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(2-hidroxi-1-metil-etil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
224	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(ciclopropanocarbonil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
225	3-bromo-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
226	3-bromo-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
227	7-[(3-amino-5-cloro-pirazol-1-il)metil]-3-bromo-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
228	7-[(5-amino-3-cloro-pirazol-1-il)metil]-3-bromo-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
229	2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]acetonitrilo
230	N-etil-7-[[5-fluoro-2-piridil]-metil-amino]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
231	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
233	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metoxi-3-(3-piridil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
234	2-[7-[[5-bromo-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo

Ej.	Denominación química
235	3-cloro-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
236	3-cloro-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
237	2-acetil-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
238	2-acetil-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
239	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
240	7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
241	2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo
242	3-acetil-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
243	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
244	3-acetil-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metoxi-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
245	3-acetil-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metoxi-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
246	3-bromo-7-[[5-cloro-3-nitro-pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
247	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(1H-pirazol-5-il)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
248	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-tiazol-4-il-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
249	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(5-fluoro-3-piridil)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
250	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-propanoil-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
251	2-[7-[(3,5-dicloropirazol-1-il)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo
251A	2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]propanonitrilo
252	2-[7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]propanonitrilo
253	2-fluoro-3-[[3-[2-metilciclopropil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]benzonitrilo
254	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(3-fluoroazetidín-1-il)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
255	3-(5-cloro-3-piridil)-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
256	7-[(3,5-dicloropirazol-1-il)metil]-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
257	3-[[3-acetil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]-2-fluoro-benzonitrilo
258	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-(difluorometil)-N-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
259	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-(difluorometil)-N-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
260	(Z)-3-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]prop-2-enenitrilo
261	(E)-3-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]prop-2-enamida
262	(E)-3-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]prop-2-enenitrilo
263	(Z)-3-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]prop-2-enenitrilo
264	(E)-3-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]prop-2-enamida
265	N-etil-7-[[5-isobutil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
266	2-[2-cloro-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo (enantiómero 1 cis)
267	2-[2-cloro-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo (enantiómero 2 cis)
268	2-[2-cloro-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo
269	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 1 trans)
270	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 2 trans)
271	2-[7-[(4-cloro-1-metil-pirazol-3-il)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo

Ej.	Denominación química
272	2-[2-metil-5-oxo-7-[[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo (enantiómero 1 cis)
273	2-[2-metil-5-oxo-7-[[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo (enantiómero 2 cis)
274	2-[7-[[5-bromo-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo (enantiómero 1 cis)
275	2-[7-[[5-bromo-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo (enantiómero 2 cis)
276	2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-6-fluoro-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo (enantiómero 1 cis)
277	2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-6-fluoro-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo (enantiómero 2 cis)
278	2-[2-metil-7-[[1-metil-4-(trifluorometil)imidazol-2-il]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo
279	(E)-3-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]prop-2-enenitrilo
280	7-[(4-fluorofenoxi)metil]-3-[[2-hidroxietyl(metil)amino]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
281	7-[(4-fluorofenoxi)metil]-3-[(2-hidroxietyl(metil)amino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
282	2-[7-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N,N-dimetil-acetamida
283	7-[(2-ciano-4,5-difluoro-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
284	7-[(2-ciclopropil-4,5-difluoro-fenil)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
285	3-[2-(azetidín-1-il)-2-oxo-etil]-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
286	7-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-3-(4H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
287	2-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-propanamida
288	3-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-propanamida
289	7-[[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
290	7-[(5-etil-1,3-benzoxazol-6-il)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
291	7-[[3-cloropirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
292	7-[(5-cloropirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
293	2-[7-[(3-ciano-2-fluoro-fenil)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida
294	N-etil-7-[[2-fluoro-3-(1-hidroxipropil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
295	7-[(4,5-difluoro-2-oxazol-2-il-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
296	2-fluoro-3-[(2-metil-5-oxo-3-propanoil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil]benzonitrilo
297	7-[[4,5-difluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
299	7-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
300	7-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
301	7-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
303	3-[(2-cloro-3-ciclopropil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil]-2-fluoro-benzonitrilo
304	7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-3-(pirazol-1-ilmetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
305	N,2-dimetil-7-[[3-metil-4-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
306	N,2-dimetil-7-[[5-metil-4-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
307	2-fluoro-3-[(8-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-6-il)metil]benzonitrilo
308	7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-3-[hidroxi(tiazol-2-il)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
309	2-fluoro-3-[(3-metil-8-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-6-il)metil]benzonitrilo
310	2-[7-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida
312	2-fluoro-3-[[1-(hidroximetil)-8-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-6-il]metil]benzonitrilo
313	7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-N-(2-hidroxil-1-metil-etil)-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-

Ej.	Denominación química
	carboxamida
314	3-[[3-(2,3-dimetilciclopropil)-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]-2-fluoro-benzonitrilo
315	6-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona
316	7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
317	N-etil-6-fluoro-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
318	7-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
319	N-ciclopentil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
320	7-[(4,5-dicloropirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
321	7-[(3,4-dicloropirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
322	N-etil-2-metil-7-[[metil(tiazol-2-il)amino]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
323	7-[(4-cloropirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
324	N-etil-2-metil-7-[[metil-(1-metilpirazol-4-il)amino]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
325	7-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-(trifluorometil)-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
326	7-[[3-(etoxi-2-piridil)-metil-amino]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
327	7-[[3,5-dimetilisoxazol-4-il)-metil-amino]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
328	3-ciclopropil-7-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
329	7-[(4-fluorofenoxi)metil]-3-pirimidin-5-il-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
330	7-[(4-fluorofenoxi)metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
331	7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-3-(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
332	2-fluoro-3-[[5-oxo-2-(trifluorometil)-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]benzonitrilo
333	N-etil-7-[[etil(4-piridil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
334	N-etil-7-[[etil(3-piridil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
335	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(2-metoxi-3-piridil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
336	2-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo
337	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-isopropenil-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
338	3-(5-cloro-3-piridil)-7-[[5-cloro-2-piridil)-metil-amino]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
339	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(3-piridil)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
340	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-5-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
341	7-[[3-cloro-6-(trifluorometil)-2-piridil]metil]-2-metil-3-(2-metilciclopropil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
342	7-[[5-cloro-2-piridil]oximetil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
343	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-etil-3-(3-piridil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
344	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-pirrolidin-1-il-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
345	N-etil-7-[[5-metoxi-2-piridil)-metil-amino]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
346	3-(2-cloro-3-piridil)-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
347	3-(2-cloro-3-piridil)-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
348	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(3-piridil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
349	7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(3-piridil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
350	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(3-metoxiazetidin-1-il)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
351	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(ciclopropilmetil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
352	5-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]piridin-3-carbonitrilo

Ej.	Denominación química
353	2-fluoro-3-[[3-[2-metilciclopropil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiазolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]benzonitrilo
354	7-[(3,5-diisopropilpirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
355	2-[7-[(4-cloro-2-metil-pirazol-3-il)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo
356	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(2-metilazetidín-1-il)-2-(trifluorometil)tiазolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
357	2-[7-[(3,5-dicloropirazol-1-il)metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiазolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo (enantiómero 1 cis)
358	2-[7-[(3,5-dicloropirazol-1-il)metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiазolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo (enantiómero 2 cis)
359	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-[2-(2-hidroxietil)ciclopropil]-2-(trifluorometil)tiазolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 1 trans)
360	7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-[2-(2-hidroxietil)ciclopropil]-2-(trifluorometil)tiазolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 2 trans)
361	3-cloro-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-(trifluorometil)tiазolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
362	5-cloro-1-[[3-[2-metilciclopropil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiазolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]pirazol-3-carbonitrilo (enantiómero 1 cis)
363	5-cloro-1-[[3-[2-metilciclopropil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiазolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]pirazol-3-carbonitrilo (enantiómero 2 cis)
364	5-cloro-2-[[3-[(2-metilciclopropil)-5-oxo-2-(trifluorometil)tiазolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]pirazol-3-carbonitrilo
365	7-[[5-etoxi-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
366	N-etil-7-[[5-isobutil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiазolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
367	2-[2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiазolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil]acetónitrilo (enantiómero 1 trans)
368	2-[2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiазolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil]acetónitrilo(enantiómero 2 trans)

En determinados modos de realización, el compuesto de fórmula III es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos en la tabla 3 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

5 Tabla 3

Ej.	Denominación química
12	3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]tiазolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
34	6-fluoro-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]tiазolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
48	N-etil-7-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
59	7-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
68	7-(3-ciano-2-fluoro-fenoxi)-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
73	3-ciclopropil-7-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
77	2-fluoro-3-[2-metil-5-oxo-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]tiазolo[3,2-a]pirimidin-7-il]oxi-benzonitrilo
86	7-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2-metil-3-(2-metilciclopropil)tiазolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
101	2-[7-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo
107	2-fluoro-3-[2-metil-3-(2-metilciclopropil)-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]oxi-benzonitrilo
298	N,2-dimetil-5-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]tiазolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
302	N-etil-2-metil-5-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]tiазolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
311	2-fluoro-3-[(8-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiазolo[1,4-a]pirimidin-6-il)oxi]benzonitrilo

Descripción farmacéutica

- 10 Como se usa en el presente documento, el término “sujeto” engloba mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, cualquier miembro de la clase de los mamíferos: humanos; primates no

humanos, tales como chimpancés y otras especies de simios superiores y monos; animales de granja, tales como ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos; y animales de laboratorio, incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, pájaros, peces y similares. En un modo de realización de la presente invención, el mamífero es un ser humano.

Un “paciente” engloba un sujeto humano o animal.

El término “inhibidor” se refiere a una molécula, tal como un compuesto, un fármaco, un activador enzimático o una hormona que bloquea o de otro modo interfiere con una actividad biológica particular.

El término “modulador” se refiere a una molécula, tal como un compuesto de la presente invención, que incrementa o disminuye, o de otro modo afecta a la actividad de una enzima o proteína dada.

Como se usa en el presente documento, los términos “tratar” o “tratamiento” engloban tanto el tratamiento “preventivo” como “curativo”. El tratamiento “preventivo” pretende indicar un aplazamiento del desarrollo de una enfermedad, un síntoma de una enfermedad, o afección médica, la supresión de los síntomas que puedan aparecer o la reducción del riesgo de desarrollo o recidiva de una enfermedad o síntoma. El tratamiento “curativo” incluye reducir la gravedad de o suprimir el empeoramiento de una enfermedad, síntoma o afección existente. Por tanto, el tratamiento incluye mejorar o prevenir el empeoramiento de los síntomas de la enfermedad existentes, prevenir que se produzcan síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir el trastorno o enfermedad, por ejemplo, interrumpir el desarrollo del trastorno o enfermedad, mitigar el trastorno o enfermedad, provocar la regresión del trastorno o enfermedad, mitigar una afección provocada por la enfermedad o trastorno o detener los síntomas de la enfermedad o trastorno.

Los términos “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” se refieren a una cantidad suficiente del agente para proporcionar el resultado biológico deseado. El resultado puede ser la reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad o afección médica, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una “cantidad eficaz” para uso terapéutico es la cantidad de un compuesto, o de una composición que comprenda el compuesto, que se requiere para proporcionar un cambio pertinente clínicamente en un estado de enfermedad, síntoma o afección médica. Se puede determinar una cantidad “eficaz” apropiada en cualquier caso individual por un experto en la técnica usando experimentación rutinaria. Por tanto, la expresión “cantidad eficaz” se refiere, en general, a la cantidad para la que la sustancia activa tiene un efecto terapéuticamente deseado. Se pueden averiguar las cantidades eficaces o dosis de los compuestos de los modos de realización mediante procedimientos rutinarios, tales como modelado, aumento de la dosis o ensayos clínicos, teniendo en cuenta factores rutinarios, por ejemplo, el modo o vía de administración de fármacos, la farmacocinética del agente, la gravedad y evolución de la infección, el estado de salud, condición y peso del sujeto, y el criterio del médico responsable. Una dosis ejemplar está en el intervalo de aproximadamente 1 µg a 2 mg del agente activo por kilogramo de peso corporal del sujeto por día, preferentemente de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 a 35 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg/día. Se puede administrar la dosificación total en unidades de dosificación únicas o divididas (por ejemplo, d.v.d, t.v.d, c.v.d).

Una vez que se ha producido la mejora de la enfermedad del paciente, se puede ajustar la dosis para el tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, se pueden reducir como una función de los síntomas a un nivel en el que se mantenga el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Por supuesto, si se han aliviado los síntomas a un nivel apropiado, se puede interrumpir el tratamiento. Sin embargo, los pacientes pueden requerir un tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier recidiva de los síntomas. Los pacientes también pueden requerir el tratamiento crónico a largo plazo.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Un excipiente farmacéuticamente aceptable es una sustancia que no sea tóxica y de otro modo biológicamente adecuada para su administración a un sujeto. Dichos excipientes facilitan la administración de los compuestos descritos en el presente documento y son compatibles con el ingrediente activo. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen estabilizantes, lubricantes, agentes antiaglomerantes, deslizantes, tensioactivos, diluyentes, antioxidantes, aglutinantes, agentes quelantes, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, agentes de carga, emulsionantes, tampones, modificadores del pH o agentes que modifican el sabor. En modos de realización preferentes, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con los modos de realización son composiciones estériles. Las composiciones estériles incluyen composiciones que están de acuerdo con los reglamentos nacionales y locales que regulan dichas composiciones. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar usando técnicas de combinación farmacéutica conocidas o que puedan estar disponibles para los expertos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas y los compuestos descritos en el presente documento se pueden formular como soluciones, emulsiones, suspensiones, dispersiones o complejos de inclusión, tales como ciclodextrinas en disolventes o vehículos farmacéuticos adecuados, o como pastillas, comprimidos, pastillas para chupar, supositorios,

sobres, grageas, granulados, polvos, polvos para su reconstitución o cápsulas, junto con vehículos sólidos de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos en la técnica para la preparación de diversas formas de dosificación. Las composiciones farmacéuticas de los modos de realización se pueden administrar mediante una vía de administración adecuada, tal como la vía oral, parenteral, rectal, nasal, tópica u ocular, o mediante inhalación. Preferentemente, las composiciones se formulan para su administración intravenosa u oral.

En el presente documento se describe un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto de la presente invención y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Se describen procedimientos de tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por la activación o desactivación de los receptores de NMDA, o que, en general, están mediadas por la actividad del receptor de NMDA. Dicha enfermedad o afección es una o más seleccionada del grupo que consiste en dolor, dolor neuropático, dolor inflamatorio, neuropatía periférica, apoplejía, epilepsia, neurodegeneración, esquizofrenia, toxicomanías, trastornos del estado de ánimo, trastorno por estrés postraumático, crisis epilépticas, convulsiones, deterioro de la memoria asociado a la edad, depresión, apoplejía, traumatismo craneoencefálico, isquemia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. En particular, la enfermedad o afección es esquizofrenia.

Todavía otro aspecto es para proporcionar un procedimiento para tratar, prevenir, inhibir o eliminar una enfermedad o afección en un paciente modulando, activando o inhibiendo la actividad del receptor de NMDA en dicho paciente administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de esta divulgación, en el que dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en dolor, dolor neuropático, dolor inflamatorio, neuropatía periférica, apoplejía, epilepsia, neurodegeneración, esquizofrenia, toxicomanías, trastornos del estado de ánimo, trastorno por estrés postraumático, crisis epilépticas, convulsiones, deterioro de la memoria asociado a la edad, depresión, apoplejía, traumatismo craneoencefálico, isquemia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Por tanto, la invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para su uso como un medicamento.

La invención se refiere además a un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento del dolor, dolor neuropático, dolor inflamatorio, neuropatía periférica, apoplejía, epilepsia, neurodegeneración, esquizofrenia, toxicomanías, trastornos del estado de ánimo, trastorno por estrés postraumático, crisis epilépticas, convulsiones, deterioro de la memoria asociado a la edad, depresión, apoplejía, traumatismo craneoencefálico, isquemia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Todavía otro aspecto es el uso de un compuesto como se describe en el presente documento como un modulador alostérico positivo (MAP) de un receptor de NMDA. Por tanto, se describe un procedimiento de modulación y/o amplificación de la actividad de un receptor de NMDA poniendo en contacto el receptor en un sitio de unión alostérico con al menos un compuesto como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto. Además, los compuestos de la invención son útiles como un subtipo selectivo para los receptores de NMDA que contienen NR2A. También se describe un procedimiento de modulación de un receptor de NMDA que contiene NR2A poniendo en contacto el receptor con al menos un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto.

Las composiciones farmacéuticas y los compuestos descritos en el presente documento se pueden formular como soluciones, emulsiones, suspensiones, dispersiones o complejos de inclusión, tales como ciclodextrinas en disolventes o vehículos farmacéuticos adecuados, o como pastillas, comprimidos, pastillas para chupar, supositorios, sobres, grageas, granulados, polvos, polvos para su reconstitución o cápsulas, junto con vehículos sólidos de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos en la técnica para la preparación de diversas formas de dosificación. Las composiciones farmacéuticas de los modos de realización se pueden administrar mediante una vía de administración adecuada, tal como la vía oral, parenteral, rectal, nasal, tópica u ocular, o mediante inhalación. Preferentemente, las composiciones se formulan para su administración intravenosa u oral.

Para su administración oral, los compuestos de los modos de realización se pueden proporcionar en una forma sólida, tal como un comprimido o cápsula, o como una solución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones orales, se pueden formular los compuestos de los modos de realización para proporcionar una dosificación, por ejemplo, desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg diariamente, o desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 mg/kg diariamente, o desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg diariamente. Los comprimidos orales pueden incluir el/los ingrediente(s) activo(s) mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables compatibles, tales como diluyentes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Las cargas inertes adecuadas incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares.

Los excipientes líquidos orales ejemplares incluyen etanol, glicerol, agua y similares. Almidón, polivinil-pirrolidona (PVP), glicolato sódico de almidón, celulosa microcristalina y ácido alginico son agentes disgregantes ejemplares. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, se pueden recubrir los comprimidos con un material, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato, para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal, o se pueden recubrir con un recubrimiento entérico.

Las cápsulas para la administración oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda. Para preparar cápsulas de gelatina dura, se puede mezclar el/los ingrediente(s) activo(s) con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Se pueden preparar cápsulas de gelatina blanda mezclando el ingrediente activo con agua, un aceite, tal como aceite de cacahuete o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

Los líquidos para la administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes, o se pueden liofilizar o presentar como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo edulcorado antes de su uso. Dichas composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y similares); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendra o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico); agentes humectantes, tales como lecitina; y, si se desea, agentes saborizantes o colorantes.

Las composiciones de la invención se pueden formular para su administración rectal como un supositorio. Para uso parenteral, incluyendo las vías intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal o subcutánea, se pueden proporcionar los agentes de los modos de realización en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados o en aceite parenteralmente aceptable. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Dichas formas se pueden presentar en forma de dosis unitaria, tales como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas de múltiples dosis, tales como frascos a partir de los cuales se puede extraer la dosis apropiada, o en una forma sólida o preconcentrado que se pueda usar para preparar una formulación inyectable. Las dosis de infusión ilustrativas varían desde aproximadamente 1 a 1000 µg/kg/minuto de agente mezclado con un vehículo farmacéutico durante un periodo que varía desde varios minutos a varios días.

Para la administración nasal, inhalada u oral, se pueden administrar las composiciones farmacéuticas de la invención usando, por ejemplo, una formulación para pulverización que también contenga un vehículo adecuado.

Para las aplicaciones tópicas, los compuestos de los presentes modos de realización se formulan preferentemente como cremas o pomadas o un vehículo similar adecuado para su administración tópica. Para la administración tópica, se pueden mezclar los compuestos de la invención con un vehículo farmacéutico a una concentración de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 10 % de fármaco con respecto a vehículo. Otro modo de administración de los agentes de los modos de realización puede utilizar una formulación en parches para efectuar la administración transdérmica.

La dosificación real empleada puede variar dependiendo de los requisitos del paciente y la gravedad de la afección que se está tratando. La determinación de la pauta posológica apropiada para una situación particular está dentro del conocimiento de la técnica. Por conveniencia, se puede dividir la dosificación diaria total y administrar en porciones durante el día, según se requiera.

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se regulará de acuerdo con el criterio del médico especialista, que considerará factores tales como la edad, condición y estatura del paciente, así como la gravedad de los síntomas que se están tratando. Una pauta posológica diaria típica recomendada para la administración oral puede variar desde aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, preferentemente de 1 mg/día a 200 mg/día, en dos o cuatro dosis divididas.

En el presente documento se describe una formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula I o II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable y que comprende además uno o más agentes activos complementarios. Los procedimientos de tratamiento como se describe en el presente documento incluyen pautas en las que el compuesto de la invención y al menos un agente activo complementario se administra simultánea o secuencialmente.

La expresión "agente activo complementario" se refiere, en general, a agentes que se dirigen a la misma enfermedad, síntoma o afección médica o a uno diferente como el agente terapéutico principal. Los agentes activos complementarios pueden tratar, aliviar, mitigar o mejorar los efectos secundarios provocados por la administración de los agentes terapéuticos principales.

Ejemplos

Las entidades químicas no limitantes ejemplares y los procedimientos útiles en la preparación de los compuestos de la invención se describirán ahora por referencia a los ejemplos específicos que siguen. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden usar otras vías de síntesis para sintetizar los compuestos de acuerdo con la invención. Aunque en el presente documento se representan y analizan materiales de partida y reactivos específicos, se pueden sustituir fácilmente otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, se pueden modificar además muchos de los compuestos ejemplares preparados mediante los procedimientos descritos en vista de esta divulgación usando química convencional bien conocida por los expertos en la técnica.

Los expertos en la técnica reconocerán que, para obtener los diversos compuestos en el presente documento, se pueden seleccionar adecuadamente los materiales de partida de modo que los sustituyentes deseados finalmente se lleven al esquema de reacción con o sin protección, según resulte apropiado para proporcionar el producto deseado. De forma alternativa, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente deseado finalmente, un grupo adecuado que se pueda llevar al esquema de reacción y reemplazar según resulte apropiado con el sustituyente deseado. Cada una de las reacciones representadas en los esquemas de reacción se efectúa preferentemente a una temperatura desde aproximadamente 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente usado.

En los procedimientos de preparación de los compuestos de acuerdo con la invención, puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se pueden separar y/o purificar al grado deseado de homogeneidad mediante técnicas habituales en la técnica. Típicamente, dichas separaciones implican extracción de múltiples fases, cristalización a partir de un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de procedimientos que incluyen, por ejemplo: procedimientos y aparatos de cromatografía de fase inversa y de fase normal; de exclusión por tamaño; de intercambio iónico; de líquidos de alta, media y baja presión; cromatografía analítica a pequeña escala; de lecho móvil simulado (SMB) y en capa fina o gruesa preparativa, así como técnicas de cromatografía en capa fina a pequeña escala y ultrarrápida.

Las mezclas diaestereómeras se pueden separar en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiómera en una mezcla diaestereómera mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher, o formación de una mezcla de sales diaestereómeras, por ejemplo, con ácido tartárico o una amina quiral), separando los diastereómeros, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada o cromatografía y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando o desalando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quiral o preparar directamente mediante síntesis quiral. Los centros quirales de los compuestos de la presente invención se pueden designar como "R" o "S" como se define por las recomendaciones de 1974 de la IUPAC. Se pueden distinguir los enantiómeros enriquecidos o purificados mediante procedimientos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétrico, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

Condiciones experimentales generales

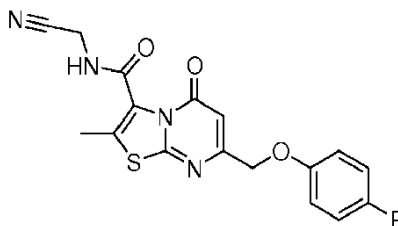
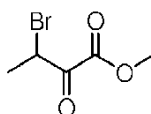
A menos que se indique de otro modo, se registraron los espectros de RMN de ¹H a temperatura ambiente usando un espectrómetro Varian Unity Inova (400 MHz) con una sonda de 5 mm de triple resonancia. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm con respecto a tetrametilsilano. Se han usado las siguientes abreviaturas: br = señal amplia, s = singlete, d = doblete, dd = doble doblete, t = triplete, c = cuartete, m = multiplete.

Los experimentos con microondas se llevaron a cabo usando un CEM Discover, Smith Synthesiser o un Biotage Initiator 60™, que usa un resonador de modo único y ajuste de campo dinámico, dando ambos reproducibilidad y control. Se pueden lograr temperaturas desde 40-250 °C y se pueden alcanzar presiones de hasta 30 bar.

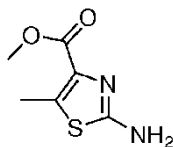
Se usaron experimentos de cromatografía de líquidos de alta presión - espectrometría de masas (CLEM) para detectar iones de masa asociada. Los espectrómetros tienen una fuente de electropulverización que funciona en modo de ión positivo y negativo. Se logró la detección adicional usando un detector de dispersión de luz por evaporación Sedex 85.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos representativos de la invención. A menos que se especifique de otro modo, todos los reactivos y disolventes fueron de calidad comercial estándar y se usaron sin purificación adicional. Los expertos en la técnica reconocerán que se pueden variar los materiales de partida, reactivos y condiciones descritos en los ejemplos y se pueden emplear etapas adicionales para producir los compuestos englobados por la presente invención.

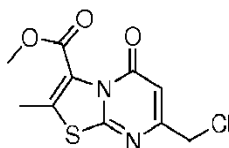
Procedimiento 1:

Ejemplo 1.1: N-(cianometil)-7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.**Etapla 1: 3-bromo-2-oxobutanoato de metilo.**

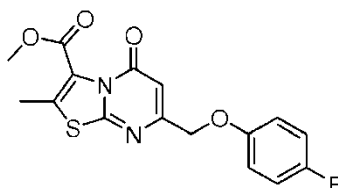
A una solución de 2-oxobutanoato de metilo (1,00 g, 8,61 mmol) en cloroformo (20 ml) se le añadieron gota a gota bromuro de hidrógeno en ácido acético (40 %, 1 ml) y bromo (1,40 g, 8,76 mmol) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 70 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución resultante se concentró al vacío para dar 3-bromo-2-oxobutanoato de metilo como un aceite amarillo (1,60 g, 95 %). Sin señal de CLEM.

Etapla 2: 2-amino-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una solución de 3-bromo-2-oxobutanoato de metilo (1,60 g, 8,20 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió tiourea (625 mg, 8,21 mmol) con agitación. La solución resultante se sometió a reflujo durante 3 h en un baño de aceite. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se recogieron mediante filtración y se secaron al vacío para dar 2-amino-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo como un sólido gris (900 mg, 64 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 173$.

Etapla 3: 7-(clorometil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo.

A una mezcla de 2-amino-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (200 mg, 1,16 mmol) y 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (390 mg, 2,32 mmol) se le añadió poli(ácido fosfórico) (5 ml). La mezcla de reacción se agitó 1 h a 110 °C. Entonces, la reacción se desactivó con agua (20 ml). El valor de pH de la solución se ajustó a pH 8 con hidróxido de sodio (ac., 10 mol/l) y se extrajo con diclorometano (2x100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar 7-(clorometil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo como un sólido amarillo claro (120 mg, 38 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 273$.

Etapla 4: 7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo.

A una solución de 7-(clorometil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,73 mmol), yoduro de potasio (60 mg, 0,37 mmol) y carbonato de potasio (200 mg, 1,45 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadió 4-fluorofenol (125 mg, 1,12 mmol). Después de agitar 2 h a 85 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar 7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo como un sólido blanco (220 mg, 86 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 349$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,02-6,92 (m, 2H), 6,91 - 6,86 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

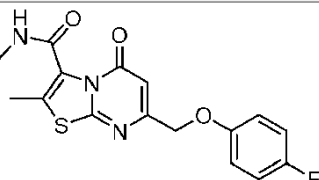
Etapas 5: ácido 7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxílico.

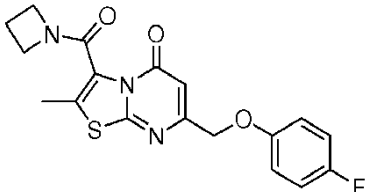
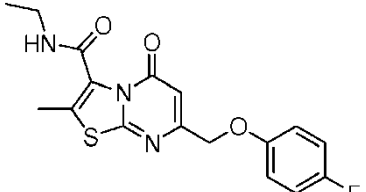
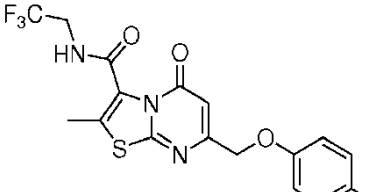
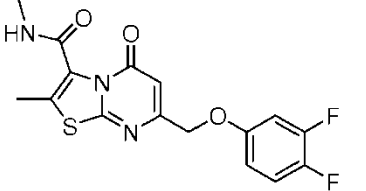
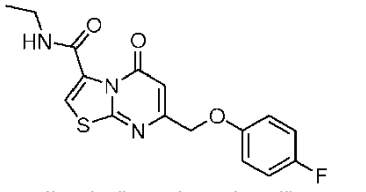
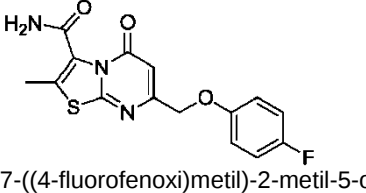
A una solución de 7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo (5,00 g, 14,3 mmol) en tetrahidrofurano (400 ml) y agua (200 ml) se le añadió hidróxido de litio (7,00 g, 167 mmol). La solución resultante se agitó a 25 °C durante 30 h. Después de que se consumiera el material de partida (mediante CCF), el pH de la solución se ajustó a 7 con cloruro de hidrógeno 2 N. Entonces, la solución se concentró al vacío hasta que precipitara un sólido. Los sólidos se filtraron y lavaron con tetrahidrofurano para dar ácido 7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxílico como un sólido blanco (1,70 g, 36 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 335$.

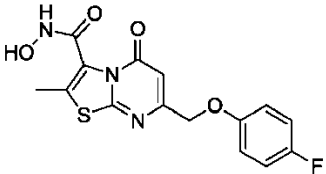
Etapas 6: N-(cianometil)-7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.

A una solución de ácido 7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxílico (100 mg, 0,30 mmol), clorhidrato de 2-aminoacetnitrilo (56 mg, 0,61 mmol), trietilamina (90 mg, 0,90 mmol), 4-dimetilaminopiridina (4 mg, 0,03 mmol) y 1-hidroxibenzotrizol (80 mg, 0,60 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml) se le añadió clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (115 mg, 0,6 mmol) con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (30:1) para dar *N*-(cianometil)-7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida como un sólido blanco (22,7 mg, 20 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 373$; RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,22 (m, 1H), 7,18-7,03 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,36-4,31 (m, 2H), 2,34 (s, 3H).

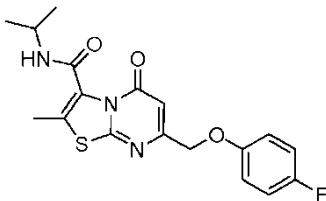
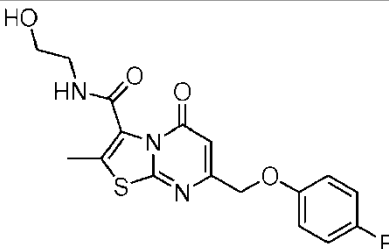
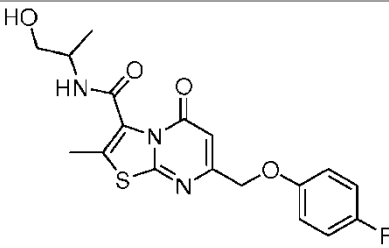
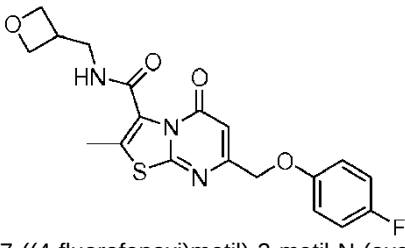
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al ejemplo 1.1:

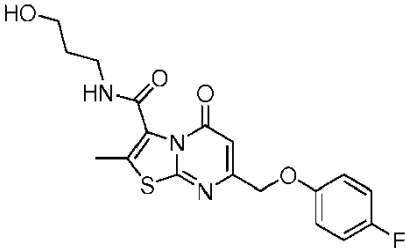
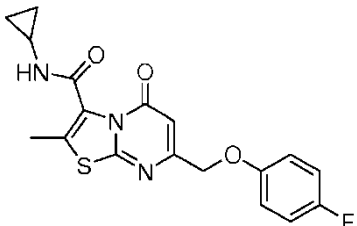
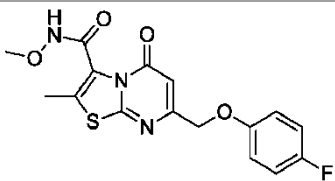
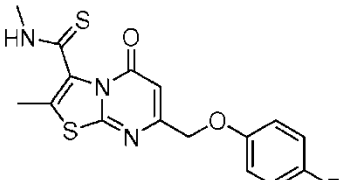
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de 1H
1.2	 7-(4-fluorofenoximetil)-<i>N</i>,2-dimetil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	348,0	RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,01-6,95 (m, 2H), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,01 (a, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,09-3,04 (m, 3H), 2,42 (s, 3H)

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ^1H
1.3	 3-[(azetidin-1-il)carbonil]-7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	374,0	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,03-6,87 (m, 4H), 6,48 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,43-4,34 (m, 1H), 4,20-4,02 (m, 2H), 3,93-3,86 (m, 1H), 2,41-2,33 (m, 5H)
1.4	 N-etil-7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	361,9	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,01-6,95 (m, 2H), 6,90-6,86 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,57-3,50 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,31-1,27 (m, 3H)
1.5	 7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	415,9	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,21-9,19 (m, 1H), 7,17-7,04 (m, 4H), 6,29 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,05-4,14 (m, 2H), 2,33 (s, 3H)
1.6	 7-(3,4-difluorofenoximetil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	365,95	RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,38-8,36 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,25-7,24 (m, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,77-2,74 (m, 3H), 2,29 (s, 3H)
1.7	 N-etil-7-(4-fluorofenoximetil)-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	348,0	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,64 (a, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,87-7,03 (m, 4H), 6,58 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,42-3,51 (m, 2H), 1,24-1,28 (m, 3H)
1.8	 7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	334,1	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,90 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,10-6,98 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,36 (s, 3H).

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
1.9	 7-((4-fluorofenoxi)metil)-N-hidroxi-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	350,1	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,91 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 7,19-7,09 (m, 2H), 7,09-6,98 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,35 (d, J = 1,9 Hz, 3H)

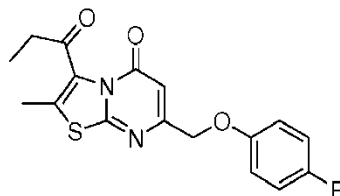
Los siguientes compuestos adicionales se prepararon usando los procedimientos descritos anteriormente.

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
1.10	 7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-N-(propan-2-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	376,10	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,02-6,99 (m, 2H), 6,95-6,91 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,36-4,34 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,32 (s, 6H)
1.11	 7-(4-fluorofenoximetil)-N-(2-hidroxietil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	378,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,04 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,80-3,73 (m, 2H), 3,56-3,51 (m, 2H), 2,46 (s, 3H)
1.12	 7-(4-fluorofenoximetil)-N-(1-hidroxipropan-2-il)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	392,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,01-6,96 (m, 2H), 6,91-6,85 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,87-5,03 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,23-4,25 (m, 1H), 4,08-03 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,30-1,27 (m, 3H)
1.13	 7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-N-(oxetan-3-ilmetil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	404,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,09-7,00 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,87-4,85 (m, 2H), 4,57-4,53 (m, 2H), 3,72-3,70 (m, 2H), 3,41-3,38 (m, 1H), 2,45 (s, 3H)

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ^1H
1.14	 7-((4-fluorofenoxi)metil)-N-(3-hidroxipropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	392,0	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,02-6,97 (m, 2H), 6,91-6,88 (m, 2H), 6,53 (a, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,90-3,85 (m, 2H), 3,70-3,66 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,95-1,89 (m, 2H)
1.15	 N-ciclopropil-7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	374,0	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,01-6,95 (m, 2H), 6,89-6,85 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 0,93-0,87 (m, 2H), 0,81-0,74 (m, 2H).
1.16	 7-((4-fluorofenoxi)metil)-N-metoxi-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	364,1	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,50 (s, 1H), 7,19-7,09 (m, 2H), 7,09-6,99 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).
1.17	 7-(4-fluorofenoximetil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbotioamida	363,9	RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,04-6,97 (m, 4H), 6,38 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Procedimiento 2:**Ejemplo 2.1: 7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-3-propionil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.**

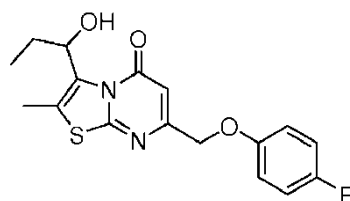
5



10 A una solución de 7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo (del ejemplo 1.1, etapa 4; 100 mg, 0,29 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió bromuro de etilmagnesio (0,14 ml, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Entonces, la reacción se desactivó mediante adición de agua, se extrajo con diclorometano (3x30 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para proporcionar 7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-3-propionil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido blanco (91,9 mg, 92 %). CLEM (ESI): $\text{M}+\text{H}^+ = 347,0$.

15

Ejemplo 2.2: 7-((4-fluorofenoxi)metil)-3-(1-hidroxipropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

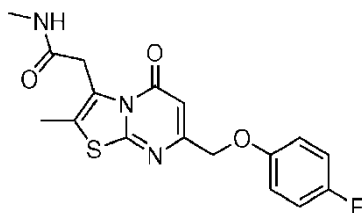


A una solución de 7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-3-propionil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 2.1; 20,0 mg, 0,060 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió borohidruro de sodio (4,70 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Entonces, la reacción se desactivó mediante cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml), se extrajo con diclorometano (3x30 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con diclorometano/metanol (50:1) para dar 7-((4-fluorofenoxi)metil)-3-(1-hidroxipropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido blanco (4,50 mg, 21 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 349,0; RMN de 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,05-7,03 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 5,11-5,01 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,96-1,83 (m, 2H), 0,97-0,92 (m, 3H).

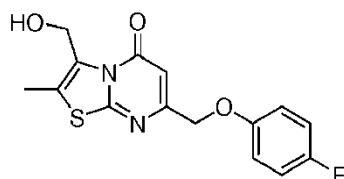
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al ejemplo 2.1 y 2.2:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de 1H
2.3	 7-(4-fluorofenoximetil)-3-(1-hidroxietil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	335,20	RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,18-7,12 (m, 2H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,68-5,62 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,43-1,41 (m, 3H)
2.4	 7-(4-fluorofenoximetil)-3-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	349,10	RMN de 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,18-7,13 (s, 2H), 7,08-7,05 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,65 (s, 6H)
2.5	 3-acetil-7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	333,0	RMN de 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,08-7,01 (m, 4H), 6,46 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 2.6: 2-(7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)-N-metilacetamida.

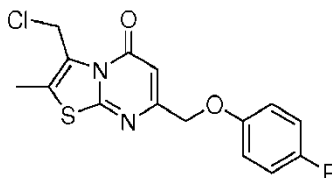


Etapas 1: 7-((4-fluorofenoxi)metil)-3-(hidroximetil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



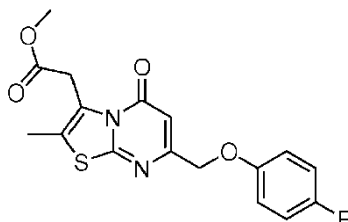
En un matraz de fondo redondo de 25 ml en nitrógeno se añadió una solución de 7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo (del ejemplo 1.1, etapa 5) (200 mg, 0,57 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y una solución de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (1,1 mol/l, 1 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con agua (30 ml), se extrajo con diclorometano (3x50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol (50:1) para dar 7-((4-fluorofenoxi)metil)-3-(hidroximetil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido blanquecino (150 mg, 77 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 321,0$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,02-6,87 (m, 4H), 6,48 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).

Etapla 2: 3-(clorometil)-7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



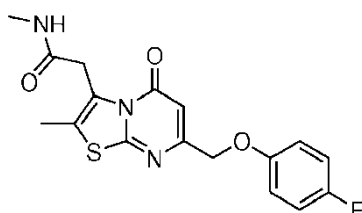
A una solución de 7-(4-fluorofenoximetil)-3-(hidroximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (200 mg, 0,62 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,5 ml) y *N,N*-dimetilformamida (10 mg, 0,14 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con diclorometano/acetato de etilo (50/1) para dar 3-(clorometil)-7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido blanco (150 mg, 71 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 339,0$; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,01-6,96 (m, 2H), 6,92-6,89 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 2,45 (s, 3H).

Etapla 3: 2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]acetato de metilo.



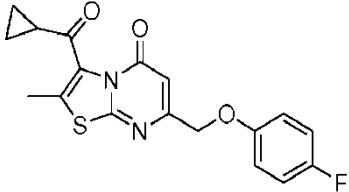
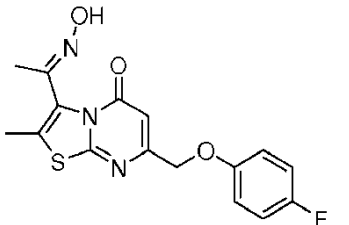
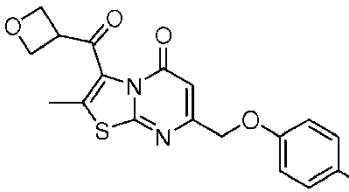
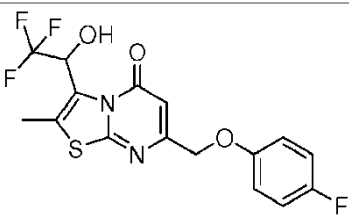
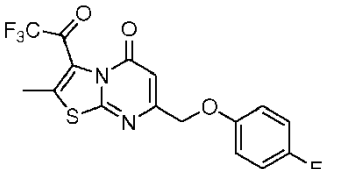
A una solución de 3-(clorometil)-7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (200 mg, 0,59 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (60 mg, 0,08 mmol), carbonato de potasio (163 mg, 1,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 25 °C en atmósfera de monóxido de carbono (5 atm). Después de su filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con diclorometano/acetato de etilo (50/1) para dar 2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]acetato de metilo como un sólido blanco (120 mg, 56 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 363,2$; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,01-6,95 (m, 2H), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Etapla 4: 2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metilacetamida.



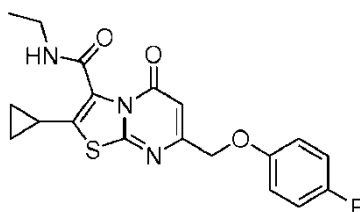
Se añadieron 2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]acetato de metilo (70 mg, 0,19 mmol) y una metilamina en solución de etanol (30 %, 5 ml) a un matraz de fondo redondo de 25 ml. La solución resultante se agitó durante 30 min a 40 °C y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con diclorometano/acetato de etilo (10/1) para dar 2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metilacetamida como un sólido blanco (38 mg, 54 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 362,0; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,02-6,87 (m, 5H), 6,44 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,78-2,76 (m, 3H), 2,51 (s, 3H).

Los siguientes ejemplos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente:

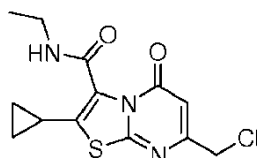
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de 1H
2.7	 3-ciclopropanocarbonil-7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	359,0	RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,02-6,87 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,38-1,31 (m, 2H), 1,17-1,11 (m, 2H)
2.8	 7-(4-fluorofenoximetil)-3-[1-(hidroxiimino)etil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	348,0	RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,07-6,98 (m, 4H), 6,38 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,36 (s, 2H), 2,29 (s, 1H), 2,18 (s, 1H), 2,10 (s, 2H)
2.9	 7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-3-(oxetano-3-carbonil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	375,0	RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,17-7,03 (m, 4H), 6,28 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,35-4,25 (m, 2H), 2,30 (s, 3H)
2.10	 7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi)etil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	389,0	RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (s, 1H), 7,03-6,96 (m, 2H), 6,93-6,87 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,35-5,33 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,50 (s, 3H)
2.11	 7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-3-(trifluoroacetil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	386,8	RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,03-6,96 (m, 2H), 6,93-6,87 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 2,44 (s, 3H)

Procedimiento 3:

Ejemplo 3.1: 2-ciclopropil-N-etil-7-((4-fluorofenoxi)metil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.



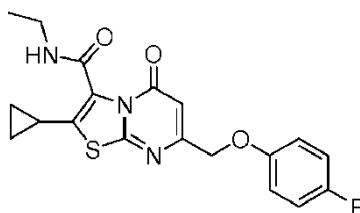
Etapla 1: 7-(clorometil)-2-ciclopropil-N-etil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.



5

A una solución de 2-amino-5-ciclopropil-N-etiltiazol-4-carboxamida (2,53 g, 12,8 mmol) en poli(ácido fosfórico) (16,0 g) se le añadió 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (4,20 g, 25,5 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a 110 °C. Entonces, la reacción se desactivó mediante agua (80 ml) y el valor de pH de la solución se ajustó a pH 7 con una solución de hidróxido de sodio (1 mol/l). La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3x50 ml), se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con diclorometano/acetato de etilo (5/1) para dar 7-(clorometil)-2-ciclopropil-N-etil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida como un sólido marrón (905 mg, 24 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 312,0.

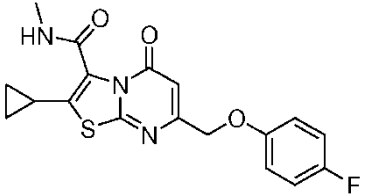
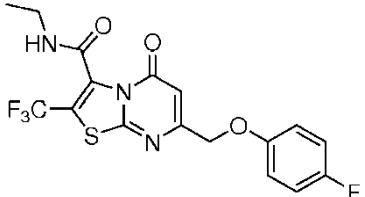
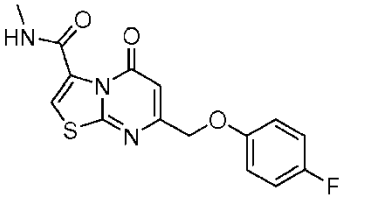
Etapla 2: 2-ciclopropil-N-etil-7-((4-fluorofenoxi)metil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.



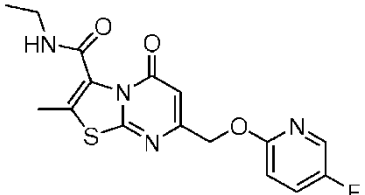
Una solución de 7-(clorometil)-2-ciclopropil-N-etil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (100 mg, 0,32 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se trató con yoduro de potasio (27,0 mg, 0,16 mmol), carbonato de potasio (88,0 mg, 0,64 mmol) y 4-fluorofenol (72,0 mg, 0,64 mmol). Entonces, la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con diclorometano/metanol (50/1) para dar 2-ciclopropil-N-etil-7-(4-fluorofenoximetil)-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida como un sólido blanco (36,4 mg, 29 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 388,0; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,00-6,95 (m, 2H), 6,90-6,84 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,57-3,53 (m, 2H), 2,19-2,09 (m, 1H), 1,32-1,27 (m, 3H), 1,22-1,08 (m, 2H), 0,90-0,83 (m, 2H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al ejemplo 3.1:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de 1H
3.2	7-(4-fluorofenoximetil)-N-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	401,9	RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,02-6,95 (m, 2H), 6,92-6,85 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,89 (sa, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,10-3,06 (m, 3H)

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
3.3	 2-ciclopropil-7-(4-fluorofenoximetil)-N-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	374,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,02-6,91 (m, 2H), 6,90-6,85 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,29-1,08 (m, 2H), 0,92-0,81 (m, 2H).
3.4	 N-etil-7-(4-fluorofenoximetil)-5-oxo-2-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	415,95	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,02-6,96 (m, 2H), 6,91-6,85 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,87 (a, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,60-3,51 (m, 2H), 1,31-1,27 (m, 3H)
3.5	 7-((4-fluorofenoxi)metil)-N-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	334,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,03-6,96 (m, 2H), 6,94-6,88 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,99 (s, 3H)

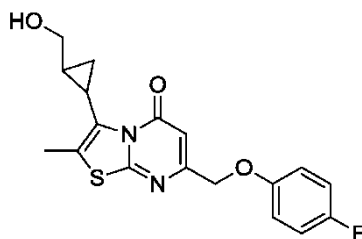
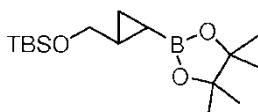
El siguiente ejemplo se preparó usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
3.6	 N-etil-7-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	363,15	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,99-7,98 (m, 1H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,26-1,22 (m, 3H)

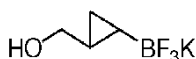
5 Procedimiento 4:

Ejemplo 4.1: 7-(4-fluorofenoximetil)-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

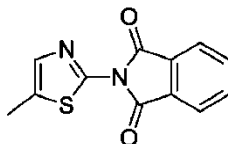
10 **Ejemplo 4.2: 7-(4-fluorofenoximetil)-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 1).**

Ejemplo 4.3: 7-(4-fluorofenoximetil)-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 2).**Etapla 1: *tert*-butildimetil((2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopropil)metoxi)silano.**

Se le añadió dietilcinc (1,0 M en hexano) (200 ml, 200 mmol) a diclorometano (200 ml) recién destilado en nitrógeno. Entonces, se añadió gota a gota una solución de ácido trifluoroacético (15,4 ml, 200 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0 °C. Tras agitar durante 30 min, se añadió una solución de diyodometano (16,1 ml, 200 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0 °C. Después de 30 min adicionales de agitación, se añadió una solución de (*E*)-*tert*-butildimetil(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)aliloxi)silano (30,0 g, 100 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó 2 h a temperatura ambiente y, entonces, se desactivó con agua. La reacción se extrajo con diclorometano (1000 ml x 2), se lavó con salmuera y, entonces, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar *tert*-butildimetil((2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopropil)metoxi)silano como un aceite incoloro (30 g, 96 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,58-3,53 (m, 1H), 3,44-3,38 (m, 1H), 1,17 (s, 12H), 0,87 (s, 9H), 0,66-0,63 (m, 1H), 0,54-0,49 (m, 1H), 0,06 (s, 6H), -0,35 a -0,25 (m, 2H).

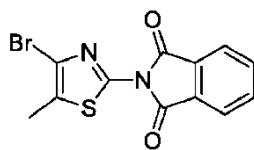
Etapla 2: *trans*-2-(hidroximetil)ciclopropiltrifluoroborato de potasio.

A una solución de *tert*-butildimetil((2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopropil)metoxi)silano (30,0 g, 100 mmol) en metanol (300 ml) se le añadió una solución de difluoruro de potasio (32,0 g, 400 mmol) en agua (100 ml) gota a gota a 0 °C. Después de agitar 1,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido resultante se suspendió en acetona (1 l) y se sometió a reflujo 20 min. Entonces, la mezcla heterogénea se filtró para eliminar el difluoruro de potasio y el filtrado se concentró. La extracción se repitió para el sólido filtrado. Los filtrados combinados se concentraron y disolvieron en acetona mínima seguido de la adición lenta de éter etílico hasta que la solución se volvió turbia. La mezcla se filtró y se recogió el sólido para proporcionar *trans*-2-(hidroximetil)ciclopropiltrifluoroborato de potasio (7,00 g, 40 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4,01-3,97 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 2,83-2,75 (m, 1H), 0,58-0,48 (m, 1H), 0,01 a -0,03 (m, 1H), -0,21 a -0,25 (m, 1H), -0,94 a -0,97 (m, 1H).

Etapla 3: 2-(5-metiltiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona.

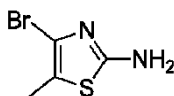
Se suspendieron 5-metiltiazol-2-amina (200 g, 1,75 mol) y anhídrido del ácido ftálico (272,4 g, 1,84 mol) en dioxano (2,5 l) y se calentaron a 110 °C durante la noche. CCF (DCM/MeOH = 20:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna en gel de sílice (DCM/MeOH = 50:1~20:1) para dar 2-(5-metiltiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona (240 g, 56 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI): M+H⁺ = 245,1; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01-7,99 (m, 2H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 2,51 (s, 3H).

Etapla 4: 2-(4-bromo-5-metiltiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona.



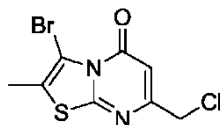
A una mezcla de 2-(5-metiltiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona (250 g, 0,819 mol) en THF (2 l) se le añadió *N*-bromosuccinimida (330 g, 1,85 mol) en porciones a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla se agitó durante la noche a 30 °C. CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo. La mezcla se filtró y la torta de filtro se secó para dar 2-(4-bromo-5-metiltiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona (210 g, 75 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 323,1, 325,1; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,03-8,00 (m, 2H), 7,95-7,93 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

Etapas 5: 4-bromo-5-metiltiazol-2-amina.



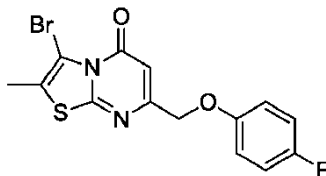
Una mezcla de 2-(4-bromo-5-metiltiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona (152 g, 0,471 mol) e hidracina monohidratada (29,5 g, 0,495 mol) en EtOH (1,5 l) se agitó durante la noche a 20 °C. CCF (DCM al 100 %) mostró que la reacción se había completado. Entonces, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de sílice (DCM al 100 %) para dar 4-bromo-5-metiltiazol-2-amina (67 g, 73 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 193,1; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (a, 1H), 5,11 (a, 1H), 2,23 (s, 1H).

Etapas 6: 3-bromo-7-(clorometil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



Una mezcla de 4-bromo-5-metiltiazol-2-amina (60 g, 0,31 mol) y 4-cloro-3-oxo-butanoato (62 g, 0,37 mol) en PPA (500 g) se agitó durante 2 h a 110 °C. CLEM mostró que la reacción se había completado. La capa acuosa se extrajo con DCM (300 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml x3) y salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1~50:1) para dar 3-bromo-7-(clorometil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (50 g, 55 %) como un sólido marrón. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 293,1, 295,1; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,39 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).

Etapas 7: 3-bromo-7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



A una solución de 3-bromo-7-(clorometil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (20 g, 0,068 mmol) en acetonitrilo (300 ml) se le añadió 4-fluorofenol (9,20 g, 0,082 mmol), yoduro de potasio (5,68 g, 0,034 mmol) y carbonato de potasio (26,1 g, 0,136 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a 80 °C y, entonces, se enfrió a temperatura ambiente. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía mediante acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar 3-bromo-7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (20 g, 80 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 369,1, 371,1; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,01-6,95 (m, 2H), 6,92-6,86 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 2,36 (s, 3H).

Etapas 8: 7-(4-fluorofenoximetil)-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona y 7-(4-fluorofenoximetil)-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 1 y enantiómero 2).

Se dispusieron 3-bromo-7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (500 mg, 1,36 mmol), carbonato de sodio (430 mg, 4,07 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocenopaladio (200 mg, 0,27 mmol), organotrifluoroboratos de potasio (500 mg, 2,80 mmol), 1,4-dioxano (12 ml) y agua (3 ml) en un tubo sellado de

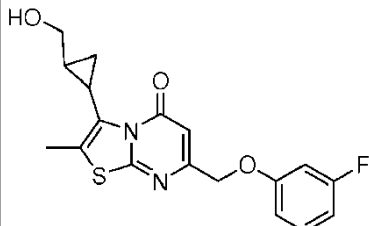
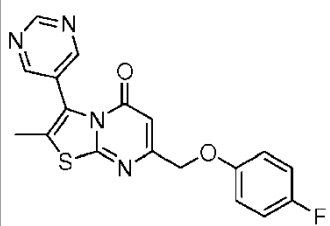
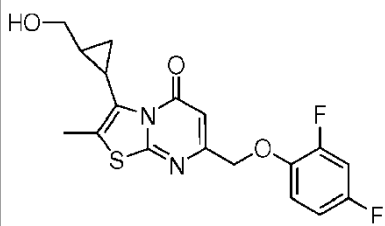
30 ml. La reacción se agitó a 120 °C durante 1,5 h en irradiación de microondas. Entonces, la reacción se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con diclorometano/acetato de etilo (2/1) para dar 7-(4-fluorofenoximetil)-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (ejemplo 4.1) como un sólido amarillo claro (3,00 g, 30 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 361,1; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,04-6,98 (m, 2H), 6,93-6,89 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,09-4,05 (m, 1H), 3,16-3,09 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,36-2,28 (m, 1H), 1,31-1,28 (m, 1H), 1,07-1,00 (m, 2H).

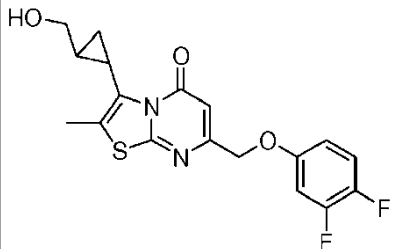
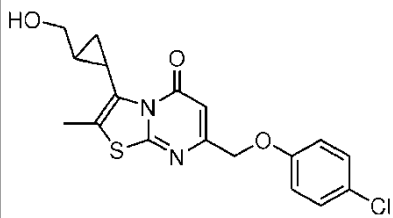
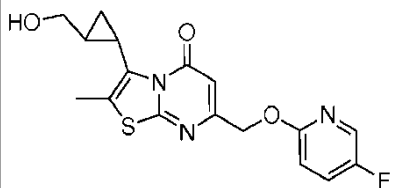
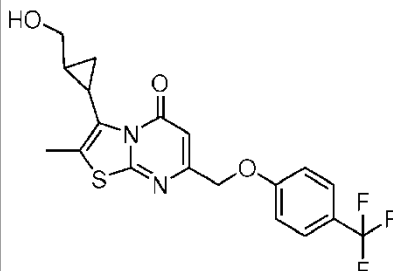
El ejemplo 4.1 se purificó mediante HPLC prep. quiral con las siguientes condiciones (Prep-SFC80): columna, Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 μ m; fase móvil, CO_2 y EtOH (DEA al 0,2 %) (CO_2 al 65 % de retención en 13 min); detector, UV 220 nm para dar dos enantiómeros.

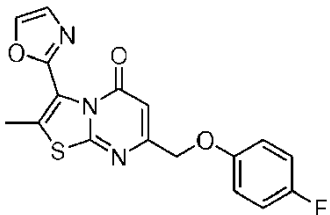
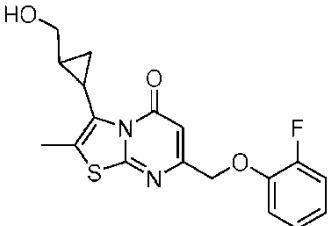
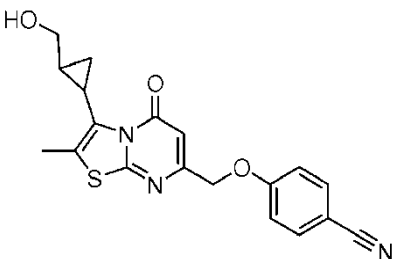
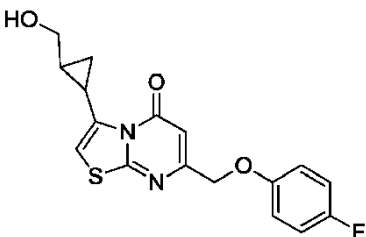
Pico (9,93 min): Enantiómero 1 (1,09 g, 10 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 361,0; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,03-6,87 (m, 4H), 6,46 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,16-3,08 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,31-2,23 (m, 1H), 1,32-1,26 (m, 1H), 1,07-0,96 (m, 2H).

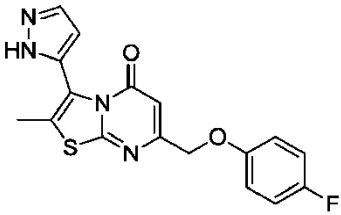
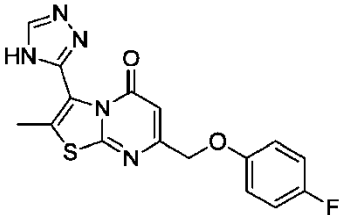
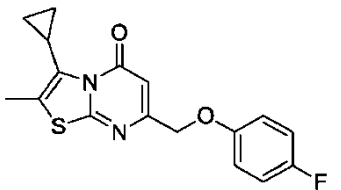
Pico (11,06 min): Enantiómero 2 (0,96 g, 10 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 361,0; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,02-6,89 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,16-3,09 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,30-2,28 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 1H), 1,07-1,01 (m, 2H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al ejemplo 4.1, 4.2 y 4.3:

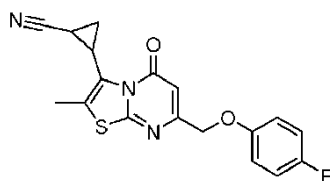
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de 1H
4.4	 7-((3-fluorofenoxi)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	361,0	RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26-7,21 (m, 1H), 6,76-6,64 (m, 3H), 6,45 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,08 -4,03 (m, 1H), 3,16-3,09 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,32-2,26 (m, 1H), 1,31-1,23 (m, 1H), 1,07-0,97 (m, 2H)
4.5	 7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	369,1	RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 7,01-6,87 (m, 4H), 6,40 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 2,29 (s, 3H)
4.6	 7-(2,4-difluorofenoximetil)-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	379,10	RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,95-6,86 (m, 2H), 6,81-6,74 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,08-4,03 (m, 2H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,40-2,27 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 1H), 1,07-0,96 (m, 2H)

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
4.7	 7-(3,4-difluorofenoximetil)-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	379,25	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,14-7,05 (m, 1H), 6,82-6,75 (m, 1H), 6,68-6,64 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,16-3,09 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,37-2,29 (m, 1H), 1,34-1,27 (m, 2H), 1,08-0,98 (m, 2H)
4.8	 7-(4-clorofenoximetil)-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	377,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,26-7,24 (m, 2H), 6,91-6,87 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,11-4,03 (m, 1H), 3,16-3,09 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,40-2,28 (m, 1H), 1,27-1,19 (m, 1H), 1,07-1,01 (m, 2H)
4.9	 7-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	362,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,02-8,01 (m, 1H), 7,60-7,59 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,64-3,60 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,23-2,17 (m, 1H), 1,41-1,32 (m, 1H), 1,07-1,01 (m, 2H)
4.10	 3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-7-((4-(trifluorometil)fenoxi)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	411,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,60-7,56 (m, 2H), 7,04-7,01 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,17-3,13 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,34-2,27 (m, 1H), 1,30-1,26 (m, 1H), 1,08-1,01 (m, 2H).

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
4.11	 7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-3-(oxazol-2-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	358,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,85 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,01-6,86 (m, 4H), 6,42 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).
4.12	 7-((2-fluorofenoxi)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	361,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,17-6,96 (m, 4H), 6,57 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,09-4,08 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,32-2,17 (m, 1H), 1,31-1,28 (m, 1H), 1,09-1,02 (m, 2H)
4.13	 4-((3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metoxi)benzonitrilo	368,0	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,82-7,79 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,59-4,55 (m, 1H), 3,48-3,44 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,33-1,25 (m, 1H), 0,89-0,86 (m, 2H)
4.14	 7-((4-fluorofenoxi)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	347,1	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,18-7,10 (m, 2H), 7,10-7,03 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,43 (dd, J = 6,6, 4,6 Hz, 1H), 3,55-3,36 (m, 2H), 2,63-2,54 (m, 1H), 1,41-1,26 (m, 1H), 1,01 (dt, J = 8,5, 5,2 Hz, 1H), 0,87 (dt, J = 8,4, 5,2 Hz, 1H).

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
4.15	 7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-3-(1H-pirazol-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	357,1	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,97 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,19-7,09 (m, 2H), 7,09-6,97 (m, 2H), 6,47-6,26 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,20 (s, 3H).
4.16	 7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-3-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	358,1	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,64 (s, 1H), 7,18-7,08 (m, 2H), 7,08-7,00 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 2,22 (d, J = 13,2 Hz, 3H).
4.17	 3-ciclopropil-7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	331,1	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,20-7,09 (m, 2H), 7,09-6,96 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 2,35 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 2,16 (tdd, J = 8,5, 5,1, 1,9 Hz, 1H), 0,99-0,87 (m, 2H), 0,75-0,58 (m, 2H).

Ejemplo 4.18: cis-2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropano-1-carbonitrilo

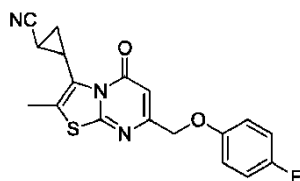


5

y

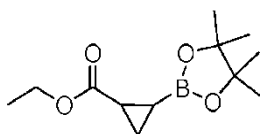
Ejemplo 4.18A: trans-2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropano-1-carbonitrilo.

10



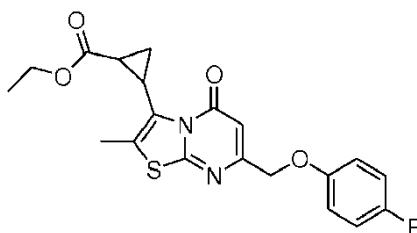
Etapas 1: 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopropanocarboxilato de metilo.

15



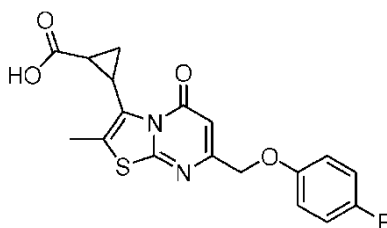
A una solución de 2-etnil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (10,0 g, 4,38 mmol) y acetato de paladio (166 mg, 0,44 mmol) en éter (50 ml) se le añadió gota a gota 2-diazoacetato de etilo (6,60 g, 5,47 mmol) en éter (20 ml) durante 10 min a temperatura ambiente. De nuevo, se añadieron gota a gota acetato de paladio (166 mg, 0,44 mmol) y 2-diazoacetato de etilo (6,60 g, 5,47 mmol) en éter (20 ml) durante otros 10 min. Entonces, la solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de su filtración a través de óxido de aluminio activo, el filtrado se concentró al vacío para dar 2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de etilo como un aceite amarillo (24,0 g). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: 2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropano-1-carboxilato de etilo.



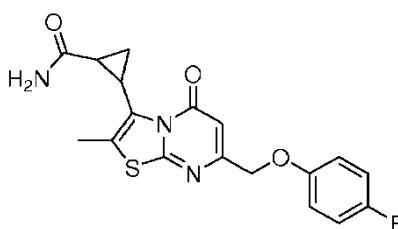
A una solución de 3-bromo-7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 4.1, etapa 7) (500 mg, 1,35 mmol), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (2,25 g, 6,37 mmol) y carbonato de potasio (697 mg, 5,20 mmol) en 5:1 acetonitrilo/agua (12 ml) se le añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (54,7 mg, 0,06 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a 120 °C en un tubo de microondas de 20 ml. Entonces, el procedimiento se aumentó a escala a 5 g (10 lotes) usando el mismo procedimiento. Después de su concentración al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para dar 2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropano-1-carboxilato de etilo como un aceite rojo (1,50 g, 28 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 403,0$.

Etapa 3: ácido 2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropano-1-carboxílico.



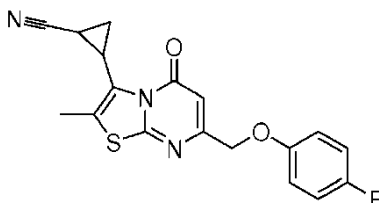
A una solución de 2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropano-1-carboxilato de etilo (1,50 g, 3,75 mmol) en tetrahidrofurano/agua (100/10 ml) se le añadió hidróxido de litio (850 mg, 35,5 mmol) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a 4-5 con cloruro de hidrógeno (1 mol/l). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml) se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de su filtración, el filtrado se concentró al vacío para dar ácido 2-[7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropano-1-carboxílico como un aceite amarillo (800 mg, 57 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 375,0$.

Etapa 4: 2-[7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida.



A una solución de ácido 2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropano-1-carboxílico (800 mg, 2,25 mmol), trietilamina (325 mg, 3,25 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió cloroformiato de propan-2-ilo (325 mg, 2,75 mmol). La solución se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Entonces, se añadió hidróxido de amonio (10 ml, 2,60 mmol) y la solución se agitó durante 20 min adicionales a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con metanol al 3 % en diclorometano para dar 2-(7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropanocarboxamida como un sólido blanco (500 mg, 62 %).

Etapas 5: 2-(7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropanocarbonitrilo.



A una solución de 2-(7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropanocarboxamida (500 mg, 1,20 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (100 ml) y diclorofosfato de etilo (50 ml). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la reacción se desactivó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (1#-Pre-HPLC-005(Waters)): columna, columna OBD C₁₈ prep. SunFire, 5 µm, 19*150mm; fase móvil, agua con 10 mmol de NH₄HCO₃ y CH₃CN (CH₃CN 50,0 % hasta el 82,0 % en 10 min, hasta el 50,0 % en 2 min); detector, UV 254/220 nm para dar los isómeros *cis* (ejemplo 4,18; 200 mg, 42 %) y *trans* (ejemplo 4,18A; 60 mg, 12 %).

Ejemplo 4.18: CLEM (ESI): M+H⁺ = 356,2; RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,07-7,01 (m, 4H), 6,40 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,10-2,92 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 1H).

Ejemplos 4.19 y 4.20: El isómero *cis* (ej. 4.18) se purificó mediante HPLC prep. quiral con las siguientes condiciones (HPLC prep.-032): columna, Chiralpak IA, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil, hex (TEA al 1 %)/EtOH (EtOH al 50,0 % de retención en 12 min), flujo, 1,0 ml/min; detector, UV 254 nm para dar dos enantiómeros.

Ejemplo 4.19 (enantiómero 1 *cis*): Obtenido como un sólido blanco (58,6 mg, 16 %). Tiempo de retención de HPLC prep. quiral, 6,48 min; CLEM (ESI): M+H⁺ = 356,2; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,03-7,00 (m, 2H), 6,92-6,89 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,02-3,01 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,48-1,42 (m, 1H).

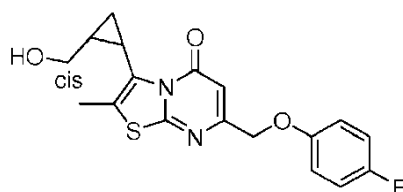
Ejemplo 4.20 (enantiómero 2 *cis*): Obtenido como un sólido blanco (67,8 mg, 19%). Tiempo de retención de HPLC prep. quiral, 8,80 min; CLEM (ESI): M+H⁺ = 356,2; RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,08-7,01 (m, 4H), 6,40 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,98-2,94 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 1H).

Ejemplos 4.21 y 4.22: El isómero *trans* (ej. 4.18A) se purificó mediante HPLC prep. quiral con las siguientes condiciones (HPLC prep.-032): columna, Chiralpak IA, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil, hex (TEA al 1 %)/IPA (IPA al 50,0 % de retención en 8 min), flujo, 1,0 ml/min; detector, UV 254 nm para dar dos enantiómeros.

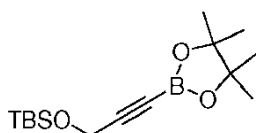
Ejemplo 4.21 (enantiómero 1 *trans*): Obtenido como un sólido blanco (7,1 mg, 1%). Tiempo de retención de HPLC prep. quiral, 2,28 min; CLEM (ESI): M+H⁺ = 356,2; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,05-6,91 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,86-1,70 (m, 1H), 1,62-1,57 (m, 1H).

Ejemplo 4.22 (enantiómero 2 *trans*): Obtenido (4,4 mg, 0,5 %). Tiempo de retención de HPLC prep. quiral, 3,97 min; CLEM (ESI): M+H⁺ = 356,2; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,05-6,93 (m, 2H), 6,95-6,91 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,06-2,66 (m, 1H), 1,86-1,80 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H).

Ejemplo 4.23: 7-(4-fluorofenoximetil)-3-[*cis*-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

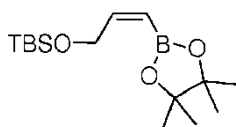


Etapas 1: *tert*-butildimetil[[3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-2-in-1-il]oxi]silano.



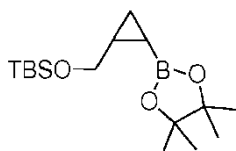
A una solución de *tert*-butildimetil(prop-2-in-1-iloxi)silano (200 mg, 1,17 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añadió *n*-butillitio 2,5 M (0,57 ml, 1,42 mmol) gota a gota a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 0,5 h a -78 °C. Entonces, se le añadió gota a gota 4,4,5,5-tetrametil-2-(propan-2-iloxi)-1,3,2-dioxaborolano (230 mg, 1,24 mmol) a -78 °C. La solución resultante se dejó que reaccionara durante 4 h adicionales mientras se mantenía la temperatura a -78 °C. Entonces, la reacción se desactivó mediante cloruro de hidrógeno en éter etílico (1 mol/l). Después de su concentración al vacío, el residuo se diluyó con éter etílico (20 ml) y los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró para dar *tert*-butildimetil[[3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-2-in-1-il]oxi]silano como un líquido amarillo claro (260 mg, 75 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4,35 (s, 2H), 1,27 (s, 12H), 0,90 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).

Etapas 2: *tert*-butildimetil[[3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-2-en-1-il]oxi]silano.



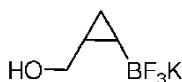
A una suspensión de hidruro-cloruro de bis(ciclopentadienil)circonio (230 mg, 0,88 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió gota a gota *tert*-butildimetil[[3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-2-in-1-il]oxi]silano (260 mg, 0,88 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) con agitación a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y, entonces, se desactivó mediante agua (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante una 1 h adicional a temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/50) para dar *tert*-butildimetil[[3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-2-en-1-il]oxi]silano como un aceite incoloro (200 mg, 76 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,58-6,47 (m, 1H), 5,35-5,30 (m, 1H), 4,34-4,33 (m, 2H), 1,27 (s, 12H), 0,90 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).

Etapas 3: *tert*-butildimetil[[2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopropil]metoxi]silano.



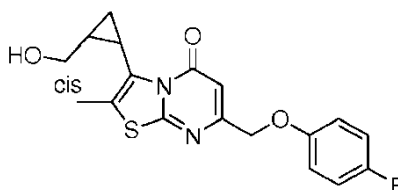
Se le añadió dietilcinc (1,0 M en hexanos) (4 ml, 4 mmol) a diclorometano (4 ml) recién destilado en nitrógeno. Entonces, se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0,31 ml, 4,00 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C. Tras agitar durante 20 min, se añadió una solución de dietilcinc en hexanos (0,32 ml, 4,00 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C. Después de 20 min adicionales de agitación, se añadió una solución de *tert*-butildimetil[[3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-2-en-1-il]oxi]silano (600 mg, 2,01 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C. Entonces, se agitó la solución resultante 1 h a temperatura ambiente y se desactivó con agua. La reacción se extrajo con diclorometano (100 mlx2), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar *tert*-butildimetil((2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopropil)metoxi)silano como un aceite incoloro (600 mg, 96 %).

Etapas 4: *cis*-2-(hidroximetil)ciclopropiltrifluoroborato de potasio.



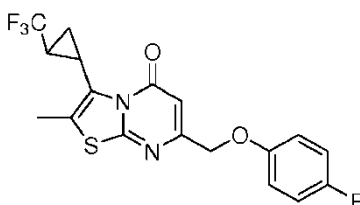
A una solución de *terc*-butildimetil((2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopropil)metoxi)silano (600 mg, 2,00 mmol) en metanol (4 ml) se le añadió gota a gota difluoruro de potasio (630 mg, 8 mmol) en agua (2 ml) a 0 °C. Después de agitación durante 1,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El sólido resultante se suspendió en acetona (20 ml) y se sometió a reflujo 20 min. Entonces, la mezcla heterogénea se filtró para eliminar el difluoruro de potasio y el filtrado se concentró. El procedimiento de extracción se repitió para el sólido filtrado. Los filtrados combinados se concentraron y disolvieron en acetona mínima seguido de la adición lenta de éter etílico hasta que la solución se volvió turbia. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se secaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco (150 mg, 43 %).

Etapas 5: 7-(4-fluorofenoximetil)-3-[cis-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

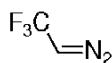


Se dispusieron 3-bromo-7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 4.1, etapa 7) (100 mg, 0,27 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfo)ferroceno-paladio (20,0 mg, 0,03 mmol), carbonato de sodio (60,0 mg, 0,57 mmol), cis-2-(hidroximetil)ciclopropiltrifluoroborato de potasio (100 mg, 0,56 mmol), acetonitrilo (3 ml) y agua (0,5 ml) en un tubo sellado de 10 ml. La mezcla de reacción final se calentó en un reactor de microondas durante 1,5 h a 120 °C. La mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (2:1) para dar 7-(4-fluorofenoximetil)-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido blanco (23,5 mg, 24 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 361,0; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,02-6,88 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,17-3,11 (m, 1H), 2,55-2,47 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,47-1,40 (m, 1H), 0,83-0,77 (m, 1H).

Ejemplo 4.24: trans-7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

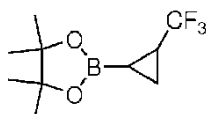


Etapas 1: 2-diazo-1,1,1-trifluoroetano.



A una solución de clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetan-1-amina (3,24 g, 23,9 mmol) en agua (5 ml) y éter etílico (10 ml) se le añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (1,84 g, 26,7 mmol) en agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración para dar 2-diazo-1,1,1-trifluoroetano como un líquido amarillo claro (1,32 g, 51 %). Sin señal de CLEM.

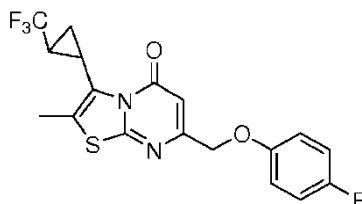
Etapas 2: 4,4,5,5-tetrametil-2-[2-(trifluorometil)ciclopropil]-1,3,2-dioxaborolano.



A una solución de 2-diazo-1,1,1-trifluoroetano (530 mg, 4,82 mmol) en éter (100 ml) se le añadió acetato de paladio (50,0 mg, 0,22 mmol). Entonces, se añadieron 2-etenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,66 g, 4,29 mmol) y acetato de paladio (50,0 mg, 0,22 mmol) con agitación durante 20 min. Después de que la solución resultante se agitara durante 1 h a temperatura ambiente, los sólidos se separaron por filtración. La solución resultante se

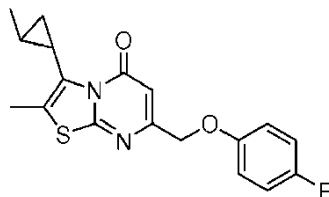
concentró al vacío para dar 4,4,5,5-tetrametil-2-[2-(trifluorometil)ciclopropil]-1,3,2-dioxaborolano como un aceite verde oscuro (580 mg, 51 %).

Etapas 3: *trans*-7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

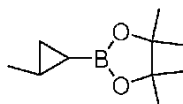


A una solución de 4,4,5,5-tetrametil-2-[2-(trifluorometil)ciclopropil]-1,3,2-dioxaborolano (384 mg, 1,63 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y agua (1 ml) se le añadió 3-bromo-7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (300 mg, 0,81 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfo)ferrocenopaladio (59 mg, 0,08 mmol) y carbonato de sodio (12 mg). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a 120 °C en atmósfera de nitrógeno y, entonces, se diluyó con agua (5 ml). Después de su extracción con diclorometano (3 x 30 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (condiciones: (HPLC prep.-005): columna, columna OBD C₁₈ prep. Xbridge, 5 µm, 19x150 mm; fase móvil, agua con 10 mmol de dicarbonato de amonio y acetonitrilo (acetonitrilo al 35,0 % hasta el 59,0 % en 10 min); detector, UV 254/220 nm) para dar 7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido blanco (4,40 mg, 1 %). CLEM (ESI): M+H⁺ = 399,2; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,02-6,96 (m, 2H), 6,92-6,87 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 2,81-2,76 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 1H), 1,18-1,10 (m, 1H).

Ejemplo 4.25: 7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-3-(2-metilciclopropil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

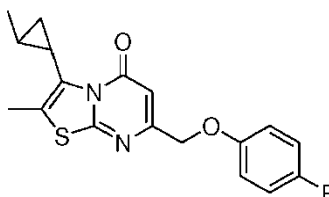


Etapas 1: 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilciclopropil)-1,3,2-dioxaborolano.



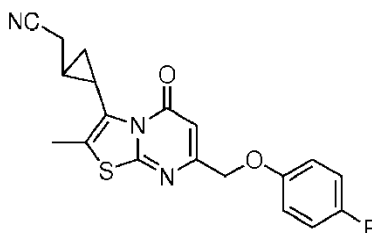
A una solución de dietilcinc 1 M en hexanos (0,36 ml, 0,36 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió una solución de ácido trifluoroacético (408 mg, 3,58 mmol) en diclorometano (4,0 ml), seguido de una solución de diyodometano (957 mg, 3,57 mmol) en diclorometano (4,0 ml) en nitrógeno y la solución de reacción se agitó durante 40 min a 0 °C. Entonces, se le añadió una solución de 4,4,5,5-tetrametil-2-[(1E)-prop-1-en-1-il]-1,3,2-dioxaborolano (300 mg, 1,79 mmol) en diclorometano (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 50 min adicionales a temperatura ambiente. La reacción se desactivó mediante una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml), se extrajo con éter de petróleo (3x20 ml), se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilciclopropil)-1,3,2-dioxaborolano como un sólido amarillo (300 mg). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (ESI): M+H⁺ = 376,1; RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,21 (s, 12H), 1,08-1,06 (m, 3H), 0,95-0,91 (m, 1H), 0,69-0,65 (m, 1H), 0,38 - 0,32 (m, 1H), -0,42 a -0,47 (m, 1H).

Etapas 2: 7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-3-(2-metilciclopropil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

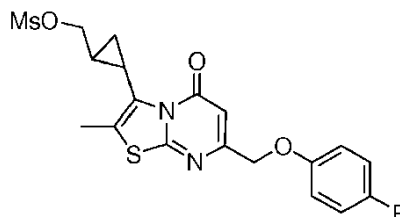


A una solución de 3-bromo-7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 4.1, etapa 7) (100 mg, 0,27 mmol) en acetonitrilo/agua (1,5/0,5 ml) se le añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilciclopropil)-1,3,2-dioxaborolano (100 mg, 0,55 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (20,3 mg, 0,03 mmol) y carbonato de sodio (57,0 mg, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se calentó en microondas con iridina durante 90 min a 120 °C. Entonces, la reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía con diclorometano/metanol (50/1) para dar 7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-3-(2-metilciclopropil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido blanquecino (17,6 mg, 18 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 345,1; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,01-6,95 (m, 2H), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,24-1,22 (m, 3H), 1,03-0,95 (m, 1H), 0,93-0,85 (m, 2H).

Ejemplo 4.26: *trans*-2-[2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil]acetónitrilo.

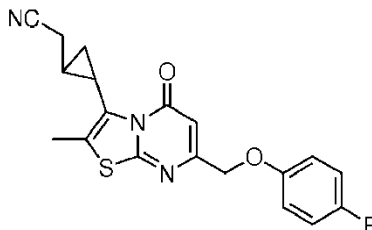


Etapla 1: [2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil]metilmetanosulfonato.



A una solución de 7-((3-fluorofenoxi)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 4.1, etapa 8) (40,0 mg, 0,11 mmol) en diclorometano (51 ml) se le añadió trietilamina (34,0 mg, 0,34 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (38,0 mg). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con metanol al 2 % en diclorometano para dar metanosulfonato de [2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil]metilo como un sólido blanquecino (40,0 mg, 82 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 439; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,03-6,89 (m, 4H), 6,41 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,65-4,59 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,42-2,21 (m, 1H), 1,56-1,02 (m, 3H).

Etapla 2: *trans*-2-[2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil]acetónitrilo.

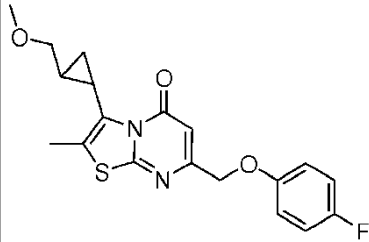
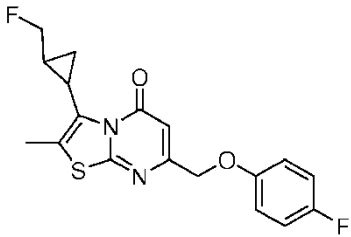


A una solución de metanosulfonato de [2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil]metilo (50,0 mg, 0,11 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se le añadió cianuro de sodio (50,0 mg). La solución resultante se agitó durante 1 h a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 ml), se lavó con agua (4 x 5 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (condiciones: columna, columna OBD C_{18} prep. SunFire, 5 μ m, 19*150 mm; fase móvil, agua con 10 mmol de bicarbonato de amonio y acetonitrilo (acetonitrilo al 18,0 % hasta el 28,0 % en 10 min, hasta el 95,0 % en 2 min, hasta el 18,0 % en 2 min); detector, UV 254/220 nm) para dar 2-[2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil]acetónitrilo como un sólido blanco (8,90 mg, 21 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 370,0; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,04-6,89 (m, 4H), 6,41

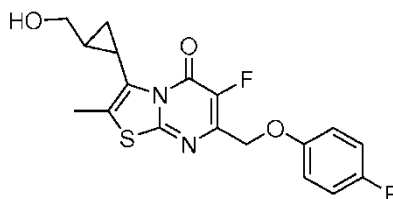
(s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,56-2,45 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,32-1,23 (m, 2H), 1,20-1,09 (m, 1H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al ejemplo 4.26:

5

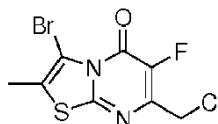
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
4.27	 7-(4-fluorofenoximetil)-3-[2-(metoximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	375,1	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,01-6,96 (m, 2H), 6,92-6,87 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,32-3,12 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,19-2,16 (m, 1H), 1,45-1,34 (m, 1H), 1,13-1,07 (m, 1H), 0,98-0,92 (m, 1H)
4.28	 3-(2-(fluorometil)ciclopropil)-7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	363,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,03-6,89 (m, 4H), 6,38 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,73-4,27 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,28-2,26 (m, 1H), 1,48-1,40 (m, 1H), 1,26-1,02 (m, 2H)

Ejemplo 4.29: 6-fluoro-7-((4-fluorofenoxi)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



10

Etapas 1: 3-bromo-7-(clorometil)-6-fluoro-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



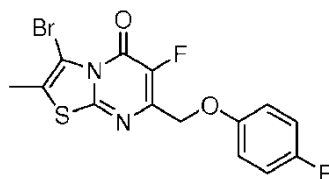
15

En un tubo sellado de 30 ml purgado y mantenido con nitrógeno se añadió una solución de 3-bromo-7-(clorometil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 4.1, etapa 6) (500 mg, 1,70 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (Selectfluor®; 600 mg, 1,69 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 h a 75 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con diclorometano para dar 3-bromo-7-(clorometil)-6-fluoro-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido blanquecino (250 mg, 40 %). CLEM (ESI): M+H⁺ = 311,0, 313,0; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4,55 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

20

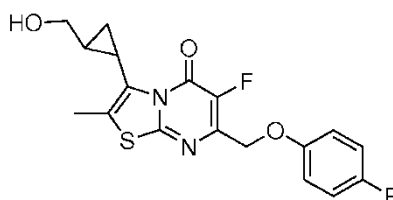
Etapas 2: 3-bromo-6-fluoro-7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

25



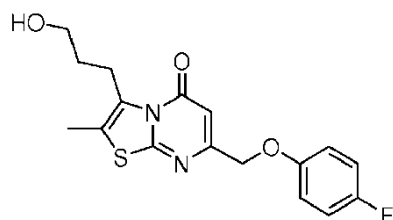
A una solución de 3-bromo-7-(clorometil)-6-fluoro-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (300 mg, 0,96 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió yoduro de potasio (83,0 mg, 0,48 mmol), carbonato de potasio (276 mg, 2,00 mmol) y 4-fluorofenol (224 mg, 2,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para dar 3-bromo-6-fluoro-7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido blanquecino (50,0 mg, 11 %). CLEM (ESI): M+H = 387,0, 389,0.

Etapla 3: 6-fluoro-7-((4-fluorofenoxi)metil)-3-(2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

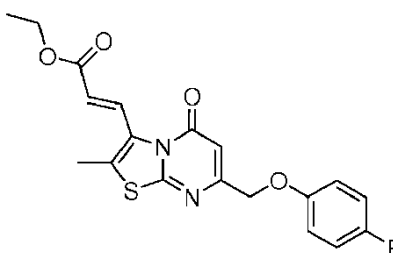


En un tubo sellado de 10 ml purgado y mantenido con nitrógeno se añadió una solución de 3-bromo-6-fluoro-7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (150 mg, 0,39 mmol) en acetonitrilo/agua (3/1 ml), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (29,0 mg, 0,04 mmol), carbonato de sodio (82,0 mg, 0,77 mmol) y trans-2-(hidroximetil)ciclopropiltrifluoroborato de potasio (del ejemplo 4.1, etapa 2) (138 mg, 0,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 120 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100/1) para dar 6-fluoro-7-((4-fluorofenoxi)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido blanquecino (26,1 mg, 18 %). CLEM (ESI): M+H⁺=379,0; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,98-6,91 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,33-2,27 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 1H), 1,08-0,99 (m, 2H).

Ejemplo 4.30: 7-(4-fluorofenoximetil)-3-(3-hidroxipropil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



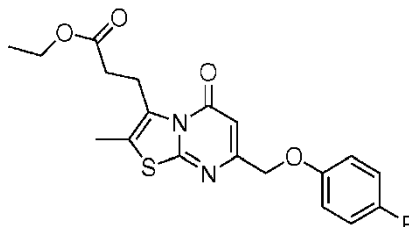
Etapla 1: (E)-etil-3-(7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)acrilato de etilo.



A una solución de 3-bromo-7-((3-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 4.1, etapa 7) (205 mg, 0,56 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió prop-2-enoato de etilo (110 mg, 1,10 mmol), tri-tolilfosfina (25 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (33,0 mg, 0,04 mmol) y trietilamina (110 mg, 1,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo al

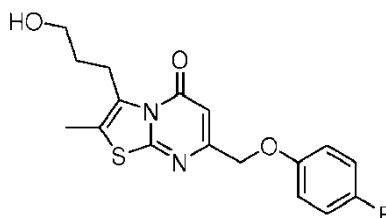
3 % en éter de petróleo para dar (E)-etil-3-(7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)acrilato de etilo como un sólido blanquecino (58,0 mg, 27 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 389,0$.

Etapla 2: 3-(7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il) propanoato de etilo.



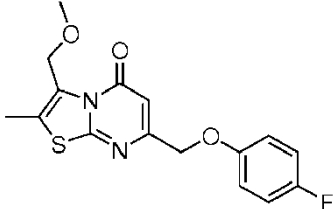
A una solución de (E)-etil-3-(7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)acrilato de etilo (58,0 mg, 0,15 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió paladio sobre carbono (50,0 mg). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (1,5 atm). Después de que los sólidos se separaran por filtración, la mezcla resultante se concentró al vacío para dar 3-(7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)propanoato de etilo (52,0 mg, 89 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI): $M+H^+ = 391,0$.

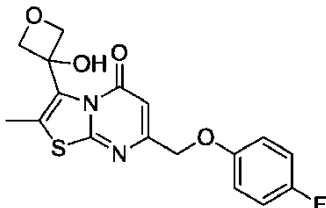
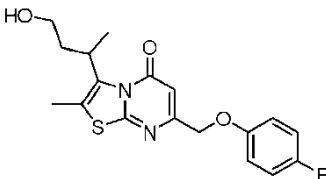
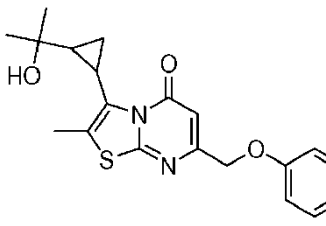
Etapla 3: 7-(4-fluorofenoximetil)-3-(3-hidroxipropil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



A una solución de 3-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]propanoato de etilo (42,0 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y metanol (1 ml) se le añadió borohidruro de litio (23,0 mg). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Entonces, la reacción se desactivó con agua (5 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con 3 % metanol en diclorometano para dar 7-(4-fluorofenoximetil)-3-(3-hidroxipropil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido blanco (6,3 mg, 1,7 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 349,1$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,02-6,91 (m, 4H), 6,46 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,36-3,32 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,96-1,89 (m, 2H).

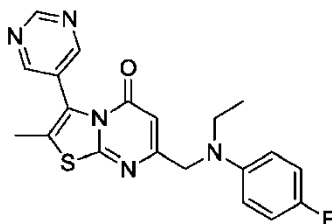
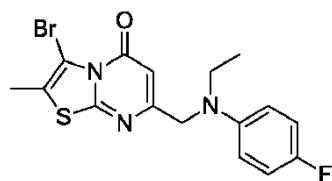
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de 1H
4.31	 7-(4-fluorofenoximetil)-3-(metoximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	335,20	RMN de 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,08-6,98 (m, 4H), 6,39 (s, 1H), 5,01-4,96 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
4.32	 7-((4-fluorofenoxi)metil)-3-(3-hidroxioxetan-3-il)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	363,1	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,49 (s, 1H), 7,20-7,09 (m, 2H), 7,09-6,93 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,92 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,63-4,45 (m, 2H), 2,26 (s, 3H).
4.33	 7-(4-fluorofenoximetil)-3-(4-hidroxibutan-2-il)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	363,0	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,03-6,98 (m, 2H), 6,93-6,90 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,46 (m, 4H), 2,08-1,92 (m, 2H), 1,36-1,33 (m, 3H)
4.34	 7-(4-fluorofenoximetil)-3-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	371,1	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,01-6,96 (m, 2H), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,45(s, 1H), 4,90 (s, 2H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,28(s, 3H), 1,25-1,20 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 1,05-0,90 (m, 2H)

Procedimiento 5:**Ejemplo 5.1: 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-pirimidin-5-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.**

5

**Etapas 1: 3-bromo-7-[(etil(4-fluorofenil)amino)metil]-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.**

10

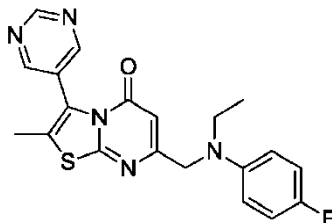
Una mezcla de 3-bromo-7-(clorometil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 4.1, etapa 6) (30 g, 0,1 mol), N-etil-4-fluoroanilina (18,5 g, 0,13 mol), carbonato de potasio (28,2 g, 0,2 mol) y yoduro de sodio (7,66 g, 0,05 mol) en acetonitrilo se calentó durante la noche a 80 °C. Entonces, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 ml) y se extrajo con diclorometano (200 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se

15

concentraron. El residuo se trituró con diclorometano para dar 3-bromo-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (21 g, 54 %) como un sólido blanquecino.

Etapas 2: 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-pirimidin-5-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

5

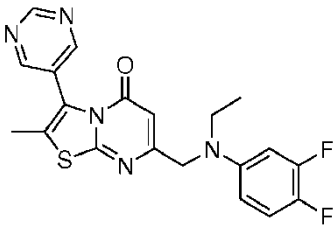
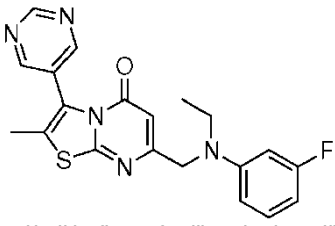
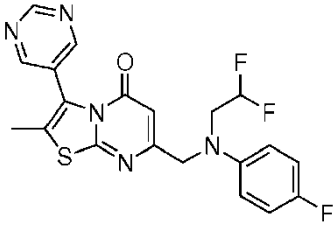
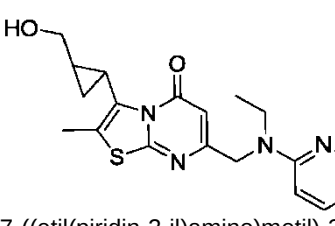
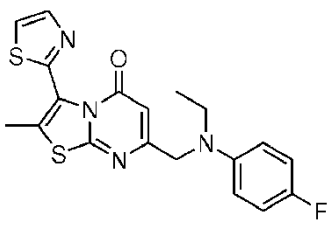


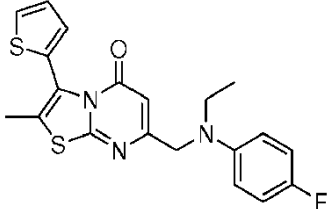
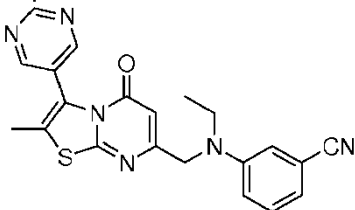
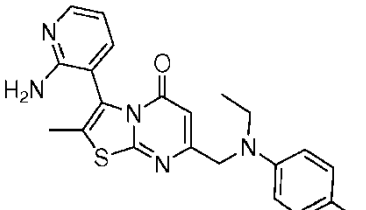
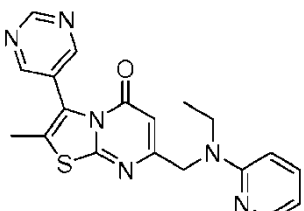
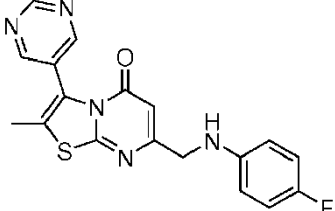
10 A una solución de 3-bromo-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (50 mg, 0,13 mmol) en acetonitrilo/H₂O (1,3/0,5 ml) se le añadió ácido (pirimidin-5-il)borónico (20,3 mg, 0,16 mmol), carbonato de sodio (40,5 mg, 0,379 mmol) y dicloruro de [1,1'-bis((difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (9,7 mg, 0,013 mmol). La mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas durante 20 min a 120 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol (95/5) para dar 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-pirimidin-5-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (14,8 mg, 30,0 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI): M+H⁺ = 396,1; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,18 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 6,98 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,62 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 2H), 5,85 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,47 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

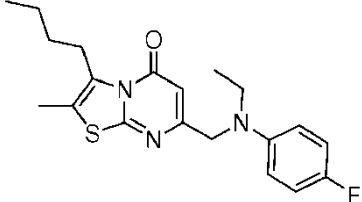
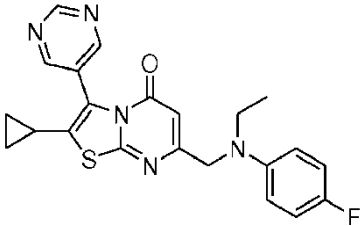
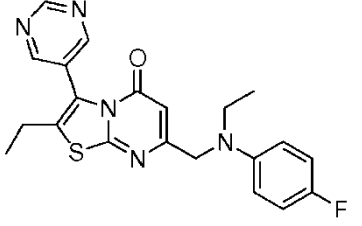
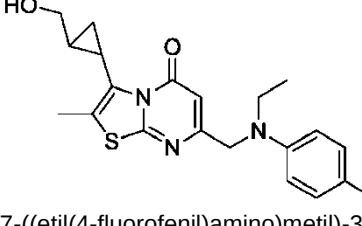
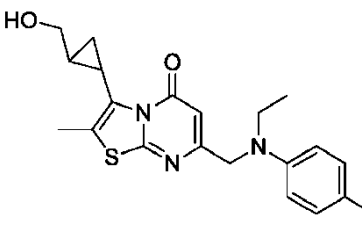
15

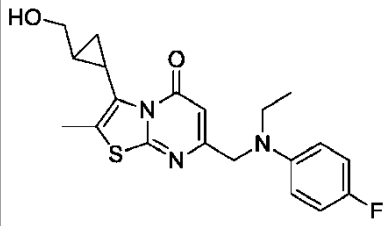
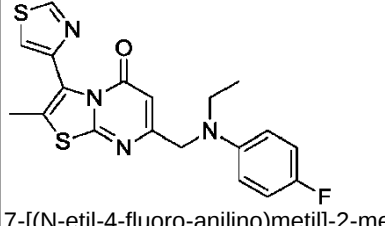
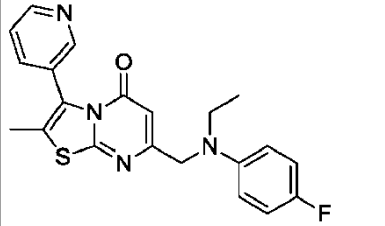
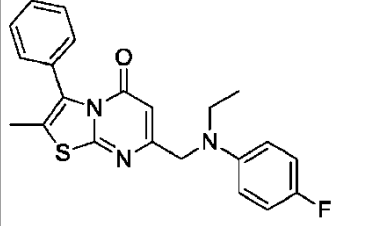
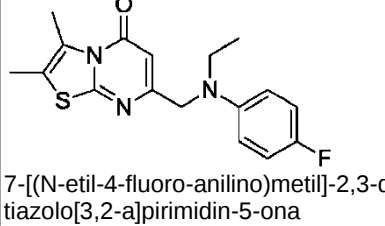
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al ejemplo 5.1:

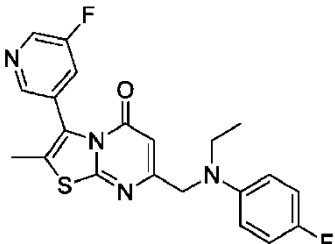
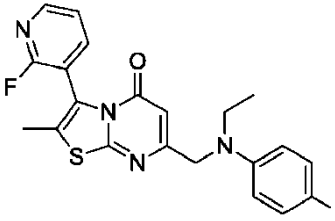
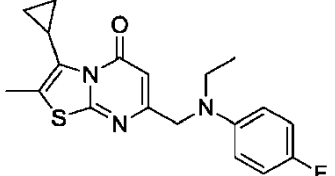
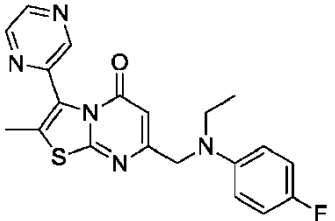
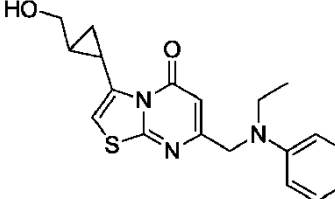
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
5.2	7-(((4-fluorofenil)(metil)amino)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	382,1	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,90 (s, 1H), 9,24 (s, 2H), 6,96-6,88 (m, 2H), 6,63-6,59 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).
5.3	7-(((4-fluorofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	450,1	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 9,13 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 6,94-6,86 (m, 2H), 6,79-6,75 (m, 2H), 5,97 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,25-4,16 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

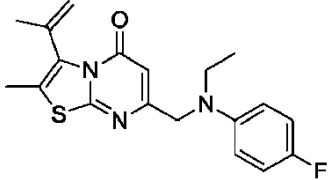
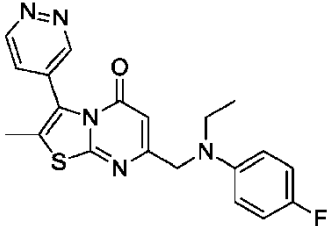
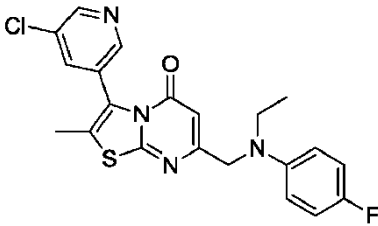
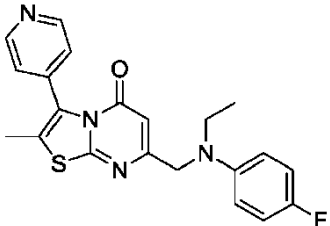
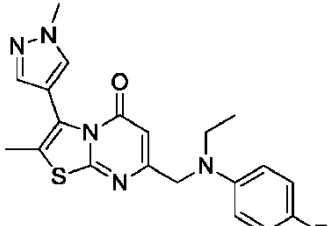
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
5.4	 7-(((3,4-difluorofenil)(etil)amino)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	413,8	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 9,17 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 7,07-6,97 (m, 1H), 6,57-6,49 (m, 1H), 6,42-6,38 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,22 (m, 3H).
5.5	 7-((etil(3-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	396,09	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,19 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 7,15-7,12 (m, 1H), 6,47-6,39 (m, 3H), 5,84 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,51-3,49 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,16-1,13 (m, 3H).
5.6	 7-(((2,2-difluoroetil)(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	432,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 9,20 (s, 1H), 8,89 (s, 2H), 6,90-6,77 (m, 2H), 6,30-5,93 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,93-3,83 (m, 2H), 2,29 (s, 3H).
5.7	 7-((etil(piridin-2-il)amino)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	371,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,15-8,13 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 6,60-6,50 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,24-4,21 (m, 1H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,62-3,55 (m, 2H), 3,10-3,03 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,27-2,25 (m, 1H), 1,26-1,21 (m, 4H), 1,05-0,95 (m, 2H).
5.8	 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(tiazol-2-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	401,0	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,00-7,91 (m, 2H), 7,00-6,94 (m, 2H), 6,70-6,62 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,48-3,45 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,14-1,10 (m, 3H).

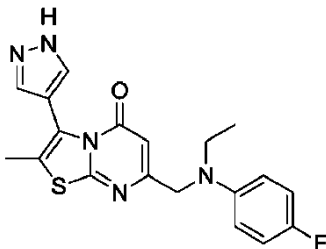
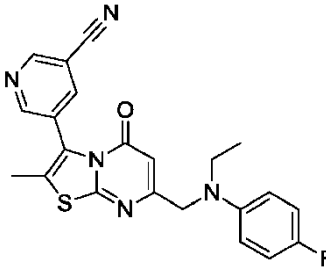
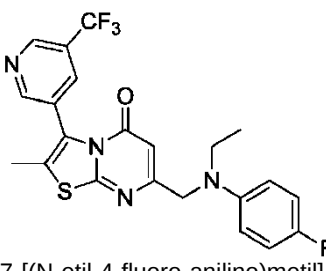
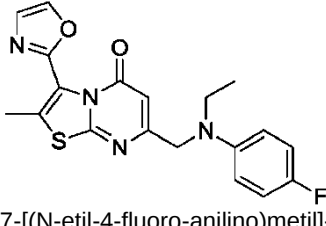
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ^1H
5.9	 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(tiofen-2-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	400,1	RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,61-7,59 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,92-6,85 (m, 2H), 6,67-6,62 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,52-3,49 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,21-1,18 (m, 3H).
5.10	 3-(etil((2-metil-5-oxo-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)amino)benzonitrilo	402,9	RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 9,06 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,87-6,84 (m, 3H), 5,88 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,52-3,45 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,19-1,12 (m, 3H).
5.11	 3-(2-aminopiridin-3-il)-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	409,8	RMN de ^1H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,94-7,90 (m, 1H), 7,25-7,24 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 2H), 6,63-6,52 (m, 3H), 5,90 (a, 2H), 5,74 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,46-3,44 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,14-1,10 (m, 3H)
5.12	 7-((etil(piridin-2-il)amino)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	379,0	RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 6,66-6,55 (m, 2H), 5,91 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,65-3,57 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,21-1,19 (m, 3H).
5.13	 7-((4-fluorofenilamino)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	368,0	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,25 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 6,95-6,86 (m, 2H), 6,69-6,65 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ^1H
5.14	 3-butil-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	374,1	RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 6,91-6,83 (m, 2H), 6,65-6,59 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,51-3,44 (m, 2H), 3,14-3,09 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 2H), 1,42-1,30 (m, 2H), 1,17-1,11 (m, 3H), 0,92-0,85 (m, 3H)
5.15	 2-ciclopropil-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-pirimidin-5-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	422,1	RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 9,17 (s, 1H), 8,89 (s, 2H), 6,93-6,87 (m, 2H), 6,68-6,64 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,57-3,51 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,23-1,20 (m, 3H), 1,11-1,04 (m, 2H), 0,91-0,79 (m, 2H).
5.16	 2-etil-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	410,0	RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 6,92-6,89 (m, 2H), 6,68-6,64 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,37-3,34 (m, 2H), 2,69-2,67 (m, 2H), 1,29-1,14 (m, 6H).
5.17	 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	402,1	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,94-6,77 (m, 2H), 6,58-6,34 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,17-4,03 (m, 2H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,29-2,24 (m, 1H), 1,29-1,19 (m, 4H), 1,06-0,94 (m, 2H)
5.18	 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 1)	402,1	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,94-6,77 (m, 2H), 6,58-6,34 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,17-4,03 (m, 2H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,29-2,24 (m, 1H), 1,29-1,19 (m, 4H), 1,06-0,94 (m, 2H)

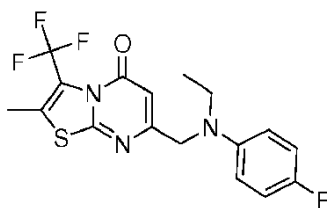
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ^1H
5.19	 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 2)	402,1	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,94-6,77 (m, 2H), 6,58-6,34 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,17-4,03 (m, 2H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,29-2,24 (m, 1H), 1,29-1,19 (m, 4H), 1,06-0,94 (m, 2H)
5.20	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-tiazol-4-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	401,2	
5.21	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-(3-piridil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	395,1	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,57 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (dt, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 7,8, 5,0 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,62 (dd, J = 9,2, 4,3 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,46 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,13 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
5.22	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-fenil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	394,1	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,39 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 7,32 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 6,98 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,62 (dd, J = 9,1, 4,3 Hz, 2H), 5,78 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,47 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
5.23	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2,3-dimetil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	332,1	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,98 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,61 (dd, J = 9,0, 4,3 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,47 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
5.24	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(5-fluoro-3-piridil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	413,1	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,62 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,91 - 7,79 (m, 1H), 6,98 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,62 (dd, J = 9,1, 4,3 Hz, 2H), 5,83 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,47 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,13 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
5.25	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(2-fluoro-3-piridil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	412	
5,26	 3-ciclopropil-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	358,1	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 6,98 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,61 (dd, J = 9,2, 4,3 Hz, 2H), 5,82 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,46 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,14 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,97-0,88 (m, 2H), 0,72-0,60 (m, 2H).
5,27	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-pirazin-2-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	396,1	
5.28	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	374,1	

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ^1H
5.29	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-isopropenil-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	358,1	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,98 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,61 (dd, J = 9,0, 4,3 Hz, 2H), 5,86 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,47 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
5.30	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-piridazin-4-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	396,1	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,28 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 9,22 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,03-6,91 (m, 2H), 6,69-6,55 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,47 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
5.31	 3-(5-cloro-3-piridil)-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	429,1	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,65 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,98 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,62 (dd, J = 9,2, 4,3 Hz, 2H), 5,83 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,47 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
5.32	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-(4-piridil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	395,1	
5.33	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-(1-metilpirazol-4-il)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	398,2	

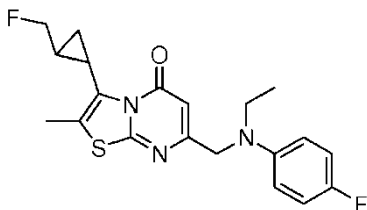
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
5.34	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-(1H-pirazol-4-il)tiазolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	384,1	
5.35	 5-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]piridin-3-carbonitrilo	420,1	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 6,98 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,62 (dd, J = 9,3, 4,3 Hz, 2H), 5,84 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,47 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
5.36	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-[5-(trifluorometil)-3-piridil]tiазolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	463,1	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 6,98 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,62 (dd, J = 9,0, 4,1 Hz, 2H), 5,83 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,47 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
5.37	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-oxazol-2-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	385,1	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,09 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,94-6,88 (m, 2H), 6,69-6,65 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,56-3,51 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,24-1,19 (m, 3H)

Ejemplo 5.38: 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(trifluorometil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

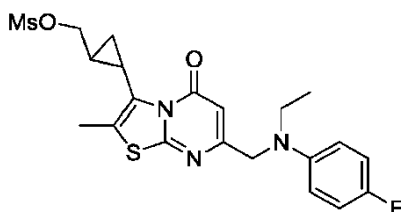


A una solución de 3-bromo-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 5.1, etapa 1) (200 mg, 0,50 mmol) en *N*-metil-pirrolidona (5 ml) se le añadió yoduro de cobre (I) (12 mg, 0,06 mmol) y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (146 mg, 0,76 mmol). La solución de reacción se agitó durante 8 h a 120 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para dar 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-3-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (21,1 mg, 11 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 385,8; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,94-6,88 (m, 2H), 6,59-6,54 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,46-3,43 (m, 2H), 2,60-2,51 (m, 3H), 1,24-1,22 (m, 3H).

Ejemplo 5.39: 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(trans-2-(fluorometil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

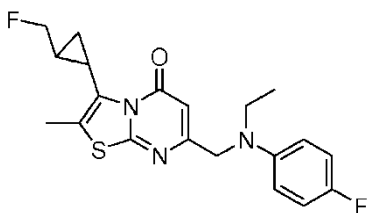


Etapla 1: metanosulfonato de (2-(7-((etil(4-fluorociclohexa-2,4-dienil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropil)metilo.



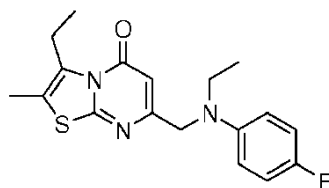
A una solución de 7-((etil(4-fluorociclohexa-2,4-dienil)amino)metil)-3-(2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 5.17) (50 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (22 mg, 0,19 mmol) y trietilamina (26 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 min a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró al vacío para dar metanosulfonato de (2-(7-((etil(4-fluorociclohexa-2,4-dienil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropil)metilo (60 mg, en bruto). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapla 2: 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(trans-2-(fluorometil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



A una solución de metanosulfonato de [2-(7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropil]metilo (60 mg, 0,13 mmol) en propan-2-ol (0,5 ml) se le añadió fluoruro de cesio (45,6 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 90 min a 80 °C y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-3-[trans-2-(fluorometil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido amarillo (3,1 mg, 6,0 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 390,1; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,95-6,89 (m, 2H), 6,72-6,65 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,72-4,26 (m, 2H), 3,52-3,45 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,28-2,22 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 1H), 1,26-1,15 (m, 4H), 1,08-1,01 (m, 1H).

Ejemplo 5.40: 3-etil-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



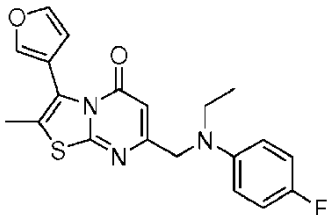
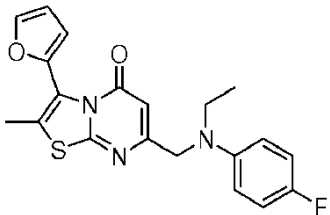
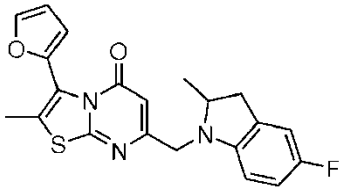
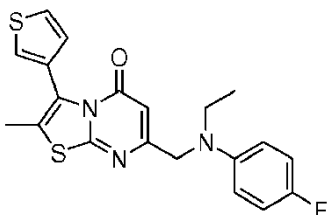
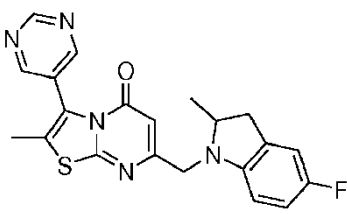
A una solución de 3-etenil-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (preparada por medio de un procedimiento similar al ejemplo 5,1) (75,0 mg, 0,22 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió paladio sobre carbono (100 mg). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Después de su filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para dar 3-etil-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido amarillo (50 mg, 60 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 346,1; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,96-6,90 (m, 2H), 6,73-6,67 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,54-3,47 (m, 2H), 3,19-3,14 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,38-1,24 (m, 6H).

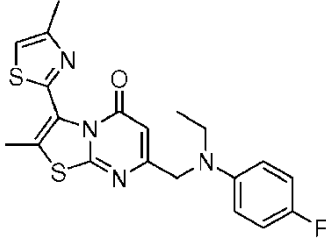
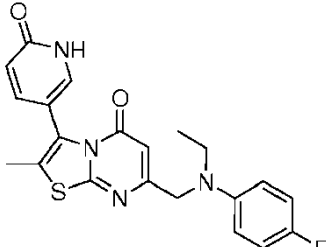
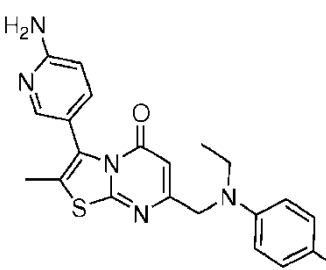
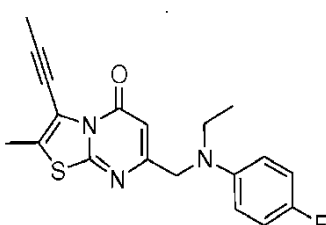
El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos análogos al ejemplo 5.40:

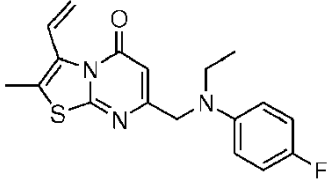
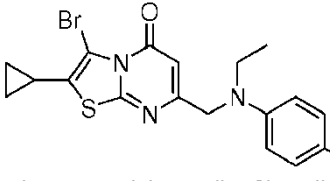
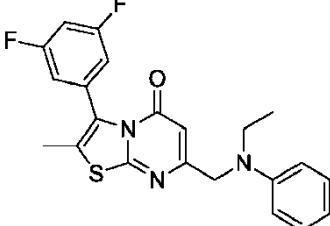
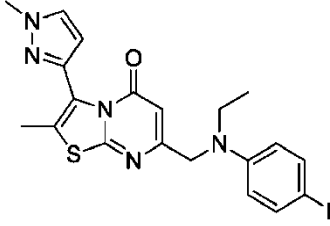
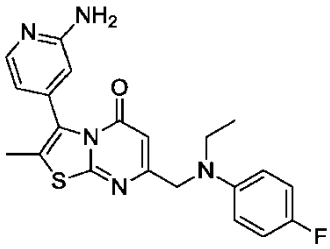
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de 1H
5.41	 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-propil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	360,1	RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,92-6,86 (m, 2H), 6,67-6,63 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,48-3,44 (m, 2H), 3,10-3,05 (m, 2H), 1,71-1,43 (m, 2H), 1,22-1,17 (m, 3H), 0,95-0,90 (m, 3H)

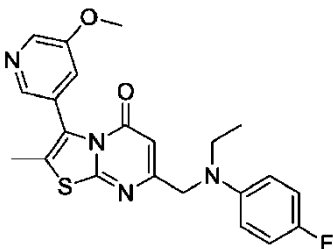
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de 1H
5.42	 7-[[4-fluoro-N-(2-fluoroetil)anilino]metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 1)	406,0	RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,95-6,90 (m, 2H), 6,66-6,64 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 4,73-4,71 (m, 1H), 4,62-4,95 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,05-4,02 (m, 1H), 4,01-3,72 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,27-2,00 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 1H), 1,05-0,97 (m, 2H).
5.43	 7-[[4-fluoro-N-(2-fluoroetil)anilino]metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 2)	406,0	RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,94-6,89 (m, 2H), 6,63-6,60 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,73-4,70 (m, 1H), 4,61-4,59 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,80-3,71 (m, 2H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,27-2,23 (m, 1H), 1,28-1,25 (m, 1H), 1,05-0,96 (m, 2H).

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ^1H
5.44	 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(furan-3-il)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	384,0	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,49-7,47 (m, 2H), 6,90-6,85 (m, 2H), 6,58-6,54 (m, 2H), 6,45-6,44 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,50-3,41 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,22-1,18 (m, 3H).
5.45	 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(furan-2-il)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	384,0	RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,63 (s, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 6,67-6,52 (m, 4H), 6,04 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,57-3,48 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,23-1,20 (m, 3H).
5.46	 7-((5-fluoro-2-metilindolin-1-il)metil)-3-(furan-2-il)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	396,0	RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,65 (s, 1H), 6,81-6,63 (m, 1H), 6,72-6,54 (m, 3H), 6,26 (s, 1H), 6,24-6,19 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,31 (m, 3H).
5.47	 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(tiofen-3-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	400,0	RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,45-7,42 (m, 2H), 7,07-7,06 (m, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 6,67-6,63 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,21 (m, 3H).
5.48	 7-((5-fluoro-2-metilindolin-1-il)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	408,0	RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 9,19 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 6,84-6,81 (m, 1H), 6,71-6,64 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,24-6,20 (m, 1H), 4,25-4,05 (m, 2H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,35-1,33 (m, 3H).

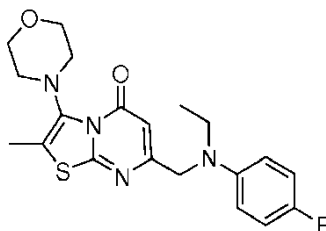
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
5.49	 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(4-metiltiazol-2-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	415,1	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,40 (s, 1H), 6,91-6,84 (m, 2H), 6,65-6,59 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,49-3,46 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,19-1,15 (m, 3H)
5.50	 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	411,2	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,39-7,34 (m, 2H), 6,70-6,95 (m, 2H), 6,64-6,59 (m, 2H), 6,26 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,50-3,43 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,13-1,10 (m, 3H)
5.51	 3-(6-aminopiridin-3-il)-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	409,9	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,77 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 1H), 6,96-6,90 (m, 2H), 6,59-6,54 (m, 2H), 6,40-6,32 (m, 1H), 6,22 (a, 2H), 5,74 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,10-1,02 (m, 3H)
5.52	 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(prop-1-inil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	356,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,93-6,87 (m, 2H), 6,59-6,55 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,50-3,43 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,27-1,20 (m, 3H)

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
5.53	 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-vinil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	344,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,17-7,13 (m, 1H), 6,92-6,87 (m, 2H), 6,59-6,55 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,64-5,60 (m, 1H), 5,35-5,29 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,50-3,43 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,24-1,19 (m, 3H)
5.54	 3-bromo-2-ciclopropil-7-[(N-etil-4-fluoroanilino)metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	424,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,92-6,86 (m, 2H), 6,58-6,52 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,46-3,40 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,25-1,15 (m, 5H), 0,89-0,78 (m, 2H).
5.55	 3-(3,5-difluorofenil)-7-[(N-etil-4-fluoroanilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	430,1	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,29 (tt, J = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 7,16 (h, J = 4,8 Hz, 2H), 6,98 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,62 (dd, J = 9,1, 4,3 Hz, 2H), 5,82 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,46 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
5.56	 7-[(N-etil-4-fluoroanilino)metil]-2-metil-3-(1-metilpirazol-3-il)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	398,34	
5.57	 3-(2-amino-4-piridil)-7-[(N-etil-4-fluoroanilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	410,1	

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
5.58	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(5-metoxi-3-piridil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	425,1	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,31 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,43 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,62 (dd, J = 9,3, 4,3 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,47 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Procedimiento 6:**Ejemplo 6.1: 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-morfolino-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.**

5

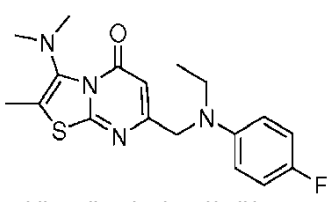


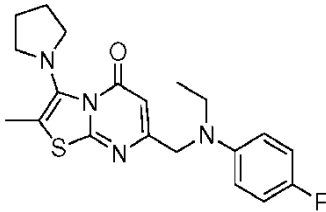
10

15

A una solución de 3-bromo-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (250 mg, 0,63 mmol) (del ejemplo 5.1, etapa 1) en dimetilsulfóxido (3 ml) se le añadió fosfato de potasio (268 mg, 1,26 mmol), L-prolina (22,0 mg, 0,19 mmol), morfolina (165 mg, 1,89 mmol) y yoduro cuproso (18,0 mg, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90 °C. La mezcla resultante se desactivó con agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (30mL x 3), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para dar 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-3-(morfolin-4-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido blanco (29,5 mg, 12 %). CLEM (ESI): M+H⁺ = 403,0; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,93-6,87 (m, 2H), 6,61-6,57 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 3,91-3,87 (m, 2H), 3,76-3,59 (m, 4H), 3,50-3,43 (m, 2H), 2,64-2,60 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,25-1,20 (m, 3H).

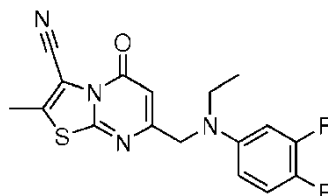
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al ejemplo 6.1:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
6.2	 3-(dimetilamino)-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	361,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,93-6,87 (m, 2H), 6,60-6,55 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,50-3,43 (m, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,26-1,20 (m, 3H)

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ^1H
6.3	 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(pirrolidin-1-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	387,1	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,93-6,87 (m, 2H), 6,59-6,54 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,19-3,15 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,20-1,16 (m, 4H), 1,26-1,19 (m, 3H)

Procedimiento 7:**Ejemplo 7.1: 7-(((3,4-difluorofenil)(etil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo.**

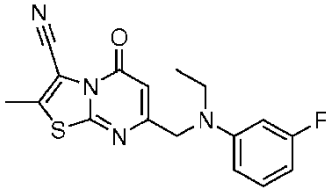
5

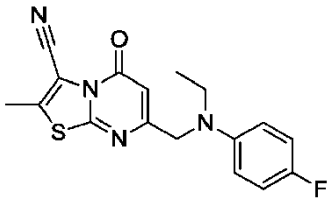
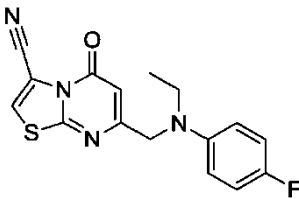


10 A una solución de 3-bromo-7-(((3,4-difluorofenil)(etil)amino)metil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (preparada por medio de un procedimiento similar al ejemplo 5.1, etapa 1) (100 mg, 0,24 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se le añadió cianuro cuproso (43,0 mg, 0,48 mmol). La solución de reacción se agitó durante 1,5 h a 100 °C. La solución de reacción se desactivó mediante agua (50 ml), se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y concentración al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con diclorometano/metanol

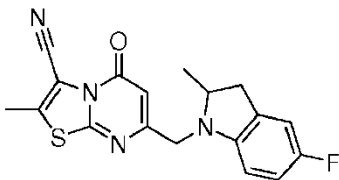
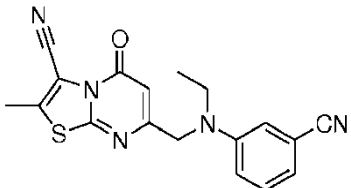
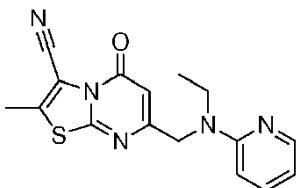
15 (20/1) para dar 7-(((3,4-difluorofenil)(etil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo (43,1 mg, 47 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI): $M+H^+ = 361,0$; RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,08-7,01 (m, 1H), 6,59-6,53 (m, 1H), 6,430-6,40 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,56-3,51 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,31-1,21 (m, 3H).

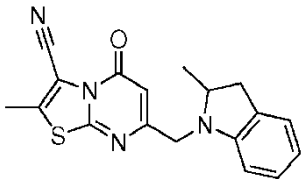
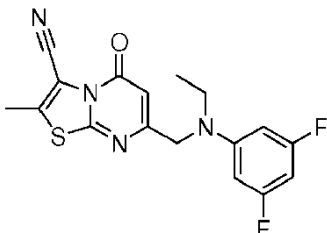
20 Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al ejemplo 7.1:

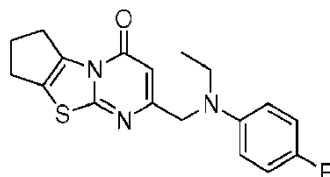
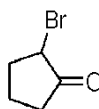
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ^1H
7.2	 7-((etil(3-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo	343,1	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,19-7,17 (m, 1H), 6,46-6,32 (m, 3H), 6,25 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,53-3,50 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,27-1,24 (m, 3H).

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ^1H
7.3	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo	343,0	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,99 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,62 (dd, J = 9,1, 4,2 Hz, 2H), 6,01 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,48 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
7.4	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo	329,1	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,70 (s, 1H), 7,05-6,87 (m, 2H), 6,71-6,54 (m, 2H), 6,02 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,47 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

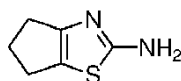
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ^1H
7.5	 7-((5-fluoro-2-metilindolin-1-il)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo	355,0	RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 6,84-6,81 (m, 1H), 6,70-6,64 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,21-6,20 (m, 1H), 4,23-4,04 (m, 2H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,72-2,67 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,34-1,32 (m, 3H).
7.6	 7-(((3-cianofenil)(etil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo	350,0	RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,35-7,29 (m, 1H), 7,00-6,97 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,64-3,56 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,30-1,23 (m, 3H).
7.7	 7-((etil(piridin-2-il)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo	326,1	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,12-8,11 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 6,61-6,52 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,61-3,54 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,26-1,21 (m, 3H).

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
7.8	 2-metil-7-((2-metilindolin-1-il)metil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo	336,8	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,05-7,03 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,65-6,60 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,28-6,26 (m, 1H), 4,26-4,09 (m, 2H), 3,83-3,73 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H), 2,69-2,66 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,34-1,21 (m, 3H).
7.9	 7-(((3,5-difluorofenil)(etil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo	361,1	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,19-6,05 (m, 4H), 4,31 (s, 2H), 3,48-3,45 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,26-1,23 (m, 3H)

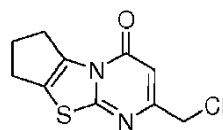
Procedimiento 8:**Ejemplo 8.1: 6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona.****Etapas 1: 2-bromociclopentan-1-ona.**

A una solución de ciclohexanona (5,00 g, 50,9 mmol) en dimetilsulfóxido (30 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (11,1 g, 62,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó 20 min a temperatura ambiente y, entonces, se desactivó con agua (300 ml). La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (100 ml x 2), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar 2-bromociclopentan-1-ona como un aceite amarillo claro (5,6 g, 58 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Sin señal de CLEM.

Etapas 2: 4H,5H,6H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-2-amina.

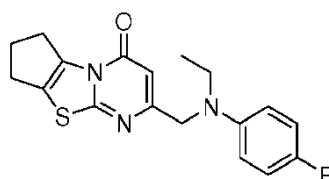
A una solución de 2-bromociclopentan-1-ona (5,50 g, 33,7 mmol) en etanol (50 ml) se le añadió tiourea (3,30 g, 43,4 mmol) y bicarbonato de sodio (4,80 g, 57,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se desactivó con agua (200 ml), se extrajo con diclorometano (100 ml x 3), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar 4H,5H,6H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-2-amina como un sólido marrón (2,0 g, 42 %). CLEM (ESI): M+H⁺ = 141,1.

Etapas 3: 10-(clorometil)-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0']2,6]dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona.



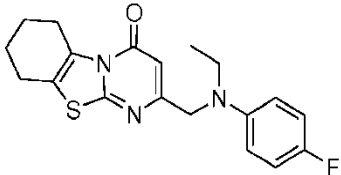
Una mezcla de 4H,5H,6H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-2-amina (2,00 g, 14,3 mmol) y 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (3,50 g, 21,3 mmol) en poli(ácido fosfórico) (15 ml) se agitó durante 1 h a 110 °C. La mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente se diluyó con agua (30 ml) y se agitó durante 1 h a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se desactivó mediante agua (200 ml) y el valor de pH de la solución se ajustó a pH 8-9 con carbonato de potasio, se extrajo con diclorometano (100 ml x 3), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo para dar 10-(clorometil)-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0']dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona como un sólido marrón (150 mg, 4,0 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 241,1$.

Etapas 4: 6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona.

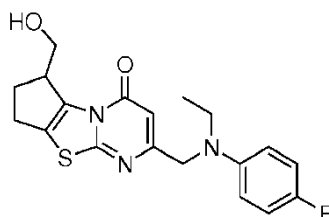


A una solución de 10-(clorometil)-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0']dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona (150 mg, 0,62 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió N-etil-4-fluoroanilina (105 mg, 0,75 mmol), carbonato de potasio (150 mg, 0,62 mmol) y yoduro de potasio (52 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se desactivó con agua (100 ml), se extrajo con diclorometano (50 ml x 3), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo al 33 % en éter de petróleo para dar 6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona como un sólido marrón (47,8 mg, 22 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 343,7$; RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,00-6,94 (m, 2H), 6,61-6,58 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,19-3,13 (m, 2H), 2,85-2,72 (m, 2H), 3,37-2,30 (m, 2H), 1,16-1,09 (m, 3H).

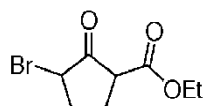
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al ejemplo 8.1:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de 1H
8.2	 2-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-6,7,8,9-tetrahidropirimido[2,1-b][1,3]benzotiazol-4-ona	358,1	RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,19-6,96 (m, 2H), 6,61-6,57 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,46-3,42 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,72-2,70 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,14-1,09 (m, 3H).

Ejemplo 8.3: 6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona.

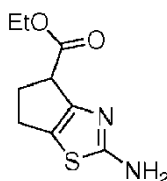


Etapas 1: 3-bromo-2-oxociclopentanocarboxilato de etilo.



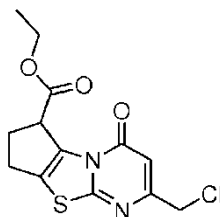
A una solución de 3-bromo-2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (780 mg, 5,00 mmol) en cloroformo (15 ml) se le añadió gota a gota bromo (800 mg, 5,01 mmol) con agitación. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 3-bromo-2-oxociclopentanocarboxilato de etilo como un aceite amarillo claro (1,30 g). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Sin señal de CLEM.

Etapa 2: 2-amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-4-carboxilato de etilo.



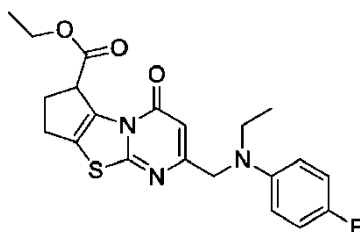
A una solución de 3-bromo-2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (1,30 g, 5,53 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió tiourea (420 mg, 5,52 mmol). La solución resultante se sometió a reflujo durante 12 h. Después de enfriada a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con diclorometano/metanol (20/1) para dar etil-2-amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-4-carboxilato como un sólido amarillo claro (600 mg, 51 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 213; RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,90 (a, 2H), 4,12-4,08 (m, 2H), 3,68-3,63 (m, 1H), 2,82-2,40 (m, 4H), 1,29-1,25 (m, 3H).

Etapa 3: 6-(clorometil)-8-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-1-carboxilato de etilo.



A una solución de 2-amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-4-carboxilato de etilo (1,00 g, 4,70 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (170 mg, 1,00 mmol) en tolueno (30 ml) se le añadió 4-cloro-3-oxobutanoato de metilo (1,40 g, 9,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 125 °C con un aparato Dean-Stark para separar el agua. Después de enfriada a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para dar 6-(clorometil)-8-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-1-carboxilato de etilo como un sólido amarillo claro (150 mg, 10 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 313,0; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,30 (s, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,22-4,18 (m, 2H), 3,03-2,87 (m, 3H), 2,62-2,54 (m, 1H), 1,29-1,25 (m, 3H).

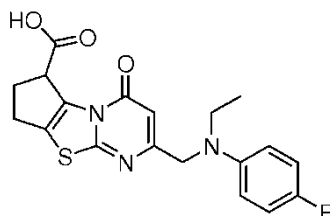
Etapa 4: 2-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidrociclopenta[4,5]tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo.



A una solución de 10-(clorometil)-12-oxo-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-3-carboxilato de etilo (50,0 mg, 0,16 mmol), yoduro de potasio (14 mg, 0,08 mmol) y carbonato de potasio (45 mg, 0,33 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió *N*-etil-4-fluoroanilina (33,0 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80 °C. Después de la filtración y concentración al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para dar 10-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-12-oxo-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-3-carboxilato de etilo como un semisólido amarillo claro (17,2 mg, 26 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 416,0; 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,92-6,87 (m, 2H), 6,60-6,55 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,50-

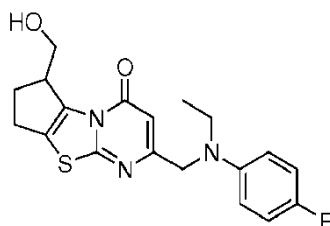
4,45 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,22-4,17 (m, 2H), 3,48-3,41 (m, 2H), 3,02-2,85 (m, 3H), 2,60-2,55 (m, 1H), 1,29-1,19 (m, 6H).

Etapla 5: ácido 10-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-12-oxo-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-3-carboxílico.



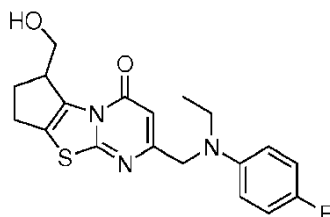
A una solución de 10-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-12-oxo-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-3-carboxilato de etilo (40 mg, 0,10 mmol), tetrahidrofurano (2 ml) y agua (2 ml) se le añadió hidróxido de litio (12 mg, 0,50 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico (1 mol/l) y se extrajo con diclorometano (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar ácido 10-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-12-oxo-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-3-carboxílico (30 mg, 80 %) como un sólido amarillo claro. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapla 6: 6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona.



A una solución de ácido 10-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-12-oxo-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-3-carboxílico (110 mg, 0,28 mmol) y trietilamina (60 mg, 0,57 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió cloro(propan-2-iloxi)metanona (70 mg, 0,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 0,5 h a temperatura ambiente. Entonces, borohidruro de sodio (22 mg, 0,58 mmol) en agua (0,5 ml) se añadió. La solución resultante se agitó durante una 1 h adicional a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar 6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona (51,2 mg, 48 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 374,0; RMN de ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,94-6,90 (m, 2H), 6,60-6,57 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,98-3,91 (m, 2H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,49-3,47 (m, 2H), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,74-2,68 (m, 1H), 2,27-2,22 (m, 1H), 1,26-1,23 (m, 3H).

Ejemplos 8.4 y 8.5: 6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona (enantiómeros 1 y 2).

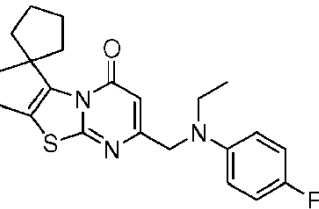
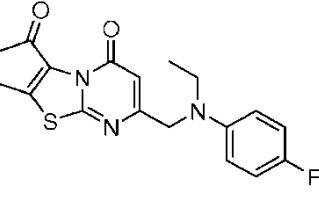
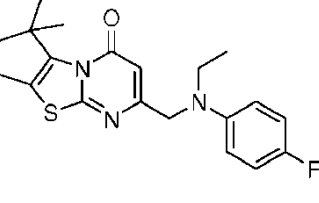
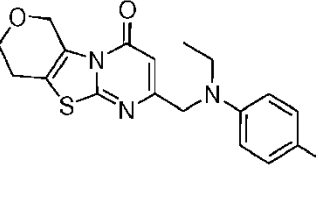


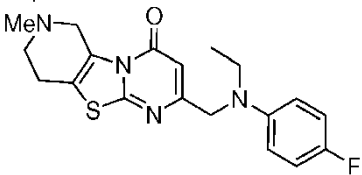
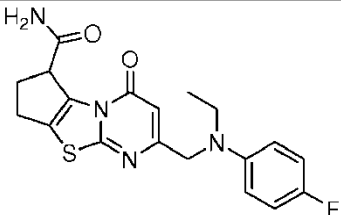
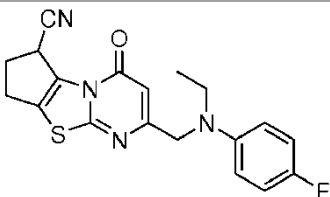
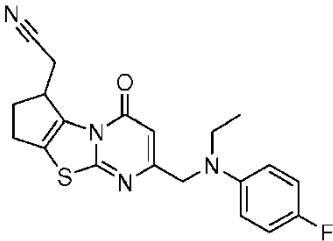
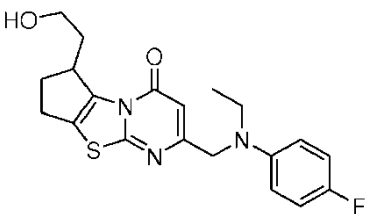
El producto del ejemplo 8.3 se purificó además mediante SFC quiral en una columna Chiralpak AD (2 X 15 cm) eluyendo con metanol al 25 % (NH₄OH al 0,1 %)/CO₂ a 100 bar a un caudal de 70 ml/min. Los picos aislados se analizaron en una columna Chiralpak AD (50 X 0,46 cm) eluyendo con metanol al 25 % (NH₄OH al 0,1 %)/CO₂, a 120 bar (caudal 5 ml/min, 220 nm). A partir de esta separación se aislaron dos isómeros.

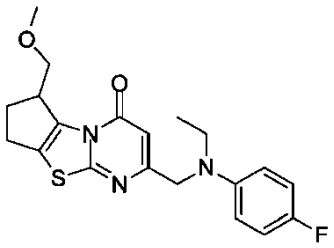
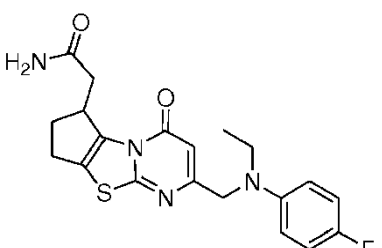
Ejemplo 8.4 (pico 2; enantiómero 2): Tiempo de retención = 1,45 min; CLEM (ESI): $M+H^+$ = 374,0; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,94-6,90 (m, 2H), 6,60-6,57 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,98-3,91 (m, 2H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,49-3,47 (m, 2H), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,74-2,68 (m, 1H), 2,27-2,22 (m, 1H), 1,26-1,23 (m, 3H).

Ejemplo 8.5 (pico 1; enantiómero 1): Tiempo de retención = 0,59 min; CLEM (ESI): $M+H^+$ = 374,0 RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,94-6,90 (m, 2H), 6,60-6,57 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,98-3,91 (m, 2H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,49-3,47 (m, 2H), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,74-2,68 (m, 1H), 2,27-2,22 (m, 1H), 1,26-1,23 (m, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente:

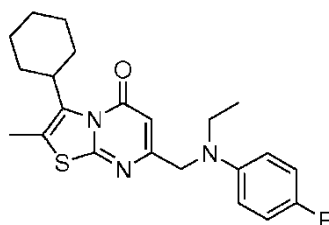
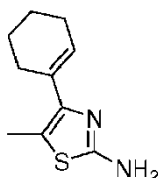
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de 1H
8.6	 6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]espiro[2,3-dihidrociclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-1,1'-ciclopentano]-8-ona	398,0	RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,91-6,88 (m, 2H), 6,65-6,60 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,50-3,43 (m, 2H), 2,84-2,80 (m, 2H), 2,43-2,34 (m, 4H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,74-1,48 (m, 4H), 1,19-1,23 (m, 3H).
8.7	 6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2,3-dihidrociclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-1,8-diona	358,2	RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,01-6,74 (m, 4H), 6,17 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,47-3,43 (m, 2H), 3,22-3,19 (m, 2H), 3,09-3,07 (m, 2H), 1,20-1,13 (m, 3H)
8.8	 6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-1,1-dimetil-2,3-dihidrociclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona	372,0	RMN de 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 6,94-6,88 (m, 2H), 6,68-6,63 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,56-3,49 (m, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,39-2,37 (m, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,22-1,20 (m, 3H).
8.9	 2-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-8,9-dihidro-6H-pirano[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-4-ona	360,0	RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,94-6,92 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,33-4,27 (m, 2H), 3,50-3,46 (m, 2 H), 3,35-3,32 (m, 2H), 2,13-2,19 (m, 2H), 1,28-1,26 (m, 3H).

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
8.10	 2-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-7-metil-8,9-dihidro-6H-pirido[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-4-ona	373,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,94-6,86 (m, 2H), 6,59-6,52 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,47-3,45 (m, 2H), 2,86 (s, 4H), 2,58 (s, 3H), 1,23-1,21 (m, 3H).
8.11	 6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-8-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-1-carboxamida	387,0	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,34 (s, 1H), 6,97-6,93 (m, 2H), 6,72-6,67 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,51-4,49 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,52-3,49 (m, 2H), 3,26-3,19 (m, 1H), 3,07-3,02 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H), 1,25-1,22 (m, 3H)
8.12	 6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-8-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-1-carbonitrilo	369,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,94-6,87 (m, 2H), 6,60-6,56 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 4,71-4,68 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,49-3,46 (m, 2H), 3,21-2,87 (m, 4H), 1,24-1,21 (m, 3H).
8.13	 2-[6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-8-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-1-il]acetónitrilo	383,3	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6,93-6,90 (m, 2H), 6,70-6,65 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,17-2,85 (m, 5H), 2,48-2,41 (m, 1H), 1,25-1,22 (m, 3H).
8.14	 6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-1-(2-hidroxietil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona	388,2	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,96-6,92 (m, 2H), 6,82-6,72 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,66-3,55 (m, 2H), 3,52-3,47 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,84-2,66 (m, 2H), 2,28-2,22 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,28-1,22 (m, 3H).

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
8.15	 2-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-6-(metoximetil)-7,8-dihidrociclopenta[4,5]tiazolo[3,2-a]pirimidin-4(6H)-ona	388,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,94-6,90 (m, 2H), 6,61-6,58 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,70-3,64 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,99-2,48 (m, 4H), 1,26-1,23 (m, 3H).
8.16	 2-[6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-8-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-1-il]acetamida	401,2	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6,23-6,19 (m, 2H), 6,69-6,65 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,08-3,97 (m, 1H), 3,57-3,50 (m, 2H), 2,96-2,73 (m, 4H), 2,48-2,36 (m, 2H), 1,25-1,21 (m, 3H).

Procedimiento 9:**Ejemplo 9.1: 3-ciclohexil-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.**

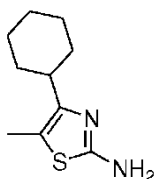
5

**Etapas 1: 4-(ciclohex-1-en-1-il)-5-metil-1,3-tiazol-2-amina.**10
15

A una solución de 4-bromo-5-metil-1,3-tiazol-2-amina (del ejemplo 4.1, etapa 5) (130 mg, 0,67 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió 2-(ciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (140 mg, 0,67 mmol), fosfato de potasio (171 mg, 0,81 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (78 mg, 0,070 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 90 °C y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con metanol al 3,3 % en diclorometano para dar 4-(ciclohex-1-en-1-il)-5-metil-1,3-tiazol-2-amina como un sólido amarillo (140 mg). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (ESI): M+H⁺ = 194,8.

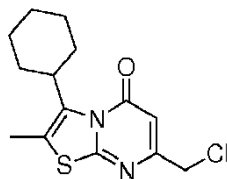
Etapas 2: 4-ciclohexil-5-metil-1,3-tiazol-2-amina.

20



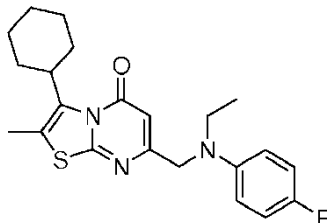
A una solución de 4-(ciclohex-1-en-1-il)-5-metil-1,3-tiazol-2-amina (140 mg, 0,72 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió Pd/C (100 mg) y cloruro de hidrógeno (0,1 ml, 12 mol/l). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 40 °C en atmósfera de hidrógeno (5 atm), entonces, se filtró y concentró al vacío para dar 4-ciclohexil-5-metil-1,3-tiazol-2-amina como un sólido amarillo (130 mg). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (ESI): $M+H^+ = 197,1$.

Etapa 3: 7-(clorometil)-3-ciclohexil-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



A una solución de 4-ciclohexil-5-metil-1,3-tiazol-2-amina (130 mg, 0,66 mmol) en poli(ácido fosfórico) (10 ml) se le añadió 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (164 mg, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 100 °C y, entonces, se desactivó mediante agua (100 ml). El valor de pH se ajustó a pH 8-9 con una solución de hidróxido de sodio (1 M). La solución resultante se extrajo con diclorometano (50 ml x 3), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar 7-(clorometil)-3-ciclohexil-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido blanco (49 mg, 25 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 297,1$.

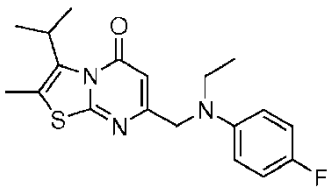
Etapa 4: 3-ciclohexil-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



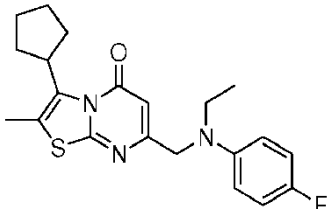
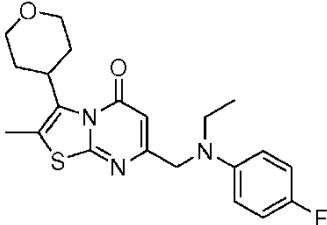
A una solución de 7-(clorometil)-3-ciclohexil-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (49 mg, 0,17 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió carbonato de potasio (46 mg, 0,33 mmol), yoduro de potasio (14 mg, 0,08 mmol) y N-etil-4-fluoroanilina (28 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C y, entonces, se desactivó mediante agua (100 ml). La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (50 ml x 3), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para dar 3-ciclohexil-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido gris (8,8 mg, 13 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 399,9$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,94-6,85 (m, 2H), 6,58-6,54 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,48-3,41 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,87-1,71 (m, 6H), 1,41-1,30 (m, 4H), 1,25-1,20 (m, 3H).

El siguiente ejemplo se preparó de una manera similar al ejemplo 9.1:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de 1H
-----	-------------------------	---------------	--------------

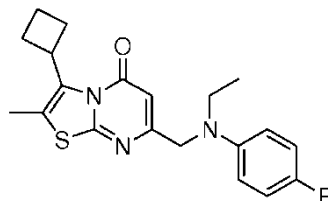
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
9.2	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-isopropil-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	360,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6,91-6,87 (m, 2H), 6,69-6,19 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,55-3,51 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,41-1,38 (m, 6H), 1,19-1,21 (m, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
9.3	 3-ciclopentil-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	386,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6,93-6,87 (m, 2H), 6,67-6,63 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,17-4,08 (m, 1H), 3,53-3,47 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,96-1,88 (m, 6H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,22-1,19 (m, 3H).
9.4	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	401,8	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,92-6,85 (m, 2H), 6,62-6,58 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,67 (a, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,06-4,01 (m, 2H), 3,55-3,42 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,18-2,07 (m, 2H), 1,84-1,80 (m, 2H), 1,30-1,19 (m, 3H).

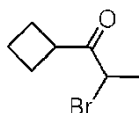
5 **Procedimiento 10:**

Ejemplo 10.1: 3-ciclobutil-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



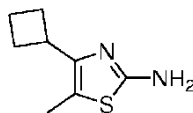
10

Etapas 1: 2-bromo-1-ciclobutilpropan-1-ona.



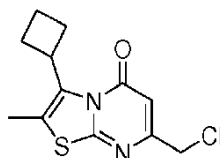
A una solución de 1-ciclobutilpropan-1-ona (2,50 g, 22,3 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió bromo (3,87 g, 24,2 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y, entonces, se concentró al vacío para dar 2-bromo-1-ciclobutilpropan-1-ona como un aceite amarillo (3,5 g). El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: 4-ciclobutil-5-metil-1,3-tiazol-2-amina.



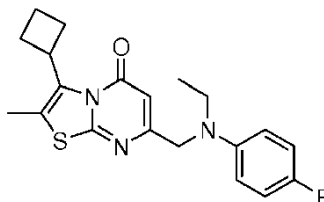
A una solución de 2-bromo-1-ciclobutilpropan-1-ona (3,50 g, 31,3 mmol) en etanol (30 ml) se le añadió tiourea (1,5 g, 19,71 mmol). La solución de reacción se calentó a reflujo durante 1 h y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml) y los sólidos se separaron por filtración. La solución resultante se concentró al vacío para dar 4-ciclobutil-5-metil-1,3-tiazol-2-amina como un sólido amarillo (600 mg, 18 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 169,0.

Etapa 3: 6-(clorometil)-3-ciclobutil-2-metil-3aH,4H-tieno[2,3-b]iridin-4-ona.



A una solución de 4-ciclobutil-5-metil-1,3-tiazol-2-amina (335 mg, 1,99 mmol) se le añadió poli(ácido fosfórico) (5 ml) y 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (492 mg, 2,99 mmol). La solución de reacción se agitó durante 1 h a 110 °C. El valor de pH de la solución se ajustó a pH 9-10 con una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M). La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (5x100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar 6-(clorometil)-3-ciclobutil-2-metil-3aH,4H-tieno[2,3-b]iridin-4-ona como un sólido marrón (300 mg). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 269,0.

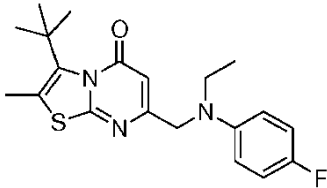
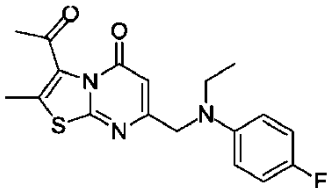
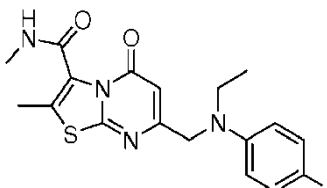
Etapa 4: 3-ciclobutil-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



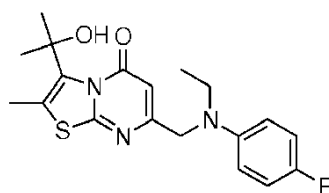
A una solución de 7-(clorometil)-3-ciclobutil-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (300 mg, 1,12 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió yoduro de potasio (93 mg, 0,56 mmol), carbonato de potasio (309 mg, 2,24 mmol) y *N*-etil-4-fluoroanilina (311 mg, 2,23 mmol). La solución resultante se agitó durante 5 h a 70 °C. Después de concentrar al vacío, el producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. con las siguientes condiciones (Agilent 1200: columna, X-Brigde C18; fase móvil, NH_4HCO_3 al 0,05 % en agua y CH_3CN (CH_3CN al 20 % hasta el 60 % en 15 min); detector, UV254) para dar 3-ciclobutil-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido amarillo (36,1 mg, 8 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 371,8; RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 6,93-6,86 (m, 2H), 6,69-6,62 (m, 2H), 6,01 (s, 1H), 4,44-4,35 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,53-3,49 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,45-2,35 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 1H), 1,22-1,19 (m, 3H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al ejemplo 10.1:

N.º	Estructura/denominación	CLEM ($M+H$)	RMN de ^1H
-----	-------------------------	-------------------	---------------------

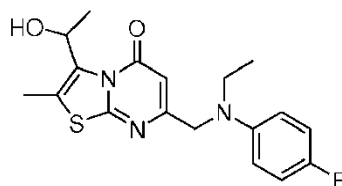
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
10.2	 3- <i>tert</i> -butil-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	374,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) 6,94-6,91 (m, 2H), 6,68-6,63 (m, 2 H), 6,04 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,53-3,50 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,59 (s, 9H), 1,23-1,20 (m, 3H).
10.3	 3-acetil-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	360,1	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6,95-6,89 (m, 2H), 6,70-6,65 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,54-3,52 (m, 2H), 2,40 (m, 6H), 1,24-1,21 (m, 3H).
10.4	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	375,2	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,37-8,36 (m, 1H), 7,14-6,95 (m, 2H), 6,68-6,59 (m, 2H), 5,90 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,48-3,35 (m, 2H), 2,73-2,71 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,13-1,11 (m, 3H).

Ejemplo 10.5: 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

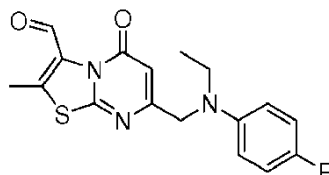


A una solución de 3-acetil-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 10,3) (70 mg, 0,19 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (1 mol/l, 0,42 ml). La reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente y, entonces, se desactivó mediante una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3x30 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con diclorometano/metanol (50/1) para dar 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-3-(2-hidroxi-propan-2-il)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido amarillo (40 mg, 52 %). CLEM (ESI): M+H⁺ = 376,1; RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 6,95-6,89 (m, 2H), 6,70-6,65 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,56-3,50 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,73 (s, 6H), 1,24-1,21 (m, 3H).

Ejemplo 10.6: 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(1-hidroxietil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



Etapa 1: 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbaldehído.

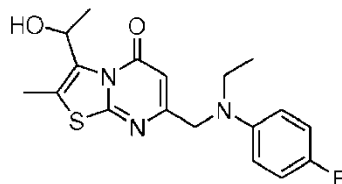


5

A una solución de 3-bromo-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 5.1, etapa 1) (200 mg, 0,51 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió n-butilitio (0,3 ml, 2,5 mol/l) a -78 °C, entonces, se agitó 30 min a la misma temperatura. Se le añadió formiato de etilo (75,8 mg, 1,02 mmol) a la mezcla de reacción a -78 °C y se dejó que se calentara a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción resultante se desactivó mediante agua (20 ml), se extrajo con diclorometano (30 ml x 3), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo para dar 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbaldehído. CLEM (ESI): $M+H^+ = 345,1$.

15

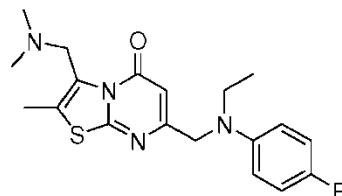
Etapa 2: 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(1-hidroxietil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



A una solución de 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbaldehído (200 mg, 0,58 mmol) (del ejemplo 11.4) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (1,3 ml, 0,5 mol/l). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Entonces, la reacción se desactivó mediante cloruro de amonio (sat., 20 ml), se extrajo con diclorometano (3x30 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para dar 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-3-(1-hidroxietil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido blanquecino (67,5 mg, 31 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 362,1$; RMN de 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 6,95-6,88 (m, 2H), 6,71-6,65 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,43-5,36 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,56-3,51 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,54-1,51 (m, 3H), 1,24-1,21 (m, 3H).

25

Ejemplo 10.7: 3-[(dimetilamino)metil]-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



A una solución de 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbaldehído (del ejemplo 10.6, etapa 1) (100 mg, 0,29 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió clorhidrato de dimetilamina (118 mg, 1,45 mmol), trietilamina (161 mg, 1,59 mmol) y cianoborohidruro de sodio (55 mg, 0,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y, entonces, se desactivó mediante agua (50 ml). La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (30 ml x 3), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo para dar 3-[(dimetilamino)metil]-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido amarillo claro (11,1 mg, 10 %). CLEM $[M+H]^+ = 374,85$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,92-6,84

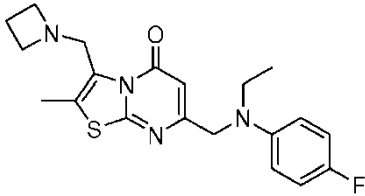
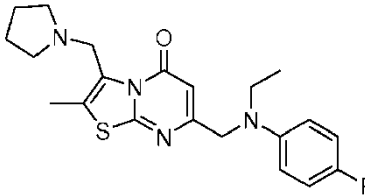
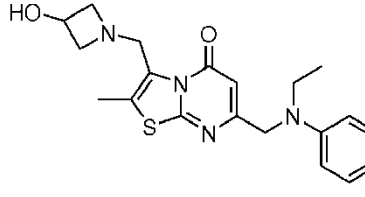
35

40

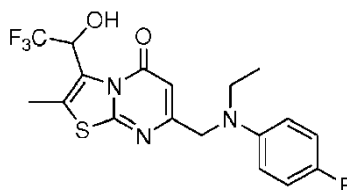
(m, 2H), 6,58-6,54 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,05 (sa, 2H), 3,48-3,41 (m, 2H), 2,44-2,39 (m, 9H), 1,26-1,19 (m, 3H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al ejemplo 10.7:

5

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
10.8	 3-(azetidin-1-ilmetil)-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	387,1	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6,93-6,89 (m, 2H), 6,69-6,63 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,33-3,31 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,13-2,06 (m, 2H), 1,23-1,21 (m, 3H)
10.9	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	401,1	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,01-6,95 (m, 2H), 6,65-6,59 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,48-3,43 (m, 2H), 2,50-2,49 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,75-1,73 (m, 4H), 1,15-1,10 (m, 3H)
10.10	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-[(3-hidroxiacetidin-1-il)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	402,9	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,01-6,95 (m, 2H), 6,63-6,59 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,22-5,20 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,11-4,01 (m, 3H), 3,50-3,37 (m, 4H), 2,83-2,78 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,15-1,10 (m, 3H).

Ejemplo 10.11: 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



10

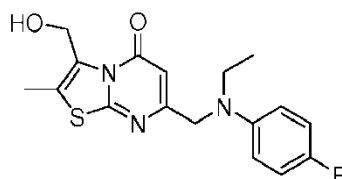
A una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (113 mg, 0,43 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió un tamiz molecular de 4 Å (200 mg) y, entonces, se agitó durante 0,5 h a -20 °C. Una solución de 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbaldehído (del ejemplo 10.6, etapa 1) (300 mg, 0,87 mmol), se le añadió trimetil(trifluorometil)silano (617 mg, 4,35 mmol) y un tamiz molecular de 4 Å (100 mg) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h adicionales a -30 °C. La reacción se desactivó con agua (50 ml), se extrajo con diclorometano (3x50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol (50/1) para dar 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido blanquecino (32,4 mg, 9,0 %). CLEM (ESI): M+H⁺ = 416,0; RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 6,95-6,89 (m, 2H), 6,69-6,64 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,55-3,50 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,24-1,20 (m, 3H).

15

20

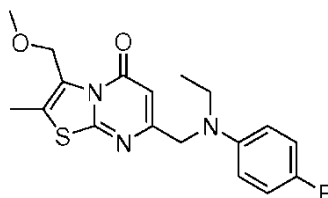
Ejemplo 10.12: 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(hidroximetil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

25



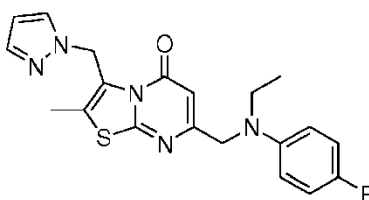
A una solución de 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbaldehído (del ejemplo 10.6, etapa 1) (100 mg, 0,29 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió agua (2 ml) y borohidruro de sodio (33 mg, 0,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y, entonces, se desactivó con agua (50 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo para dar 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-3-(hidroximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido blanquecino (60 mg, 60 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 347,9$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,93-6,86 (m, 2H), 6,59-6,54 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,75-4,73 (m, 2H), 4,49-4,45 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,52-3,44 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,25-1,19 (m, 3H).

Ejemplo 10.13: 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-3-(metoximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



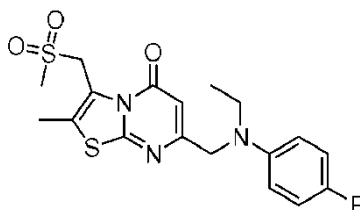
A una solución de 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-3-(hidroximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (60 mg, 0,17 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió hidruro de sodio (11 mg, 0,28 mmol) y yodometano (30 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y, entonces, se desactivó mediante agua (100 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (50 ml x 3), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo para dar 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-3-(metoximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un semisólido amarillo (1,4 mg, 2,0 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 362,1$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,93-6,87 (m, 2H), 6,61-6,60 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,45-3,42 (m, 5H), 2,45 (s, 3H), 1,33-1,21 (m, 3H).

Ejemplo 10.14: 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-3-(1H-pirazol-1-ilmetil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



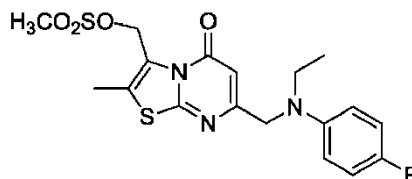
A una solución de 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-3-(hidroximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 10.12) (100 mg, 0,29 mmol), 1H-pirazol (39,2 mg, 0,58 mmol) y trifenilfosfina (135 mg, 0,52 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (105 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de concentrar al vacío, el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol (100/1) para dar 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-3-(1H-pirazol-1-ilmetil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido blanquecino (10,0 mg, 8,0 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 398,1$; RMN de 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,76 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 6,68-6,62 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,53-3,47 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,22-1,19 (m, 3H).

Ejemplo 10.15: 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-(metilsulfonilmetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



Etapla 1: metanosulfonato de (7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)metilo.

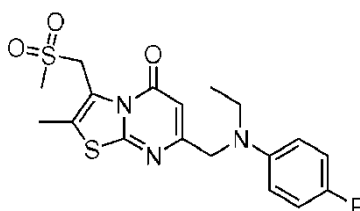
5



10 A una solución de 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-3-(hidroximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 10.12) (100 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió trietilamina (58 mg, 0,58 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (50 mg, 0,44 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y, entonces, se concentró al vacío. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapla 2: 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-3-(metanosulfonilmetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

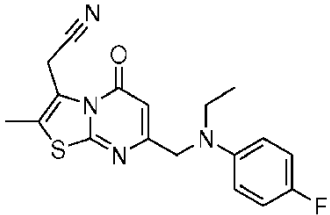
15



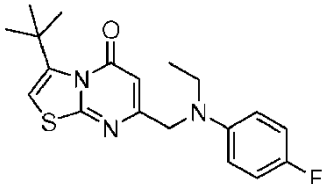
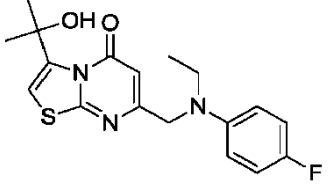
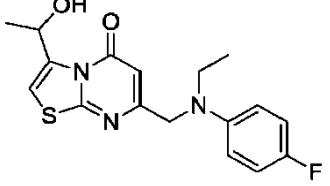
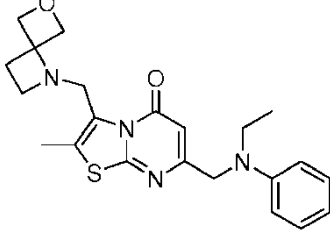
20 A una solución de metanosulfonato de (7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)metilo (120 mg, 0,28 mmol) en etanol (30 ml) se le añadió metanosulfinato de sodio (202 mg, 1,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h a 80 °C y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol (30/1) para dar 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-3-(metanosulfonilmetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido blanquecino (2,8 mg, 2 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 409,9$; RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,94-6,88 (m, 2H), 6,57-6,52 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,41-3,36 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,08-1,03 (m, 3H) y 3-(etoximetil)-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido blanquecino (22,1 mg, 21 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 409,9$; RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,94-6,88 (m, 2H), 6,57-6,52 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,41-3,36 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,08-1,03 (m, 3H).

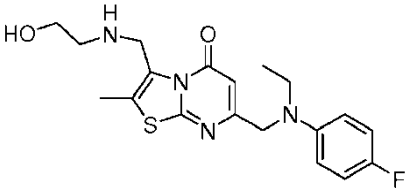
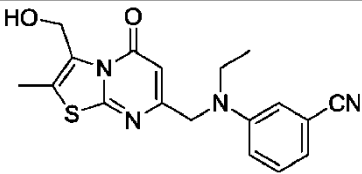
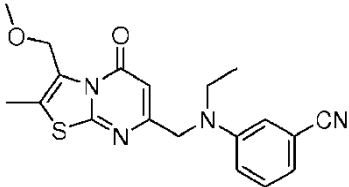
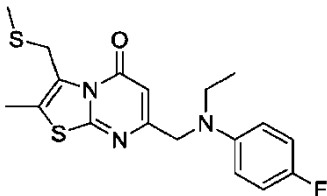
30 Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al ejemplo 10.15:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de 1H
10.16	3-(etoximetil)-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	376,1	RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,00-6,94 (m, 2H), 6,64-6,60 (m, 2H), 5,86 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,49-3,47 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,15-1,05 (m, 6H).

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
10.17	 2-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]acetonitrilo	357,1	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,94-6,87 (m, 2H), 6,59-6,53 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,48-3,41 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,25-1,19 (m, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente:

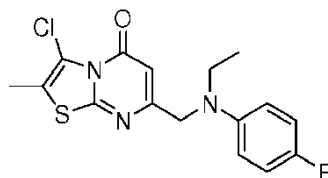
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
10.18	 3-terc-butil-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	360,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) 6,92-6,89 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,61-6,56 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,48-3,45 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,24-1,21 (m, 3H).
10.19	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	362,1	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,46-7,36 (m, 1H), 7,03-6,93 (m, 2H), 6,69-6,58 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,49 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
10.20	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(1-hidroxietil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	348,1	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,03-6,92 (m, 2H), 6,67-6,59 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 5,48 (td, J = 6,6, 5,4 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,47 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,37 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
10.21	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-(6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptan-1-ilmetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	429,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6,96-6,88 (m, 2H), 6,70-6,64 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,14-5,10 (m, 2H), 4,66-4,43 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,19-3,16 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,34-2,31 (m, 2H), 1,24-1,21 (m, 3H).

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
10.22	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-[(2-hidroxi-etilamino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	391,1	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6,89-6,83 (m, 2H), 6,64-6,59 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,62-3,60 (m, 2H), 3,50-3,45 (m, 2H), 2,69-2,66 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,19-1,16 (m, 3H).
10.23	 3-(etil((3-(hidroximetil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)amino)benzonitrilo	354,9	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,34-7,28 (m, 1H), 7,01-6,92 (m, 3H), 5,92 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,57-3,50 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,16-1,12 (m, 3H).
10.24	 3-[etil-[[3-(metoximetil)-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]amino]benzonitrilo	369,0	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,34-7,28 (m, 1H), 7,02-6,93 (m, 3H), 5,85 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,56-3,49 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,16-1,11 (m, 3H).
10.25	 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-((metiltio)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	378,0	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,01-6,95 (m, 2H), 6,63-6,57 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,50-3,43 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,14-1,10 (m, 3H).

Procedimiento 11

Ejemplo 11.1: 3-cloro-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

5

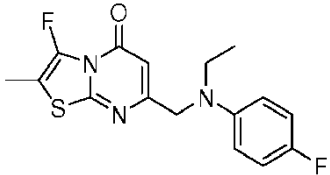
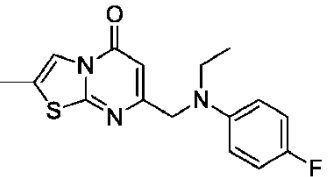


10

15

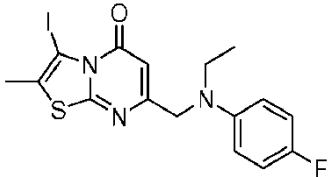
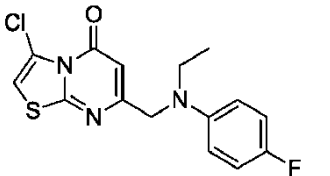
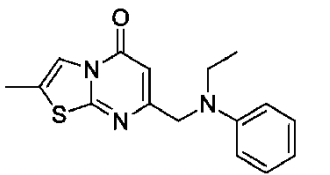
A una solución de 3-bromo-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 5.1, etapa 1) (100 mg, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió gota a gota *n*-butyllitio (0,12 ml, 2,5 mol/l) a -80 °C. La solución de reacción se agitó durante 30 min a -80 °C. A la reacción se le añadió *N*-clorosuccinimida (40 mg, 0,30 mmol) a -80 °C. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 30 min. Entonces, la reacción se desactivó mediante la adición de 100 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con 33 % acetato de etilo en éter de petróleo para dar 3-cloro-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido amarillo (16,4 mg, 18 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 351,9$; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,94-6,88 (m, 2H), 6,61-6,57 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,50-4,43 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,26-1,20 (m, 3H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al ejemplo 11.1:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
11.2	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-fluoro-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	336,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,63-7,00 (m, 2H), 6,88-6,70 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,30-3,21 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,14-1,11 (m, 3H).
11.3	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	318,1	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,07-6,90 (m, 2H), 6,66-6,50 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,47 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,42 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente:

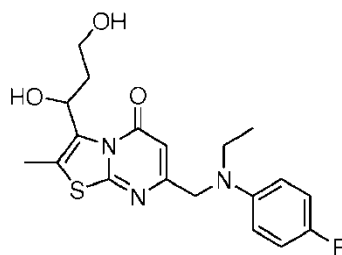
5

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
11.4	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-yodo-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	443,6	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,95-6,90 (m, 2H), 6,71-6,68 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,52-4,45 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,25-1,21 (m, 3H).
11.5	 3-cloro-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	338,1	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,57 (s, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 1H), 4,06-4,00 (m, 3H), 3,22-3,17 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,31-2,26 (m, 1H), 1,34-1,25 (m, 1H), 1,06-0,98 (m, 2H).
11.6	 7-[(N-etilanilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	300,0	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,84 (s, 1H), 7,14 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 5,92 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,50 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Procedimiento 12:

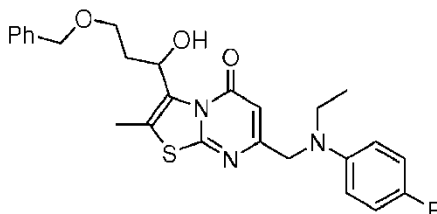
Ejemplo 12.1: 3-(1,3-dihidroxipropil)-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

10



Etapla 1: 3-[3-(benciloxi)-1-hidroxiopropil]-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

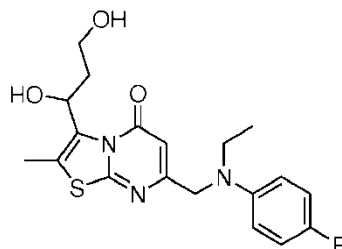
5



10 A una solución de 3-bromo-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 5.1, etapa 1) (600 mg, 1,51 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió n-butilitio en tetrahidrofurano (2,4 M, 3 ml, 7,2 mmol) a -80 °C. Después de agitar a -80 °C durante 0,5 h, se le añadió 3-(benciloxi)propanal (500 mg, 3,05 mmol) a la reacción. La solución resultante se agitó durante 1,5 h a -80 °C. Entonces, la reacción se desactivó mediante agua (50 ml), se extrajo con diclorometano (3x50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar 3-[3-(benciloxi)-1-hidroxiopropil]-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido amarillo (500 mg). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CLEM (ESI): $M+H^+ = 482,0$.

15

Etapla 2: 3-(1,3-dihidroxiopropil)-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

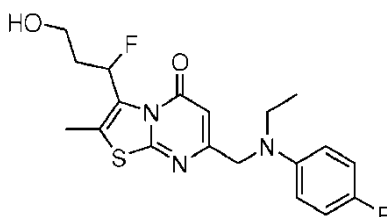


20

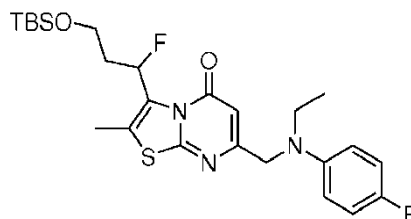
25 A una solución de 3-[3-(benciloxi)-1-hidroxiopropil]-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (500 mg, 1,04 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió una solución de tricloruro de boro (10 ml, 1 mol/l) en diclorometano (10 ml) a -20 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se desactivó mediante una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml), se extrajo con diclorometano (3x50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar 3-(1,3-dihidroxiopropil)-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido blanquecino (136,4 mg, 32 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 392,1$; RMN de 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 6,95-6,88 (m, 2H), 6,70-6,65 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,32-5,27 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,57-3,49 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,24-1,22 (m, 3H).

30

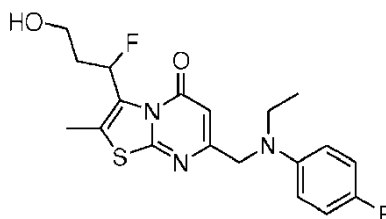
Ejemplo 12.2: 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(1-fluoro-3-hidroxi-propil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



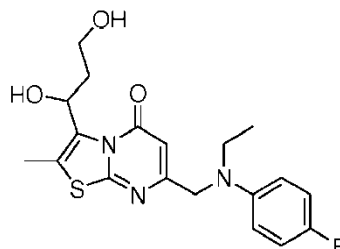
35

Etapla 1: 3-[3-((*tert*-butildimetilsililoxi)-1-fluoropropil)-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

A una solución de 3-[3-((*tert*-butildimetilsililoxi)-1-hidroxiopropil)-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (preparado por medio de un procedimiento similar al ejemplo 12.1, etapa 1) (120 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (57,4 mg, 0,36 mmol) a -78 °C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Entonces, la reacción se desactivó mediante una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se extrajo con diclorometano (3x20 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar 3-[3-((*tert*-butildimetilsililoxi)-1-fluoropropil)-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un aceite amarillo (100 mg). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 508,1.

Etapla 2: 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-3-(1-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

A una solución de 3-[3-((*tert*-butildimetilsililoxi)-1-fluoropropil)-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (50 mg, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió gota a gota cloruro de hidrógeno (1 M, 2,5 ml) con agitación. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Entonces, la reacción se desactivó mediante una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se extrajo con diclorometano (3x30 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con diclorometano/metanol (30/1) para dar 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-3-(1-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido amarillo claro (12,2 mg, 30 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 394,1; RMN de 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 6,94-6,76 (m, 3H), 6,68-6,64 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,55-3,48 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,40-2,52 (m, 2H), 1,23-1,20 (m, 3H).

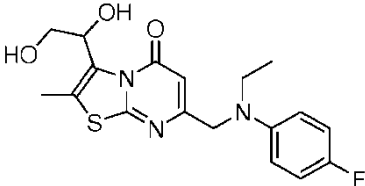
Ejemplos 12.3 y 12.4: 3-(1,3-dihidroxiopropil)-7-[[N-etil-4-fluoro-anilino]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómeros 1 y 2).

El producto del ejemplo 12.1 se purificó además mediante SFC quiral en una columna Chiralpak AD (2 X 15 cm) eluyendo con metanol al 25 % (NH_4OH al 0,1 %)/ CO_2 a 100 bar a un caudal de 70 ml/min. Los picos aislados se analizaron en una columna Chiralpak AD (50 X 0,46 cm) eluyendo con metanol al 25 % (NH_4OH al 0,1 %)/ CO_2 , a 120 bar (caudal 5 ml/min, 220 nm). A partir de esta separación se aislaron dos isómeros.

Ejemplo 12.3 (pico 1; enantiómero 1): Tiempo de retención = 1,54 min; CLEM (ESI): $M+H^+$ = 392,1; RMN de 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 6,95-6,88 (m, 2H), 6,70-6,65 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,32-5,27 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,57-3,49 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,24-1,22 (m, 3H).

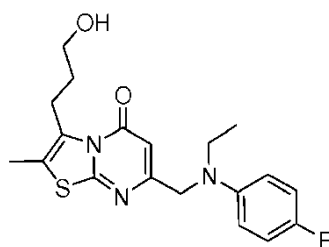
Ejemplo 12.4 (pico 2, enantiómero 2): Tiempo de retención = 1,63 min; CLEM (ESI): $M+H^+$ = 392,1; RMN de 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 6,95-6,88 (m, 2H), 6,70-6,65 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,32-5,27 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,57-3,49 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,24-1,22 (m, 3H).

5 El siguiente ejemplo se preparó de una manera similar al ejemplo 12.1:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de 1H
12.5	 3-(1,2-dihidroxi-etil)-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	378,0	RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) 6,94-6,88 (m, 2H), 6,60-6,54 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 6,02-5,97 (m, 1H) 4,34 (s, 2H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,48-3,46 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,25-1,20 (m, 3H)

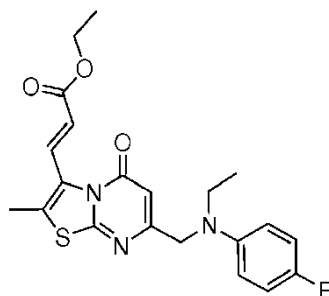
Procedimiento 13:

10 **Ejemplo 13.1: 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(3-hidroxipropil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.**



Etapas 1: (E)-3-(7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)acrilato de etilo.

15

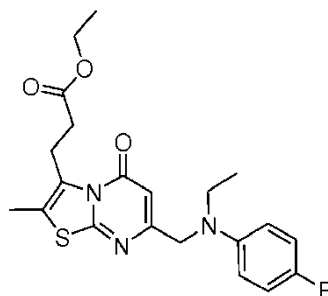


20

A una solución de 3-bromo-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 5.1, etapa 1) (400 mg, 1,01 mmol), tri(o-tolil)fosfina (60 mg, 0,20 mmol), trietilamina (200 mg, 1,98 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg, 0,05 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió acrilato de etilo (200 mg, 2,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 90 °C y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para dar (E)-3-(7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)acrilato de etilo como un sólido amarillo claro (280 mg, 67 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 416,0; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26-8,20 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 2H), 6,62-6,59 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,02-5,98 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 4H), 3,50-3,47 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,37-1,22 (m, 6H).

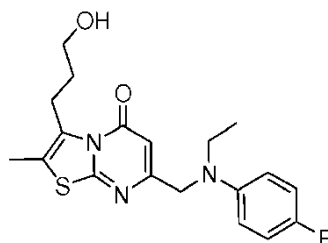
25

Etapas 2: 3-(7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)propanoato de etilo.



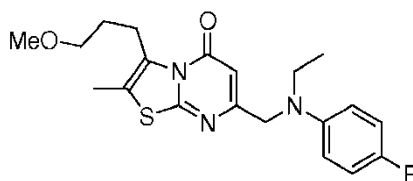
A una solución de (E)-3-(7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)acrilato de etilo en metanol(10 ml) se le añadió 10 % paladio sobre carbono y la solución de reacción se agitó 12 h a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (1,5 atm). Después de su filtración, la solución resultante se concentró al vacío para dar 3-(7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo claro (180 mg, 90 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 418,0; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,94-6,88 (m, 2H), 6,62-6,58 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,51-3,41 (m, 4H), 2,74-2,71 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,26-1,20 (m, 6H).

Etapas 3: 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(3-hidroxipropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



A una solución de 3-(7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)propanoato de etilo (180 mg, 0,43 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió borohidruro de litio (20 mg, 0,91 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Entonces, la reacción se desactivó mediante una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml), se extrajo con diclorometano (3x50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol (30/1) para dar 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(3-hidroxipropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido amarillo claro (100 mg, 62 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 376,0; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,94-6,90 (m, 2H), 6,63-6,59 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,68-3,66 (m, 2H), 3,50-3,47 (m, 2H), 3,35-3,32 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,22-1,19 (m, 3H).

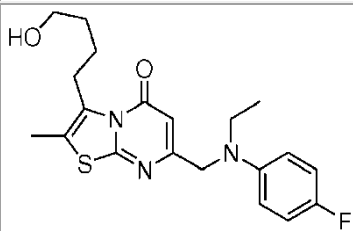
Ejemplo 13.2: 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(3-metoxipropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



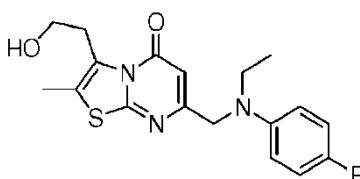
A una solución de 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(3-hidroxipropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (50 mg, 0,13 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió hidruro de sodio (7,0 mg, 60 %, 0,29 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Entonces, se le añadió yodometano (100 mg, 0,70 mmol) a la reacción y la solución resultante se agitó 12 h a temperatura ambiente. La reacción se desactivó mediante agua/ice (10 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) para dar 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(3-metoxipropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un semisólido amarillo claro (7,9 mg, 15 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 390,1; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,91-6,82 (m, 2H), 6,56-6,52 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,46-3,33 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,21-3,18 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,22-1,19 (m, 3H).

El siguiente ejemplo se preparó de una manera similar al ejemplo 13.1 y 13.2:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de 1H
-----	-------------------------	---------------	--------------

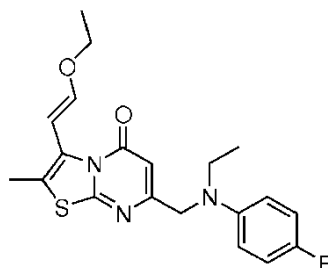
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ^1H
13.3	 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(4-hidroxibutil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	390,1	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,91-6,83 (m, 2H), 6,57-6,50 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,12-3,19 (m, 2H), 2,35 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,74-1,60 (m, 4H), 1,23-1,18 (m, 3H).

Ejemplo 13.4: 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(2-hidroxietil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



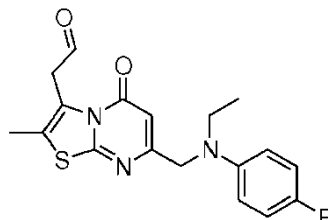
5

Etapas 1: 3-[(E)-2-etoxivinil]-7-[(N-etil-4-fluoroanilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

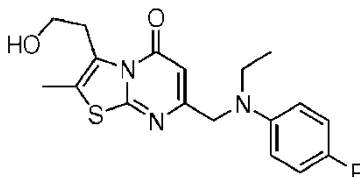


- 10 A una solución de 3-bromo-7-[(etil(4-fluorofenil)amino)metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 5.1, etapa 1) (50 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano/agua (0,6/0,2 ml) se le añadió 2-[(E)-2-etoxietenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (40 mg, 0,20 mmol), fosfato de potasio (80 mg, 0,38 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (20 mg, 0,02 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 h a 90 °C en nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía
- 15 con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (16,9 mg, 35 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 388,0$; RMN de ^1H : (300 MHz, CDCl_3): δ 6,93-6,85 (m, 2H), 6,60-6,51 (m, 2H), 6,52-5,48 (m, 1H), 6,34-6,19 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,99-3,92 (m, 2H), 3,53-3,42 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,38-1,35 (m, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H).

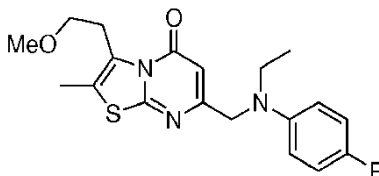
20 **Etapas 2: 2-(7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)acetaldehído.**



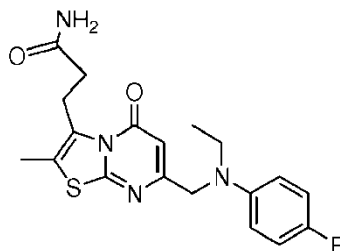
- 25 A una solución de (E)-3-(2-etoxivinil)-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona en acetona se le añadió 3 N cloruro de hidrógeno (15 ml). La solución resultante se sometió a reflujo durante 3 h en un baño de aceite. El valor de pH de la solución se ajustó a pH 8 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con diclorometano (3x50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar 2-(7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)acetaldehído que se obtuvo como un aceite amarillo claro (180 mg). El producto en bruto se usó en la siguiente
- 30 etapa sin purificación adicional.

Etapla 3: 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(2-hidroxietil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

A una solución de 2-(7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)acetaldehído (180 mg, 0,50 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió borohidruro de sodio (40 mg, 1,06 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la reacción se desactivó mediante cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3x50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con diclorometano/metanol (30/1) para dar 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(2-hidroxietil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido blanco (90 mg, 50 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 362,0; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,90-6,84 (m, 2H), 6,55-6,50 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,89-3,87 (m, 2H), 3,47-3,39 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,21-1,18 (m, 3H).

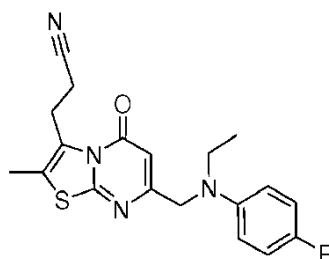
Ejemplo 13.5: 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-3-(2-metoxietil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

A una solución de 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-3-(2-hidroxietil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (50 mg, 0,14 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió hidruro de sodio (11 mg, 0,46 mmol) a 0 °C. Después de agitación durante 0,5 h a temperatura ambiente, se le añadió yodometano (11 mg, 0,08 mmol) a la reacción. Después de agitar 3 h a temperatura ambiente, la reacción se desactivó con agua/ice (20 ml), se extrajo con diclorometano (3x30 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) para dar 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-3-(2-metoxietil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un semisólido gris (11,5 mg, 22 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 376,0; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,94-6,85 (m, 2H), 6,60-6,54 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,69-3,66 (m, 2H), 3,49-3,39 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,23-1,21 (m, 3H).

Ejemplo 13.6: 3-(7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)propanamida.

A una solución de 3-(7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)propanoato de etilo (del ejemplo 13.1, etapa 2) (50 mg, 0,12 mmol) en un tubo sellado de 10 ml se le añadió amoníaco 1 M en metanol (3 ml, 3 mmol). La reacción se selló y agitó durante la noche a 80 °C y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol (20/1) para dar 3-(7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)propanamida como un sólido blanquecino (10 mg, 21 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 389,0; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,97-6,92 (m, 2H), 6,74-6,72 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,54-3,43 (m, 4H), 2,60-2,57 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,27-1,24 (m, 3H).

Ejemplo 13.7: 3-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]propanonitrilo.



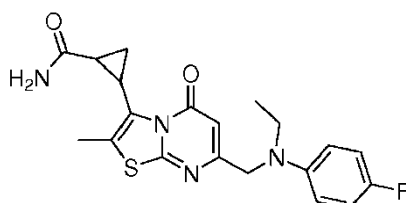
A una solución de 3-(7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)propanamida (50 mg, 0,13 mmol) y trietilamina (30 mg, 0,30 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de (trifluorometano)sulfonilo (40 mg, 0,14 mmol) a 0 °C y, entonces, se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se desactivó mediante bicarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajo con diclorometano (3x30 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar 3-(7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)propanonitrilo como un sólido blanquecino (14 mg, 29 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 370,9; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,92-6,86 (m, 2H), 6,65-6,60 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,49-3,41 (m, 4H), 2,87-2,86 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,22-1,19 (m, 3H).

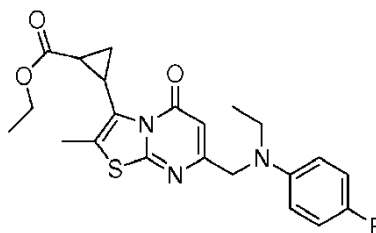
El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de 1H
13.8	 3-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N,N-dimetilpropanamida	417,2	RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,94-6,89 (m, 2H), 6,60-6,57 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,51-3,43 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,71-2,69 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,24-1,21 (m, 3H).
13.9	 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	403,8	RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,94-6,89 (m, 2H), 6,68-6,65 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,27-3,23 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,77-1,73 (m, 2H), 1,26 (s, 6H), 1,24-1,21 (m, 3H).

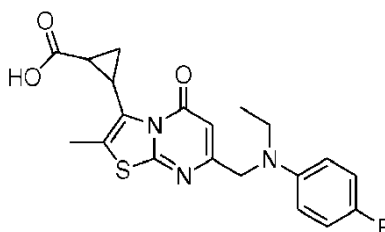
Procedimiento 14:

Ejemplo 14.1: 2-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida.

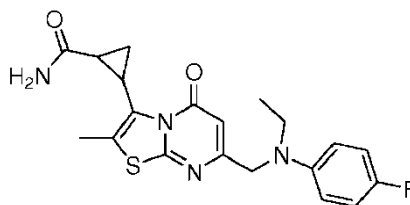


Etapla 1: 2-(7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo.

A un tubo de microondas con una solución de 3-bromo-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 5.1, etapa 1) (200 mg, 0,51 mmol) en acetonitrilo/agua (5/1 ml) se le añadió 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (del ejemplo 4.8, etapa 1) (900 mg, 2,55 mmol), carbonato de potasio (279 mg, 2,04 mmol) y dicloruro de [1,1'-bis((difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (19 mg, 0,025 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a 120 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para dar 2-(7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (80 mg, 37 %) como un aceite amarillo. CLEM (ESI): $M+H^+ = 430,1$.

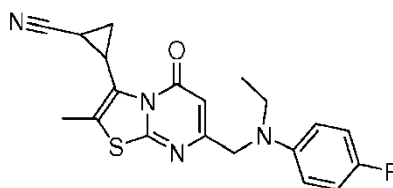
Etapla 2: ácido 2-(7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropanocarboxílico.

A una solución de 2-(7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (80 mg, 0,18 mmol) en tetrahidrofurano/agua (20/3 ml) se le añadió hidróxido de litio (22 mg, 0,90 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, el valor de pH de la solución se ajustó a pH 4-5 con HCl 1 N. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (200 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío para dar ácido 2-(7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropano-1-carboxílico como un aceite amarillo (80 mg). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (ESI): $M+H^+ = 402,1$.

Etapla 3: 2-[7-((N-etil-4-fluoro-anilino)metil)-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropanocarboxamida.

A una solución de ácido 2-(7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropano-1-carboxílico (50 mg, 0,12 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió trietilamina (25 mg, 0,24 mmol), cloro(propan-2-iloxi)metanona (22,8 mg, 0,19 mmol). La solución de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. A la reacción se le añadió amoníaco 1 M en metanol (1 ml, 1 mmol). La solución de reacción se agitó durante 20 min adicionales a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con diclorometano/metanol (20/1) para dar 2-(7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropano-1-carboxamida como un sólido amarillo (35 mg, 70 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 400,9$; RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,86-6,83 (m, 2H), 6,67-6,59 (m, 2H), 6,01 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,54-3,41 (m, 2H), 2,63-2,61 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,58-1,52 (m, 1H), 1,28-1,15 (m, 4H).

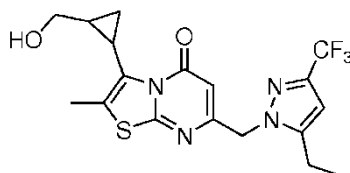
Ejemplo 14.2: 2-(7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropano-1-carbonitrilo.



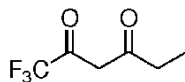
A una solución de 2-(7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropano-1-carboxamida (40 mg, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), se le añadieron anhídrido trifluoroacético (105 mg, 0,50 mmol) y trietilamina (60,6 mg, 0,60 mmol). Entonces, la solución de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Entonces, la reacción se desactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar 2-(7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropano-1-carbonitrilo como un sólido blanquecino (5,4 mg, 14 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 383,0; RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) 6,94-6,90 (m, 2H), 6,69-6,56 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,56-3,51 (m, 2H), 2,94-2,90 (m, 1H), 1,99-1,94 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,60-1,55 (m, 1H), 1,25-1,21 (m, 3H)

Procedimiento 15:

Ejemplo 15.1: 7-((5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

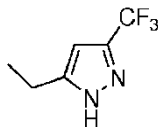


Etapas 1: 1,1,1-trifluorohexano-2,4-diona



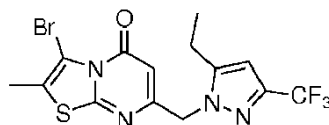
A una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (4,20 g, 29,6 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) se le añadió (*terc*-butoxi)potasio (2,70 g, 24,1 mmol), butan-2-ona (1,44 g, 20,0 mmol). La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Entonces, la reacción se desactivó mediante agua, se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar 1,1,1-trifluorohexano-2,4-diona (600 mg, 18 %) como un sólido amarillo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 2: 5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol.



A una solución de 1,1,1-trifluorohexano-2,4-diona (350 mg, 2,08 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió hidracina monohidratada (135 mg, 2,19 mmol). La solución resultante se agitó durante 12 h a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con diclorometano/metanol (100:1) para dar 5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (140 mg, 41 %) como un sólido blanquecino.

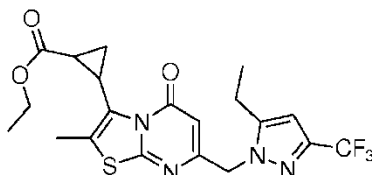
Etapas 3: 3-bromo-7-((5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



A una solución de 3-bromo-7-(clorometil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 4.1, etapa 6) (165 mg, 0,56 mmol) en CH_3CN (20 ml) se le añadió yoduro de potasio (46 mg, 0,28 mmol), carbonato de potasio

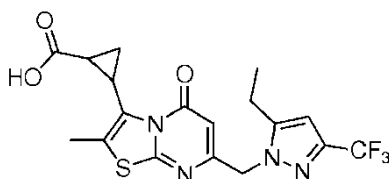
(155 mg, 1,12 mmol) y 5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (110 mg, 0,67 mmol). La solución resultante se agitó durante 12 h a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se desactivó con agua (10 ml), se extrajo con diclorometano (3x20 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2,5) para dar 3-bromo-7-[[5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (150 mg, 63 %) como un sólido amarillo claro.

Etapas 4: 2-(7-((5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo.



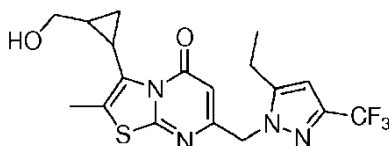
A una solución de 3-bromo-7-[[5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 4.8, etapa 1) (160 mg, 0,38 mmol) en CH₃CN (2 ml) se le añadió carbonato de potasio (166 mg, 1,20 mmol), dicloruro de [1,1'-bis((difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (30 mg, 0,04 mmol), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (184 mg, 0,76 mmol) y agua (0,6 ml). La mezcla de reacción se irradió en un microondas durante 1 h a 120 °C. La mezcla resultante se desactivó con agua (10 ml), se extrajo con diclorometano (3x20 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para dar 2-(7-[[5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropano-1-carboxilato (50 mg, 29 %) como un sólido blanquecino.

Etapas 5: ácido 2-(7-((5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropanocarboxílico.



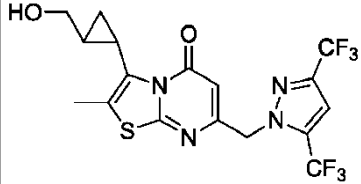
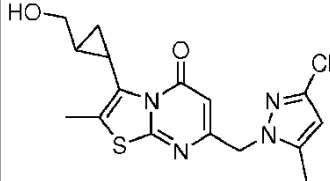
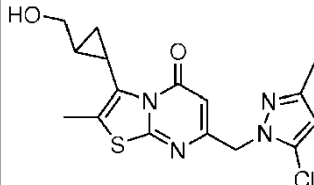
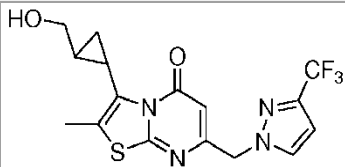
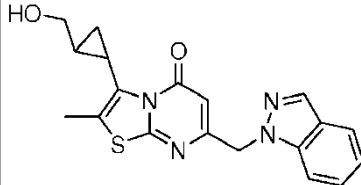
A una solución de 2-(7-[[5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropano-1-carboxilato (50 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (8 mg, 0,33 mmol) en agua (1 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico acuoso. La solución resultante se extrajo con 3x20 ml de acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar ácido 2-(7-[[5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropano-1-carboxílico (40 mg, en bruto) como un sólido rojizo.

Etapas 6: 7-((5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

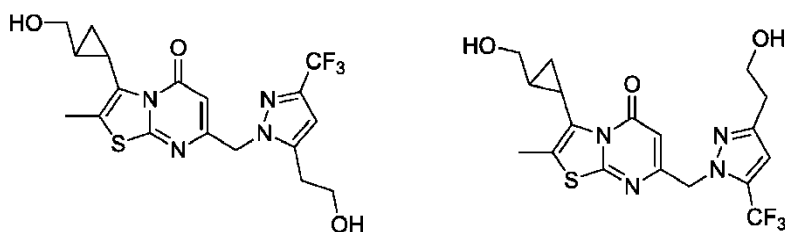


A una solución de ácido 2-(7-[[5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropano-1-carboxílico (30 mg, 0,07 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió trietilamina (14 mg, 0,14 mmol) y cloro(propan-2-iloxi)metanona (17 mg, 0,14 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Entonces, se añadió una solución de borohidruro de sodio (8 mg, 0,21 mmol) en agua (0,5 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Entonces, la reacción se desactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con diclorometano (3x20 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1,5) para dar 7-[[5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (9,4 mg, 32 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI): [M+1]⁺ 413,1; RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 6,51 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,64-3,54 (m, 2H), 2,77-2,69 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,15-2,11 (m, 1H), 1,45-1,29 (m, 4H), 1,27-1,12 (m, 2H).

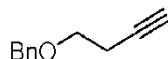
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al ejemplo 15.1:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
15.2	 7-((3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	453,20	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,30 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,61-3,59 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,17-2,15 (m, 1H), 1,37-1,30 (m, 1H), 1,05-0,99 (m, 2H)
15.3	 7-((3-cloro-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	365,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,04 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,25 (s, 4H), 1,30-1,20 (m, 1H), 1,05-0,97 (m, 2H)
15.4	 7-((5-cloro-3-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	365,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,10 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,07-4,02 (m, 2H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 1H), 1,30-1,26 (m, 1H), 1,05-0,94 (m, 2H)
15.5	 3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-7-((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	385	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,63-7,58 (m, 1H), 6,61-6,60 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,29-2,24 (m, 1H), 1,28-1,19 (m, 1H), 1,05-0,95 (m, 2H).
15.6	 7-((1H-indazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	367.1	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,23-2,21 (m, 1H), 1,25-1,21 (m, 1H), 1,02-0,92 (m, 2H)

5 **Ejemplo 15.7 y 15.8: 7-((5-(2-hidroxietil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona y 7-((3-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.**

**Etapla 1: ((but-3-iniloxi)metil)benceno.**

5

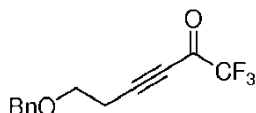


10

Se agitó una mezcla de but-3-in-1-ol (3,0 g, 42,8 mmol), hidruro de sodio (3,0 g, 125,0 mmol), (bromometil)benceno (7,2 g, 42,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se lavó con salmuera y se concentró al vacío para dar [(but-3-in-1-iloxi)metil]benceno en bruto (2,6 g, 38 %) como un aceite amarillo. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30-7,27 (m, 5H), 4,81 (s, 2H), 3,64-3,59 (m, 2H), 2,55-2,49 (m, 2H), 2,02-2,00 (m, 1H).

Etapla 2: 6-(benciloxi)-1,1,1-trifluorohex-3-in-2-ona.

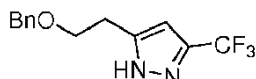
15



20

A una solución de [(but-3-in-1-iloxi)metil]benceno (1,00 g, 6,24 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió gota a gota butillitio (2,5 M en hexanos; 3,0 ml, 7,50 mmol) a -78°C . La solución resultante se agitó durante 0,5 h a -78°C y se le añadió 2,2,2-trifluoroacetato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,47 g, 7,50 mmol), eterato de trifluoroborano (1,15 g, 7,50 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 3 h adicionales a -78°C . La mezcla resultante se lavó con salmuera, se extrajo con diclorometano (3x100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con iridina con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100) para dar 6-(benciloxi)-1,1,1-trifluorohex-3-in-2-ona (0,6 g, 38 %) como un aceite amarillo. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,27 (m, 5H), 4,58 (s, 2H), 3,72-3,68 (m, 2H), 2,83-2,79 (m, 2H).

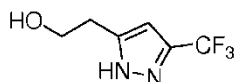
25

Etapla 3: 5-(2-(benciloxi)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol.

30

Se agitó una mezcla de 6-(benciloxi)-1,1,1-trifluorohex-3-in-2-ona (0,6 g, 2,34 mmol) en hidracina monohidratada (0,5 g, 10 mmol) y etanol (10 ml) a 85°C durante 3 h. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3x100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar 5-[2-(benciloxi)etil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (0,6 g, 95 %) como un aceite amarillo. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,29 (m, 5H), 6,32 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,76-3,72 (m, 2H), 2,96-2,92 (m, 2H).

35

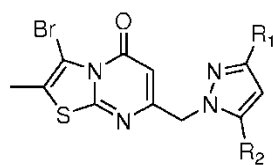
Etapla 4: 2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)etanol.

40

Se agitó una mezcla de 5-[2-(benciloxi)etil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (400 mg, 1,48 mmol), paladio sobre carbono (150 mg), *O*-(hidroxicloril)oxidanol (0,01 ml) en metanol (15 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) a temperatura ambiente durante 70 min en hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y la mezcla resultante se concentró al vacío para dar 2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]etan-1-ol (250 mg, 95 %) como un sólido marrón. CLEM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 181,0$.

45

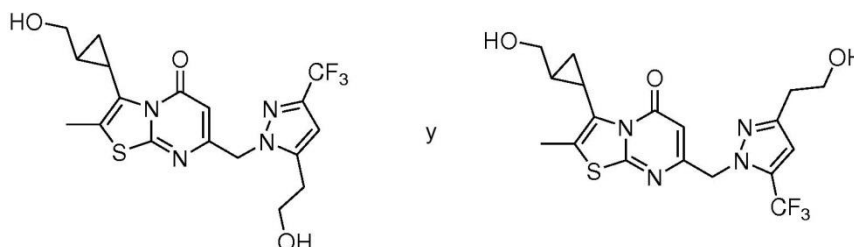
Etapla 5: 3-bromo-7-((5-(2-hidroxietil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona y 3-bromo-7-((3-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



$R_1, R_2 = \text{CF}_3, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

Una mezcla de 2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)etan-1-ol (480 mg, 2,66 mmol), 3-bromo-7-(clorometil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 4.1, etapa 6) (300 mg, 1,02 mmol), carbonato de potasio (690 mg, 4,99 mmol) y yoduro de potasio (0,28 g, 1,70 mmol) en CH_3CN (15 ml) se agitó a 85 °C durante 2 h. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3×100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para dar una mezcla de 3-bromo-7-[[5-(2-hidroxietil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona y 3-bromo-7-((3-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (470 mg, 40 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 437,0, 439,0$.

Etapla 6: 7-((5-(2-hidroxietil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona y 7-((3-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

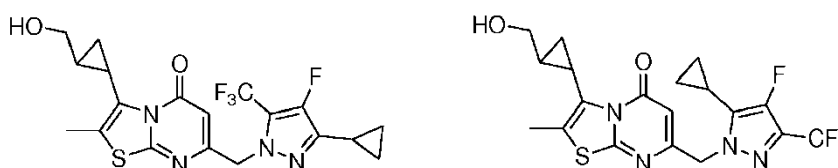


Una mezcla de 3-bromo-7-[[5-(2-hidroxietil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (200 mg, 0,46 mmol), dicloruro de [1,1'-bis((difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (35 mg, 0,05 mmol), carbonato de sodio (100 mg, 0,94 mmol), trans-2-(hidroximetil)ciclopropiltrifluoroborato de potasio (del ejemplo 4.1, etapa 2) (160 mg, 0,90 mmol) en CH_3CN (6 ml) y H_2O (2 ml) se irradió con radiación microondas durante 1,5 h a 120 °C en un tubo sellado. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3×20 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna OBD C18 prep. CSH Xselect, 5 μm , 19 x 150 mm; fase móvil, agua con $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ al 0,03 % y MeCN (MeCN al 23,0 % hasta el 28,0 % en 20 min)) para dar 7-[[5-(2-hidroxietil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (19,7 mg, 10,2 %) como un sólido blanco y 7-((3-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (4,3 mg, 2,2 %).

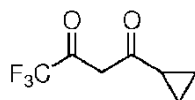
Ejemplo 15.7: 7-[[5-(2-hidroxietil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona. CLEM (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 429,1$; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,46 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,04 – 3,93 (m, 1H), 3,91-3,89 (m, 2H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,94-2,90 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,27-2,21 (m, 1H), 1,27-1,16 (m, 1H), 1,01 - 0,90 (m, 2H).

Ejemplo 15.8: 7-((3-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona. CLEM (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 429,0$; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,91 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,96-3,92 (m, 2H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,94-2,89 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,21-2,15 (m, 1H), 1,27-1,16 (m, 1H), 1,03 - 0,90 (m, 2H).

Ejemplo 15.9 y 15.10: 7-((3-ciclopropil-4-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona y 7-((5-ciclopropil-4-fluoro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

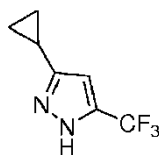


Etapla 1: 1-ciclopropil-4,4,4-trifluorobutano-1,3-diona.



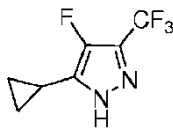
Se agitó una mezcla de metal sodio (276 mg, 12,0 mmol) y etanol (20 ml) durante 20 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió 1-ciclopropiletan-1-ona (1,42 mg, 0,0200 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (840 mg, 5,91 mmol) y la solución resultante se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con agua (50 ml), se extrajo con diclorometano (3x20 ml) se lavó con salmuera se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar 1-ciclopropil-4,4,4-trifluorobutano-1,3-diona (737 mg, 69 %) como un aceite incoloro. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: 3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol.



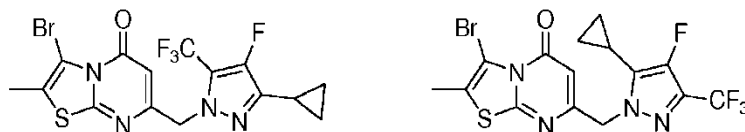
A una solución de 1-ciclopropil-4,4,4-trifluorobutano-1,3-diona (400 mg, 2,22 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió hidracina monohidratada (132 mg, en exceso) y la solución resultante se agitó durante 2 días a 80 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con metanol al 2 % en diclorometano para dar 3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol (258 mg, 66 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 177,0$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,27 (s, 1H), 2,08-1,95 (m, 1H), 2,77-2,64 (m, 2H), 1,11-1,02 (m, 2H).

Etapa 3: 5-ciclopropil-4-fluoro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol.



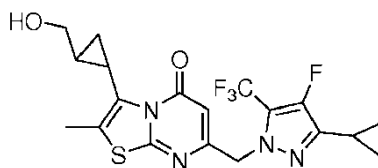
A una solución de 5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (500 mg, 2,84 mmol) en CH_3CN (10 ml) mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se le añadió Selectfluor® (1,0 g, 2,84 mmol). La solución resultante se agitó durante 12 h a 75 °C. Entonces, la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con metanol al 1 % en diclorometano para dar 5-ciclopropil-4-fluoro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (280 mg, 51 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 195,0$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,81 (m, 1H), 1,03 (m, 2H), 0,85 (m, 2H).

Etapa 4: 3-bromo-7-((3-ciclopropil-4-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona y 3-bromo-7-((5-ciclopropil-4-fluoro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



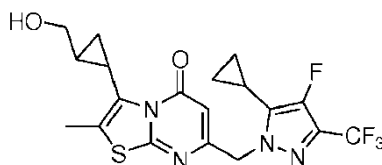
A una solución de 3-bromo-7-(clorometil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 4.1, etapa 6) (250 mg, 0,85 mmol) en CH_3CN (20 ml) se le añadió 5-ciclopropil-4-fluoro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (200 mg, 1,03 mmol), yoduro de potasio (80 mg, 0,42 mmol), carbonato de potasio (250 mg, 1,81 mmol). La solución resultante se agitó durante 12 h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para dar 3-bromo-7-[[3-ciclopropil-4-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (100 mg, 20 %) como un sólido amarillo claro (CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 452,2$) y 3-bromo-7-[[5-ciclopropil-4-fluoro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (200 mg, 50 %) como un sólido amarillo claro (CLEM (ESI): $[M+1]^+ = 452,0$).

Etapa 5: 7-((3-ciclopropil-4-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (ejemplo 15.9).



A una solución de 3-bromo-7-[[3-ciclopropil-4-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (90 mg, 0,20 mmol) en CH₃CN (2 ml) en nitrógeno, se le añadió carbonato de sodio (43 mg, 0,41 mmol), dicloruro de [1,1'-bis((difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (30 mg, 0,04 mmol), trans-2-(hidroximetil)ciclopropiltrifluoroborato de potasio (del ejemplo 4.1, etapa 2) (140 mg, 0,79 mmol) y agua (0,6 ml). La mezcla de reacción se calentó en irradiación con microondas durante 90 min a 120 °C. Entonces, la mezcla de reacción se desactivó con agua (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1), dio 7-[[3-ciclopropil-4-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (10,5 mg, 12 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI): [M+H]⁺ = 442,9; RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 5,65 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,34 (m, 2H), 0,98 (m, 3H), 0,84 (m, 2H).

Etapla 6: 7-((5-ciclopropil-4-fluoro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (ejemplo 15.10).



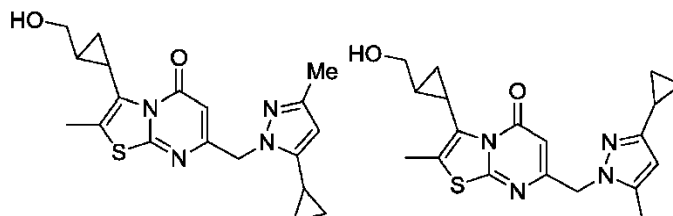
En un tubo sellado de 10 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se dispuso 3-bromo-7-[[5-ciclopropil-4-fluoro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (100 mg, 0,22 mmol), acetonitrilo (2 ml), dicloruro de [1,1'-bis((difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (34 mg, 0,05 mmol), carbonato de sodio (48 mg, 0,45 mmol), trans-2-(hidroximetil)ciclopropiltrifluoroborato de potasio (del ejemplo 4.1, etapa 2) (153 mg, 0,86 mmol) y agua (0,6 ml). La mezcla de reacción se irradió con radiación microondas durante 90 min a 120 °C. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1), para dar 7-[[5-ciclopropil-4-fluoro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (18,5 mg, 19 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI): [M+H]⁺ = 443,0; RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 5,85 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,32 (m, 2H), 0,99 (m, 4H), 0,85 (m, 2H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al ejemplo 15.7-15.10:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
15.11	7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	425,25	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,35 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,06 - 4,02 (m, 2H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,26-2,22 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,32-1,21 (m, 1H), 1,05-0,92 (m, 4H), 0,83-0,74 (m, 2H)
15.12	7-((3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	425,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,19 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,29-2,23 (m, 1H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,28-1,23 (m, 1H), 1,06-0,95 (m, 4H), 0,78-0,69 (m, 2H)

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
	5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona		

Ejemplos 15.13, 15.14, 15.15 y 15.16: 7-[(5-ciclopropil-3-metil-pirazol-1-il)metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómeros 1 y 2) y 7-[(3-ciclopropil-5-metil-pirazol-1-il)metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómeros 1 y 2).



Los ejemplos 15.13, 15.14, 15.15 y 15.16 se prepararon de una manera análoga al 15.7, donde 2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]etan-1-ol se reemplazó por 5-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol en la etapa 5. Tras el procedimiento de acoplamiento cruzado en la etapa 6, el producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (columna, columna OBD C18 prep. XBridge, 19*150 mm, 5 µm; fase móvil, CH₃CN y agua con NH₃H₂O al 0,5 % (CH₃CN al 35 % hasta el 45 % en 10 min); detector, UV 254/220 nm) para dar una mezcla de 7-[(5-ciclopropil-3-metil-pirazol-1-il)metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona racémica y 7-[(3-ciclopropil-5-metil-pirazol-1-il)metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona racémica (60 mg, 70 %) como un sólido blanco. Este material se purificó mediante HPLC quiral (columna, CHIRALCEL, OJ-H (2x25 cm, 5 µm); fase móvil, hex:EtOH=85:15, 25 min, caudal, 20 ml/min; detector, UV 254/220 nm) para dar cuatro isómeros:

Ejemplo 15.13: 7-[(5-ciclopropil-3-metil-pirazol-1-il)metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (pico 1, enantiómero 1).

Tiempo de retención = 8,2 min; rendimiento = 4,2 mg, 5,0 %; CLEM (ESI): M+H⁺ = 271,1; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,75 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,15-3,03 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,28-2,20 (m, 4H), 1,63-1,57 (m, 1H), 1,23-1,13 (m, 1H), 1,02-0,83 (m, 4H), 0,70-0,61 (m, 2H).

Ejemplo 15.14: 7-[(5-ciclopropil-3-metil-pirazol-1-il)metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (pico 2, enantiómero 2).

Tiempo de retención = 10 min; rendimiento = 2,8 mg, 3,3 %; CLEM (ESI): M+H⁺ = 271,1; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,75 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,15-3,03 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,28-2,20 (m, 4H), 1,63-1,57 (m, 1H), 1,23-1,13 (m, 1H), 1,02-0,83 (m, 4H), 0,70-0,61 (m, 2H).

Ejemplo 15.15: 7-[(3-ciclopropil-5-metil-pirazol-1-il)metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (pico 3, enantiómero 1).

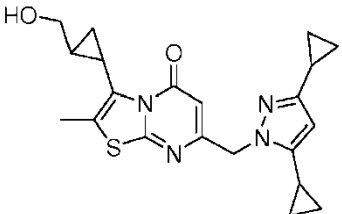
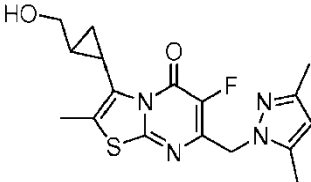
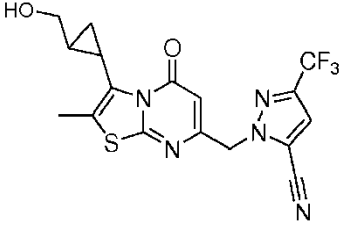
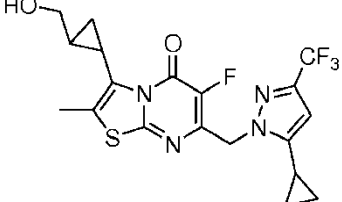
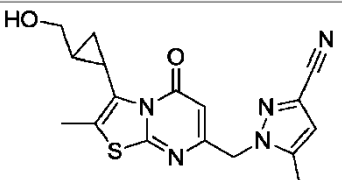
Tiempo de retención = 14,8 min; rendimiento = 6,9 mg, 8,2 %; CLEM (ESI): M+H⁺ = 271,1; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,75 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,04-4,00 (m, 2H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,28-2,19 (m, 4H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,23-1,11 (m, 1H), 1,02-0,86 (m, 4H), 0,71-0,63 (m, 2H).

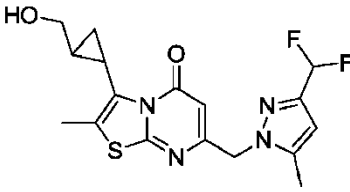
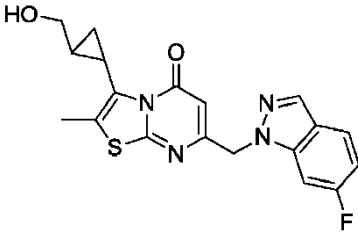
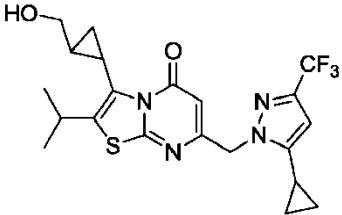
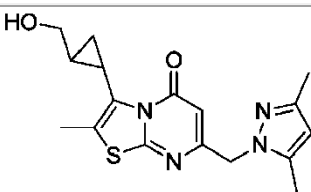
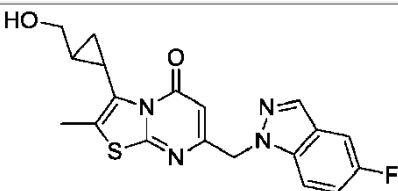
Ejemplo 15.16: 7-[(3-ciclopropil-5-metil-pirazol-1-il)metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (pico 4, enantiómero 2).

Tiempo de retención = 17,6 min; rendimiento = 14,6 mg, 17,4 %; CLEM (ESI): M+H⁺ = 271,1; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,75 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,04-4,00 (m, 2H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,28-2,19 (m, 4H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,23-1,11 (m, 1H), 1,02-0,86 (m, 4H), 0,71-0,63 (m, 2H).

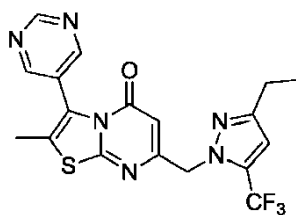
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar a los ejemplos precedentes:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
-----	-------------------------	---------------	-----------------------

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ^1H
15.17	 7-[(3,5-diciclopropilpirazol-1-il)metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	397,1	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5,62 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,12-3,01 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,28-2,15 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 2H), 1,26-1,13 (m, 2H), 1,02-0,80 (m, 5H), 0,71-0,53 (m, 3H)
15.18	 7-((3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil)-6-fluoro-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	363,0	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5,85 (s, 1H), 5,22-5,19 (m, 2H), 4,09-4,00 (m, 1H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,29-2,27 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,32-1,28 (m, 1H), 1,08-1,01 (m, 2H).
15.19	 1-((3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carbonitrilo	410,0	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,12 (s, 2H), 5,93 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,39-2,23 (m, 1H), 1,33-1,22 (m, 1H), 1,05-1,02 (m, 2H)
15.20	 7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-6-fluoro-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	443,0	RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 6,29 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,71-3,57 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,17-2,15 (m, 1H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,46-1,41 (m, 1H), 1,09-1,01 (m, 4H), 0,77-0,72 (m, 2H).
15.21	 1-[[3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	356,1	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,81 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,53 (s, 1H), 3,46 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,36 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,00 (dtd, J = 7,1, 5,4, 1,7 Hz, 1H), 1,27 (dp, J = 8,5, 5,8 Hz, 1H), 0,85 (ddt, J = 16,0, 8,6, 5,1 Hz, 2H).

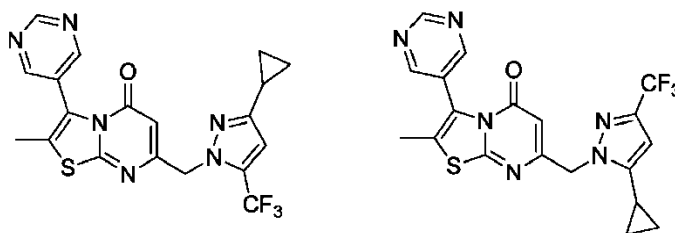
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ^1H
15.22	 7-[[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	381,1	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,91 (t, J = 54,9 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,52 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,45 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,36 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,05-1,91 (m, 1H), 1,27 (dt, J = 8,7, 5,6 Hz, 1H), 0,97-0,66 (m, 3H).
15.23	 7-[(6-fluoroindazol-1-il)metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	385,1	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,18 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 8,9, 5,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 9,8, 2,2 Hz, 1H), 7,10-7,00 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,50 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,43 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,35 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 2,04-1,89 (m, 1H), 1,25 (dp, J = 9,0, 5,9 Hz, 1H), 0,82 (ddt, J = 15,2, 8,6, 5,0 Hz, 2H).
15.24	 7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-isopropil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	453,2	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,48 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,57 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,65 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,55-3,37 (m, 2H), 2,05-1,88 (m, 2H), 1,28 (dc, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,01-0,91 (m, 2H), 0,91-0,85 (m, 1H), 0,81 (dt, J = 8,8, 5,2 Hz, 1H), 0,73 (dt, J = 6,7, 4,0 Hz, 2H).
15.25	 7-[(3,5-dimetilpirazol-1-il)metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	345,2	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,89 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,52 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,45 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,36 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,00 (cd, J = 7,4, 6,5, 2,6 Hz, 1H), 1,33-1,20 (m, 1H), 0,95-0,76 (m, 2H).
15.26	 7-[(5-fluoroindazol-1-il)metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	385,1	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,14 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (td, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,50 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,43 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,97 (ddd, J = 9,6, 6,7, 4,8 Hz, 1H), 1,31-1,15 (m, 1H), 0,82 (ddt, J = 16,2, 8,7, 5,1 Hz, 2H).

Ejemplo 15.27: 5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

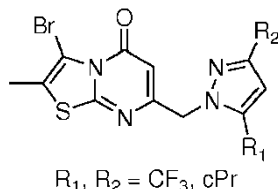


A una solución de 3-bromo-7-[[5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 15.1, etapa 3) (80 mg, 0,19 mmol), 1,4-dioxano (2 ml), fosfato de potasio (80 mg, 0,38 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (22 mg, 0,02 mmol) y agua (0,2 ml) en 1,4-dioxano (2 ml) en nitrógeno se le añadió ácido (pirimidin-5-il)borónico (47 mg, 0,38 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 h a 90 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se desactivó mediante agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3x30 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar 7-[[5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (18,9 mg, 24 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 462,0$; RMN de 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,80-2,72 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,34-1,29 (m, 3H).

Ejemplo 15.28 y 15.29: 7-((3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona y 7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

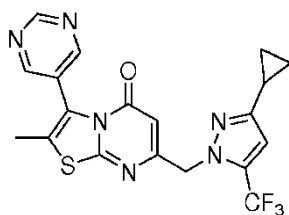


Etapas 1: 3-bromo-7-((3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona y 3-bromo-7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



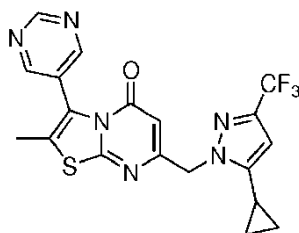
A una solución de 3-bromo-7-(clorometil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 4.1, etapa 6) (373 mg, 1,27 mmol) en CH_3CN (10 ml) se le añadió 3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol (del ejemplo 15.9, etapa 2) (450 mg, 2,55 mmol), carbonato de cesio (223 mg, 0,68 mmol) y yoduro de potasio (160 mg). La solución resultante se agitó durante la noche a 80 °C. Los sólidos se separaron por filtración y la mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (columna OBD RP18 Xbridge Shield, 5 μm , 19x150 mm; fase móvil, agua con NH_3H_2O al 0,03 % y CH_3CN (CH_3CN al 10,0 % hasta el 32,0 % en 10 min, hasta el 100,0 % en 1 min, 100,0 % de retención en 1 min, hasta el 10,0 % en 2 min); detector, UV 254 nm) para dar 3-bromo-7-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (18 mg, 3 %) como un sólido blanco (CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 434,9$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,36 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,90-2,01 (m, 1H), 0,94-1,00 (m, 2H), 0,71-0,79 (m, 2H)) y 3-bromo-7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (54 mg, 10 %) como un sólido blanco (CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 434,9$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,18 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,03-0,98 (m, 2H), 0,76-0,71 (m, 2H)).

Etapas 4: 7-((3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (ejemplo 15.28).



A una solución de 3-bromo-7-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (12 mg, 0,03 mmol) en CH₃CN (1,5 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió ácido (pirimidin-5-il)borónico (7 mg, 0,060 mmol), fosfato de potasio (12 mg, 0,06 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (2,0 mg, 10 mmol %). Después de agitar 1 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con metanol al 1 % en diclorometano. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (columna OBD C18 prep. SunFire, 5 µm, 19x150 mm; fase móvil, agua con 10 mmol de NH₄HCO₃ y CH₃CN (CH₃CN al 30,0 % hasta el 60,0 % en 8 min, hasta el 95,0 % en 2 min, hasta el 30,0 % en 2 min); detector, UV 254/220 nm) para dar 7-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (6,1 mg, 51 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI): [M+H]⁺ = 433,2; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,26 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 0,99 - 0,93 (m, 2H), 0,76 - 0,74 (m, 2H).

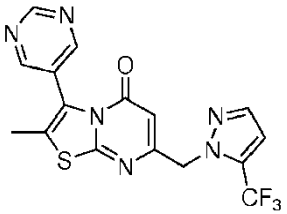
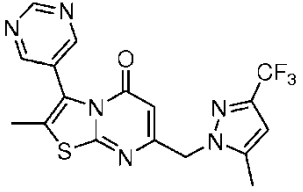
Etapas 5: 7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (ejemplo 15.29).



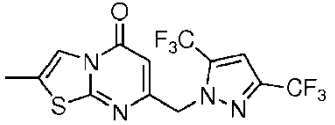
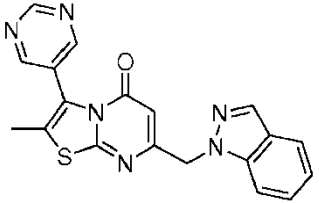
A una solución de 3-bromo-7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (33 mg, 0,08 mmol) en CH₃CN (1,5 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió ácido (pirimidin-5-il)borónico (21 mg, 0,17 mmol), fosfato de potasio (35 mg, 0,16 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (6 mg, 0,01 mmol). Después de agitar 1 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con metanol al 1% en diclorometano. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (columna OBD C18 prep. SunFire, 5 µm, 19x150 mm; fase móvil, agua con 10 mmol de NH₄HCO₃ y CH₃CN (CH₃CN al 30,0 % hasta el 60,0 % en 8 min, hasta el 95,0 % en 2 min, hasta el 30,0 % en 2 min); detector, UV 254/220 nm) para dar 7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (29,2 mg, 89 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI): [M+H]⁺ = 433,2; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,26 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,04-0,98 (m, 2H), 0,75-0,70 (m, 2H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al ejemplo 15.27, 15.28 y 15.29:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
15.30	7-((3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	461,10	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,19 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,21 (s, 3H)

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
15,31	 2-metil-3-(pirimidin-5-il)-7-((5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	393	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,27 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 7,61-7,60 (m, 1H), 6,61-6,60 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,28 (s, 3H)
15,32	 2-metil-7-((5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	448,15	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,25 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)

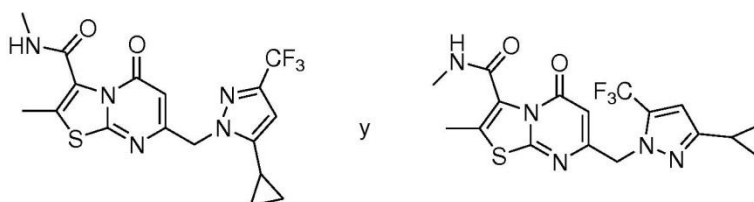
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
15,33	 7-((3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	382,95	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,85 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,21 (s, 3H)
15,34	 7-((1H-indazol-1-il)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	375	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,22 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,26-7,16 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,27 (s, 3H)

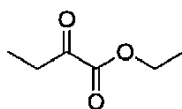
5 Procedimiento 16:

Ejemplo 16.1 y 16.2: 7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida y 7-((3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.

10

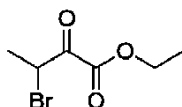


Etapas 1: 2-oxobutanoato de etilo.



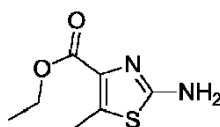
En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 10 l purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se dispuso gota a gota oxalato de dietilo (300 g, 2,05 mol, 1,00 eq.) y tetrahidrofurano (4,4 l), seguido de bromuro de etilmagnesio (740 ml, 1,08 eq.) con agitación a -10 °C durante 2 h. La solución resultante se agitó a -10 °C durante 30 min y se desactivó mediante la adición de 500 ml cloruro de hidrógeno 3 M. El valor de pH de la solución se ajustó a pH 4 con cloruro de hidrógeno (3 mol/l) y la solución resultante se extrajo con 2x1 l de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1x2 l de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar 200 g (en bruto) de 2-oxobutanoato de etilo como un aceite amarillo.

Etapas 2: 3-bromo-2-oxobutanoato de etilo.



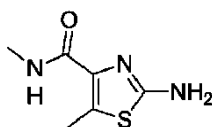
Se dispuso en un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 10 l 2-oxobutanoato de etilo (265 g, 2,04 mol, 1,00 eq.), cloroformo (5 l), una solución de HBr en AcOH (500 ml) y Br₂ (325 g, 2,03 mol, 1,00 eq.). La solución resultante se agitó a 70 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar 392,9 g (92 %) de 3-bromo-2-oxobutanoato de etilo como un aceite marrón.

Etapas 3: 2-amino-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo.



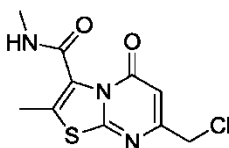
Se dispuso en un matraz de fondo redondo de 10 l 3-bromo-2-oxobutanoato de etilo (392,9 g, 1,88 mol, 1,00 eq.), 1,4-dioxano (3,5 l) y tiourea (143,8 g, 1,89 mol, 1,01 eq.). La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C y se enfrió a temperatura ambiente. Entonces, los sólidos se recogieron mediante filtración, se lavaron con Et₂O y se secaron al vacío para dar 310 g (89 %) de 2-amino-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo como un líquido marrón claro.

Etapas 4: 2-amino-N,5-dimetil-1,3-tiazol-4-carboxamida.



En un reactor con depósito de presión de 1 l se dispuso 2-amino-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (140 g, 751,75 mmol, 1,00 eq.) y 30 % metilamina en EtOH (500 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 85 °C y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20/1) para dar 80 g (62 %) de 2-amino-N,5-dimetil-1,3-tiazol-4-carboxamida como un sólido amarillo.

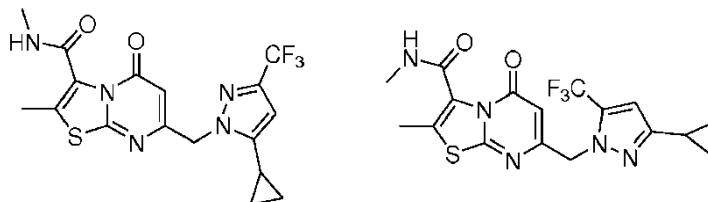
Etapas 5: 7-(clorometil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.



Se dispuso en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 3 l 2-amino-N,5-dimetil-1,3-tiazol-4-carboxamida (80 g, 467,24 mmol, 1,00 eq.), 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (154 g, 935,68 mmol, 2,00 eq.) y poli(ácido fosfórico) (PPA) (800 g). La solución resultante se agitó a 110 °C durante 2 h, se enfrió a 80 °C y se desactivó mediante la adición de 100 ml de agua. El valor de pH de la solución se ajustó a pH 8 con hidróxido de sodio (ac. al 10 %). Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se extrajo con diclorometano (5 Lx5). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice

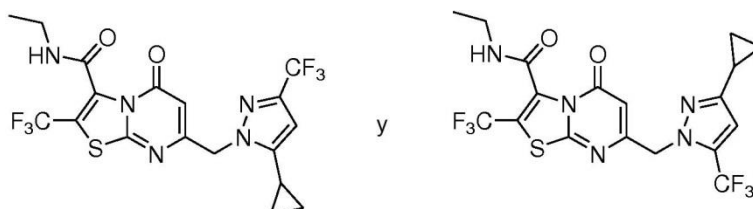
eluyendo con diclorometano/metanol (20/1) para dar 80 g (63 %) de 7-(clorometil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida como un sólido de color dorado. CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 272$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,38 (c, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,39 (s, 1 H), 4,60 (s, 2H), 2,74 (d, $J = 4,8$ Hz, 3 H), 2,30 (s, 3H).

5 **Etapas 6: 7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (ejemplo 16.1) y 7-((3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (ejemplo 16.2).**

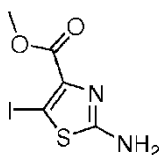


10 A una solución de 7-(clorometil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (100 mg, 0,37 mmol), yoduro de potasio (30 mg, 0,19 mmol) y carbonato de potasio (100 mg, 0,74 mmol) en CH_3CN (10 ml) se le añadió 5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (del ejemplo 15.9, etapa 2) (80 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó 3 h a 85 °C en un baño de aceite. Después de la filtración para eliminar los sólidos y concentración al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (2:1) para dar 7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (50,4 mg, 33 %) como un sólido blanco (CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 412,0$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,27 (sa, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,03 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,71-1,65 (m, 1H), 1,03-0,97 (m, 2H), 0,76-0,66 (m, 2H)) y 7-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (20,7 mg, 14 %) como un sólido blanco (CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 411,9$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,36 (s, 1H), 5,94 (a, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,03 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,98-1,89 (m, 1H), 0,99-0,91 (m, 2H), 0,76-0,66 (m, 2H)).

25 **Ejemplo 16.3 y 16.4: 7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida y 7-((3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.**

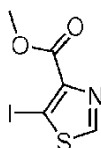


30 **Etapas 1: 2-amino-5-yodotiazol-4-carboxilato de metilo.**



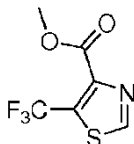
35 A una solución de 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (20 g, 0,13 mol) en diclorometano (300 ml) se le añadió N-yodosuccinimida (34 g, 0,15 mol) en porciones. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla de reacción se lavó con Na_2SO_3 acuoso saturado (3x150 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de su filtración, el filtrado se concentró para dar 2-amino-5-yodo-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (21 g, 58 %) como un sólido rojizo.

40 **Etapas 2: 5-yodotiazol-4-carboxilato de metilo.**



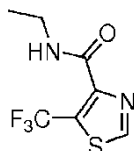
A una solución de 2-amino-5-yodo-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (21 g, 0,074 mol) en tetrahidrofurano (400 ml) se le añadió nitrito de *t*-butilo (11,5 g, 0,11 mol). La solución resultante se agitó durante 1 h a 50 °C en un baño de aceite. Después de enfriada a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar 5-yodo-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (8 g, 40 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 269,9$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,95 (s, 1H), 3,97 (s, 3H).

Etapas 3: 5-(trifluorometil)tiazol-4-carboxilato de metilo.



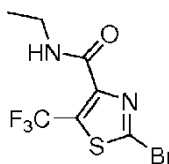
A una solución de 5-yodo-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (8,00 g, 29,7 mmol) y yoduro de cobre (8,70 g, 45,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (200 ml) se le añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (8,70 g, 45,3 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 80 °C en un baño de aceite. Después de la filtración para eliminar los sólidos y concentración al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar 5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (4 g, 64 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 212,0$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (s, 1H), 4,00 (s, 3H).

Etapas 4: N-etil-5-(trifluorometil)tiazol-4-carboxamida.



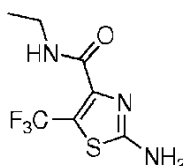
Se dispuso una mezcla de 5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (1 g, 4,74 mmol) y etilamina en etanol (10 ml) en un tubo sellado de 30 ml. La solución resultante se agitó durante la noche a 50 °C en un baño de aceite. Después de su concentración al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar *N*-etil-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (400 mg, 38 %) como un aceite amarillo claro. CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 225,0$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (s, 1H), 7,42 (a, 1H), 3,55-3,46 (m, 2H), 1,27 (m, 3H).

Etapas 5: 2-bromo-N-etil-5-(trifluorometil)tiazol-4-carboxamida.



A una solución de *N*-etil-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (200 mg, 0,89 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió gota a gota *n*-butilitio (2,5 M en hexanos; 1,1 ml, 2,70 mmol) con agitación a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a -78 °C. Entonces, se le añadió gota a gota tetrabromuro de carbono (900 mg, 2,70 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) con agitación a -78 °C. Después de agitación durante 1 h a -78 °C, la reacción se desactivó con agua/hielo, se extrajo con diclorometano (2x30 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para dar 2-bromo-*N*-etil-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (40 mg, 15 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 302,8$, 304,8; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,53-3,44 (m, 2H), 1,27 (m, 3H).

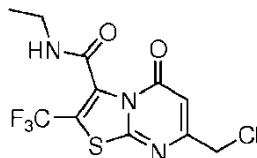
Etapas 6: 2-amino-N-etil-5-(trifluorometil)tiazol-4-carboxamida.



Se dispuso una mezcla de 2-bromo-*N*-etil-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (500 mg, 1,65 mmol), 1,4-dioxano (5 ml) y amoníaco (5 ml) en un tubo sellado de 30 ml. La solución resultante se agitó durante la noche a 70

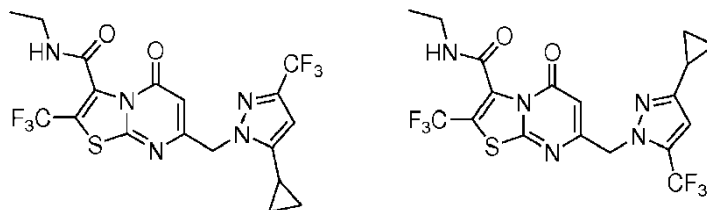
°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (20 mlx2), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar 2-amino-*N*-etil-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (250 mg, 63 %) como un semisólido amarillo claro. CLEM (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 240,0$; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,15 (a, 1H), 5,24 (a, 2H), 3,48-3,39 (m, 2H), 1,22 (m, 3H).

Etapa 7: 7-(clorometil)-*N*-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5H-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-3-carboxamida.



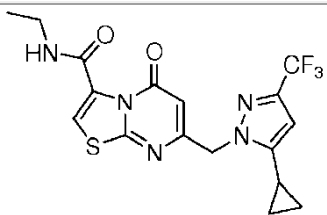
A una mezcla de 2-amino-*N*-etil-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (250 mg, 1,05 mmol) y 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (350 mg, 2,13 mmol) se le añadió poli(ácido fosfórico) (5 g, en exceso). La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a 110 °C en un baño de aceite. Entonces, la reacción se desactivó mediante la adición de agua y el valor de pH de la solución se ajustó a pH 8 con hidróxido de sodio acuoso. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (100 ml x2), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo (10:1) para dar 7-(clorometil)-*N*-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-3-carboxamida (200 mg, 56 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339,9$; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,49 (s, 1H), 5,90 (a, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,60-3,51 (m, 2H), 1,22 (m, 3H).

Etapa 8: 7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-*N*-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5H-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-3-carboxamida (ejemplo 16.3) y 7-((3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-*N*-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5H-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-3-carboxamida (ejemplo 16.4).

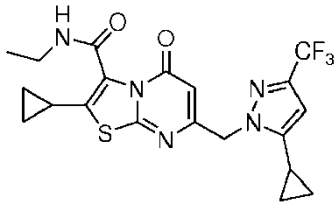
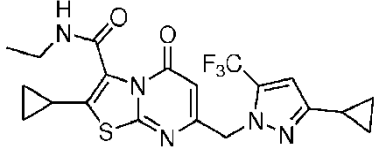


A una solución de 7-(clorometil)-*N*-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-3-carboxamida (80 mg, 0,24 mmol) y carbonato de potasio (80 mg, 2,00 eq.) en acetonitrilo (8 ml) se le añadió 5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (del ejemplo 15.9, etapa 2) (50 mg, 0,28 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 h a 80 °C en un baño de aceite. Después de la filtración para eliminar los sólidos y concentración al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para dar 7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-*N*-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-3-carboxamida (26,3 mg, 23 %) como un sólido blanco (CLEM (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480,0$; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,20 (s, 1H), 5,89 (sa, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,59-3,50 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 1H), 1,22 (m, 3H), 1,07-1,00 (m, 2H), 0,76-0,70 (m, 2H)) y 7-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-*N*-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-3-carboxamida (16,5 mg, 15 %) como un sólido blanco (CLEM (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480,0$; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,38 (s, 1H), 5,84 (sa, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,59-3,50 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,22 (m, 3H), 0,99-0,91 (m, 2H), 0,78-0,73 (m, 2H)).

El siguiente ejemplo se preparó de una manera similar a los ejemplos 16.1, 16.2, 16.3 y 16.4:

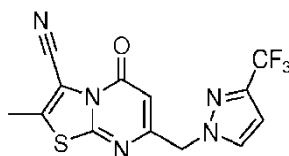
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ^1H
16.5	 7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-<i>N</i>-etil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-<i>a</i>]pirimidin-3-carboxamida	412,20	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,36 (a, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,49-3,40 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,26-1,20 (m, 3H), 1,02-0,95 (m, 2H), 0,74-0,65 (m, 2H)

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente:

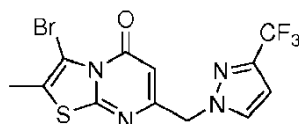
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
16.6	 2-ciclopropil-7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-N-etil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	452,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,17 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,57-3,48 (m, 2H), 2,18-2,11 (m, 1H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,30-1,22 (m, 3H), 1,19-1,13 (m, 2H), 1,01-0,92 (m, 2H), 0,87-0,81 (m, 2H), 0,72-0,67 (m, 2H)
16.7	 2-ciclopropil-7-((3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-N-etil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	452,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,34 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,57-3,49 (m, 2H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 3H), 1,19-1,12 (m, 2H), 0,98-0,90 (m, 2H), 0,87-0,81 (m, 2H), 0,79-0,71 (m, 2H)

Procedimiento 17:

Ejemplo 17.1: 2-metil-5-oxo-7-((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo.

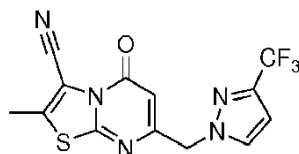


Etapa 1: 3-bromo-2-metil-7-((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



A una solución de 3-bromo-7-(clorometil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 4.1, etapa 6) (300 mg, 0,76 mmol) en CH₃CN (5 ml) se le añadió 3-(trifluorometil)-1H-pirazol (125 mg, 0,92 mmol), carbonato de potasio (316 mg, 2,29 mmol) y yoduro de potasio (63 mg, 0,38 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante la noche. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol (50/1) para dar 3-bromo-2-metil-7-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (200 mg, 67 %) como un sólido blanco.

Etapa 2: 2-metil-5-oxo-7-((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo.

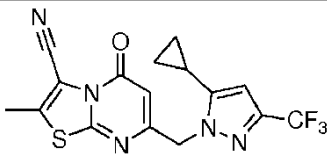
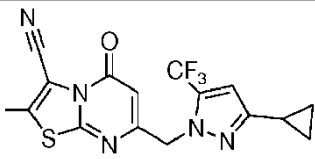


A una solución de 3-bromo-2-metil-7-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (120 mg, 0,31 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se le añadió cianuro de cobre (I) (32 mg, 0,36 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a 100 °C. Entonces, la reacción se desactivó mediante la adición de agua. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para dar 2-metil-5-oxo-7-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-5H-

[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo (10,2 mg, 10 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 340$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,67 (s, 3H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al ejemplo 17.1:

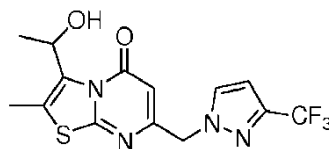
5

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de 1H
17.2	 7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo	380,0	RMN de 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 6,34 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,04 (m, 2H), 0,77 (m, 2H)
17.3	 7-((3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo	379,90	RMN de 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 6,57 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 0,96 (m, 2H), 0,75 (m, 2H)

Procedimiento 18:

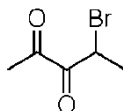
Ejemplo 18.1: 3-(1-hidroxietil)-2-metil-7-((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

10



Etapas 1: 4-bromopentano-2,3-diona.

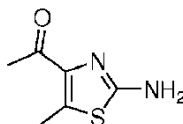
15



A una solución de pentano-2,3-diona (1,00 g, 9,99 mmol) en cloroformo (30 ml) se le añadió bromo (1,60 g, 10,01 mmol) y bromuro de hidrógeno en ácido acético (33 % en peso; 3 gotas). La solución resultante se agitó durante 3 h a 50 °C. La solución resultante se concentró para dar 4-bromopentano-2,3-diona como un sólido (1,79 g). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

Etapas 2: 1-(2-amino-5-metiltiazol-4-il)etanona.

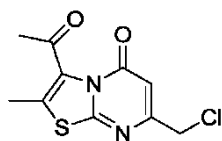


25

A una solución de 4-bromopentano-2,3-diona (1,79 g, 10,00 mmol) en etanol (50 ml) se le añadió tiourea (760 mg, 9,98 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a 100 °C y, entonces, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró para dar 1-(2-amino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)etan-1-ona como un sólido blanquecino (1,2 g, 65 %). CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 157,0$.

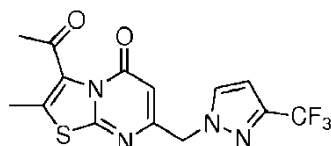
30

Etapas 3: 3-acetil-7-(clorometil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



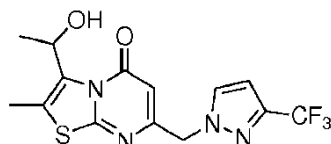
A una solución de 1-(2-amino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)etan-1-ona (300 mg, 1,92 mmol) se le añadió 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (474 mg, 2,88 mmol) y poli(ácido fosfórico) (10 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a 110 °C y, entonces, se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua (20 ml) y el valor de pH de la solución se ajustó a 8. La solución resultante se extrajo y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/petróleo (1/1) para dar 3-acetil-7-(clorometil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido amarillo claro (70,0 mg, 12 %). CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 257,0$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,46 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Etapas 4: 3-acetil-2-metil-7-((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



A una solución de 3-acetil-7-(clorometil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (200 mg, 0,78 mmol) en CH_3CN (25 ml) se le añadió yoduro de potasio (68 mg, 0,39 mmol), carbonato de potasio (220 mg, 1,59 mmol) y 3-(trifluorometil)-1H-pirazol (160 mg, 1,18 mmol). La solución resultante se agitó durante 12 h a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se desactivó mediante agua (10 ml), se extrajo con diclorometano (3x20 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para dar 3-acetil-2-metil-7-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (195 mg, 70 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 357,1$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

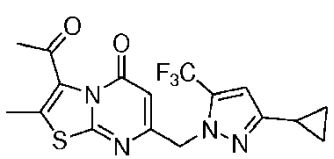
Etapas 5: 3-(1-hidroxietil)-2-metil-7-((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



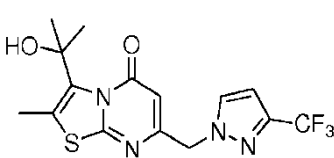
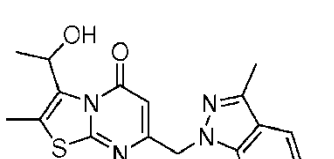
A una solución de 3-acetil-2-metil-7-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (30 mg, 0,08 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió borohidruro de sodio (13 mg, 0,34 mmol). La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente en un baño de aceite. Entonces, la reacción se desactivó mediante cloruro de amonio acuoso (10 ml), se extrajo con diclorometano (3x20 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar 3-(1-hidroxietil)-2-metil-7-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (11,7 mg, 39 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 359,0$; RMN de 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,94-7,93 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,47-5,40 (m, 1H), 5,38 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,52 (m, 3H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al ejemplo 18.1:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de 1H
18.2	3-acetil-7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	397,0	RMN de 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 6,33 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,02 (m, 2H), 0,76 (m, 2H)

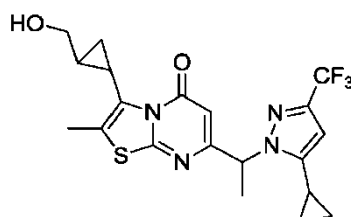
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
18.3	 3-acetil-7-((3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	397,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6,58 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 0,98 (m, 2H), 0,78 (m, 2H)

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente:

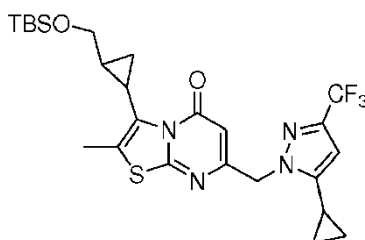
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
18.4	 3-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metil-7-((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	373,10	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,60 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,72 (s, 6H)
18.5	 7-((5-fluoro-3-metil-1H-indazol-1-il)metil)-3-(1-hidroxietil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	373	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ 7,35-7,25 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,04 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,60 (m, 3H)

5 Procedimiento 19:

Ejemplo 19.1: 7-(1-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



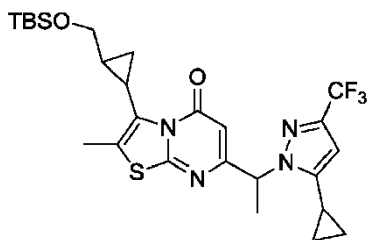
Etapas 1: 3-(trans-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)ciclopropil)-7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



A una solución de 7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 15.11) (120 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió

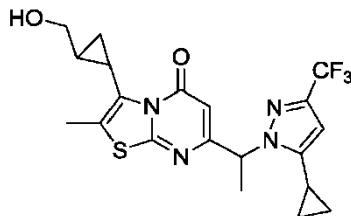
cloruro de *tert*-butildimetilsililo (177 mg, 1,18 mmol), imidazol (80 mg, 1,18 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (5 mg, cat.). La solución resultante se agitó durante la noche a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para dar 3-(2-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]metil]ciclopropil)-7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (120 mg, 67 %) como un aceite amarillo. CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 539,0$. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: 3-(trans-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)ciclopropil)-7-(1-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



A una solución de 3-(2-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]metil]ciclopropil)-7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (120 mg, 0,22 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió *n*-butilitio (1,5 ml, 85 % en hexanos) y yoduro de metilo (158 mg, 1,11 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Entonces, la reacción se desactivó con agua (20 ml), se extrajo con diclorometano (3x30 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. Entonces, el residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para dar 3-(trans-2-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]metil]ciclopropil)-7-[1-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (50 mg, 35 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 553,0$.

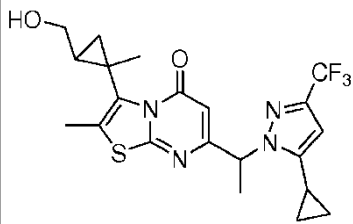
Etapa 3: 7-(1-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



A una solución de 3-(trans-2-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]metil]ciclopropil)-7-[1-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (50 mg, 0,09 mmol) en etanol (30 ml) se le añadió 0,5 % cloruro de hidrógeno en etanol (10 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con diclorometano/metanol (100:1) para dar 7-[1-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (14,3 mg, 34 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 439,0$; RMN de 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 6,18 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,59-5,54 (m, 1H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,28-2,22 (m, 1H), 1,96-1,93 (m, 3H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,27-1,23 (m, 1H), 1,03 – 0,72 (m, 4H), 0,73-0,62 (m, 2H).

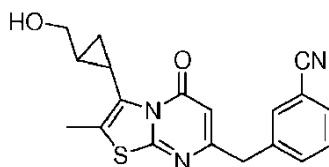
El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de 1H
-----	-------------------------	---------------	--------------

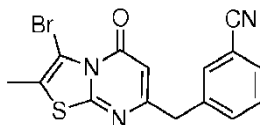
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
19.2	 7-(1-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(2-(hidroximetil)-1-metilciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	439,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6,18 (s, 1H), 5,73-5,70 (m, 1H), 5,60-5,57 (m, 1H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,98-1,92 (m, 4H), 1,71-1,63 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,45-1,40 (m, 1H), 1,06-0,92 (m, 3H), 0,73-0,65 (m, 3H)

Procedimiento 20:

5 **Ejemplo 20.1: 3-((3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo.**

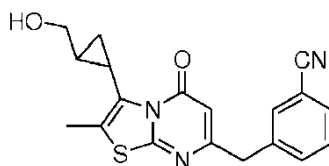


10 **Etapas 1: 3-((3-bromo-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo.**

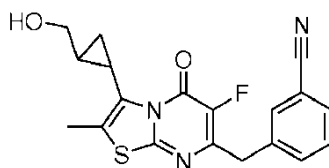


15 A una solución de 3-bromo-7-(clorometil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 4.1, etapa 6) (500 mg, 1,70 mmol) en 1,4-dioxano/H₂O (3/1 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (198 mg, 0,17 mmol), fosfato de potasio (726 mg, 3,42 mmol) y ácido (3-cianofenil)borónico (302 mg, 2,06 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3x30 ml), se lavó con salmuera (1x30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para dar 3-((3-bromo-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo (102 mg, 17 %) como un sólido marrón. CLEM (ESI): [M+H]⁺ = 360,0, 362,0; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,65-7,41 (m, 4H), 6,04 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).

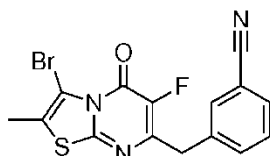
Etapas 2: 3-((3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo.



25 A una solución de 3-((3-bromo-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo (80 mg, 0,22 mmol) en CH₃CN/H₂O (3/1 ml) se le añadió dicloruro de [1,1'-bis((difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (16,7 mg, 0,02 mmol), carbonato de sodio (47,2 mg, 0,45 mmol) y trans-2-(hidroximetil)ciclopropiltrifluoroborato de potasio (del ejemplo 4.1, etapa 2) (79,3 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se irradió en un microondas durante 1,5 h a 120 °C. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3x20 ml), se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Después de su concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (50:1) para dar 3-((3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo (16,6 mg, 21 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI): [M+H]⁺ = 352,0; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62-7,58 (m, 3H), 7,50-7,44 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,26-2,25 (m, 1H), 1,28-1,25 (m, 1H), 1,05-1,00 (m, 2H).

Ejemplo 20.2: 3-((6-fluoro-3-(2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo.

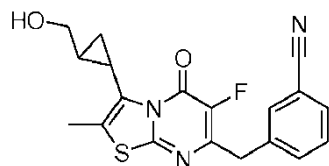
5

Etapla 1: 3-((3-bromo-6-fluoro-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo.

10 A una solución de 3-bromo-7-(clorometil)-6-fluoro-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 4.29, etapa 1) (130 mg, 0,42 mmol) en 1,4-dioxano/H₂O (3/1, 4 ml) se le añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (48 mg, 0,04 mmol), fosfato de potasio (179 mg, 0,84 mmol) y ácido (3-cianofenil)borónico (74 mg, 0,50 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 80 °C, entonces, la mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para dar 3-((3-bromo-6-fluoro-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo (36 mg, 23 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI): [M+H]⁺ = 377,9.

Etapla 2: 3-((6-fluoro-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo.

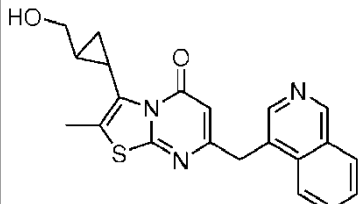
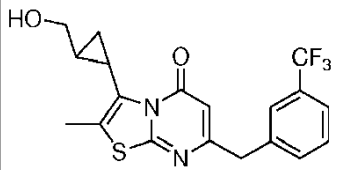
20



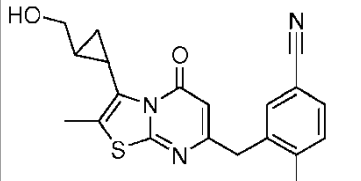
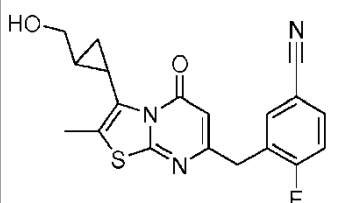
25 A una solución de 3-((3-bromo-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo (100 mg, 0,26 mmol) en CH₃CN/H₂O (3/1 ml) en atmósfera inerte de nitrógeno se le añadió dicloruro de [1,1'-bis((difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (20 mg, 0,03 mmol), carbonato de sodio (56,2 mg, 0,53 mmol) y trans-2-(hidroximetil)ciclopropiltrifluoroborato de potasio (del ejemplo 4.1, etapa 2) (94,4 mg, 0,53 mmol). La solución resultante se agitó durante 90 min a 120 °C. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía con diclorometano/metanol (50:1) para dar 2-fluoro-3-((3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo como un sólido blanquecino (9,9 mg, 10 %). CLEM (ESI): [M+H]⁺ = 370,0; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (s, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,41-7,40 (m, 1H), 4,06-3,96 (m, 3H), 3,22-3,17 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,30-2,10 (m, 1H), 1,34-1,25 (m, 1H), 1,06-0,98 (m, 2H).

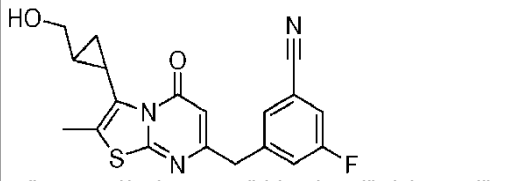
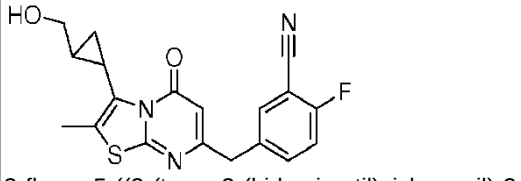
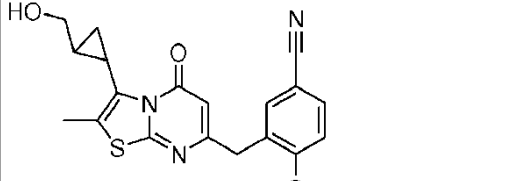
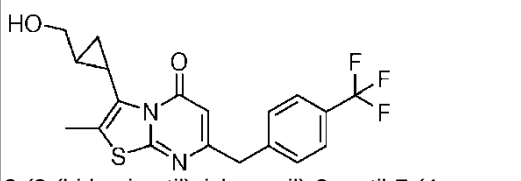
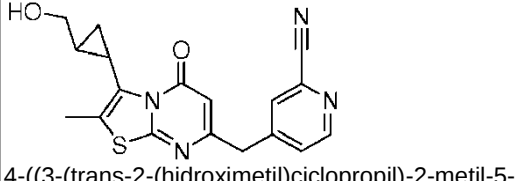
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al ejemplo 20.1 y 20.2:

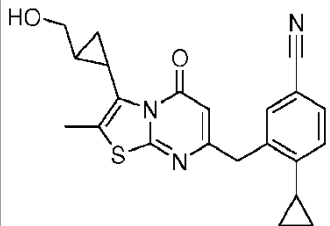
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
20.3	2-fluoro-3-((3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo	370,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,64-7,57 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,09-4,04 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,18-3,11 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,32-2,26 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 1H), 1,06-0,99 (m, 2H)

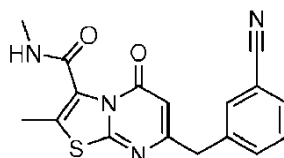
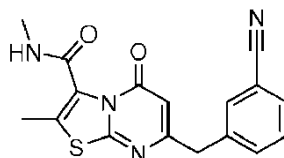
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
20.4	 3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-7-(isoquinolin-4-ilmetil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	378,1	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,28 (a, 1H), 8,48 (a, 1H), 8,11-8,09 (m, 1H), 8,02-7,99 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,08-4,00 (m, 2H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,26-2,21 (m, 1H), 1,28-1,20 (m, 1H), 1,03-0,97 (m, 2H)
20.5	 3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-7-(3-(trifluorometil)bencil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	395,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,53-7,41 (m, 4H), 6,02 (s, 1H), 4,14-4,02 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,37-2,26 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 1H), 1,04-0,95 (m, 2H)

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
20.6	 3-((3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)-4-metilbenzonitrilo	366,00	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,54 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,01 (m, 2H)
20.7	 4-fluoro-3-((3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo	379,95	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,62-7,57 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,17-4,05 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,28-2,26 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 1H), 1,04-0,98 (m, 2H)

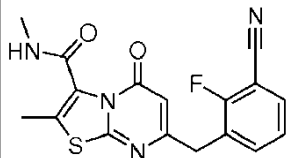
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
20.8	 3-fluoro-5-((3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo	370,10	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,42 (s, 1H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,18-3,11 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,35-1,25 (m, 1H), 1,07-1,00 (m, 2H)
20.9	 2-fluoro-5-((3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo	370,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,59-7,48 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,14-4,03 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,31-2,24 (m, 1H), 1,26-1,23 (m, 1H), 1,06-1,01 (m, 2H)
20.10	 3-[[3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]-4-metoxi-benzonitrilo	382,0	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,60-7,58 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,06-4,03 (m, 1H), 3,89-3,85 (m, 5H), 3,13-3,07 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,29-2,26 (m, 1H), 1,28-1,25 (m, 2H), 1,05-0,88 (m, 2H)
20.11	 3-(2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-7-(4-(trifluorometil)bencil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	395,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,60-7,59 (m, 2H), 7,40-7,37 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,21-4,18 (m, 1H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,11-3,04 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,36-2,24 (m, 1H), 1,25-1,19 (m, 1H), 1,04-0,99 (m, 2H)
20.12	 4-((3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)picolinonitrilo	352,9	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,62-8,61 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,63-3,57 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,40-1,28 (m, 1H), 1,05-0,99 (m, 2H)

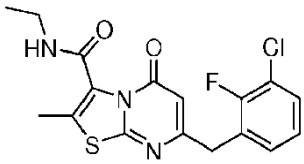
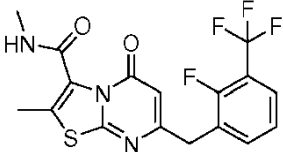
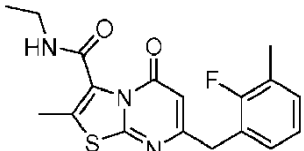
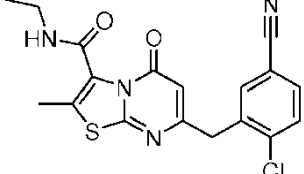
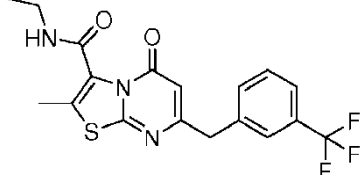
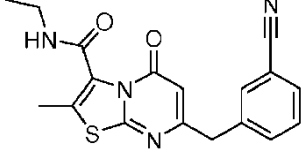
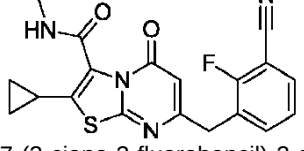
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ^1H
20.13	 4-ciclopropil-3-((3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo	392,0	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,47-7,45 (m, 1H), 7,40-7,22 (m, 2H), 5,90 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,31-2,26 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,30-1,26 (m, 1H), 1,04-0,99 (m, 4H), 0,69-0,68 (m, 2H)

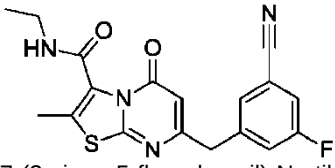
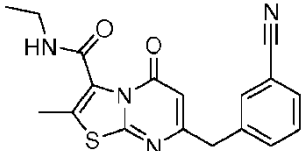
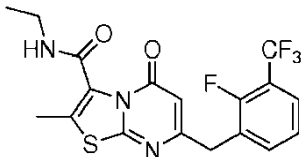
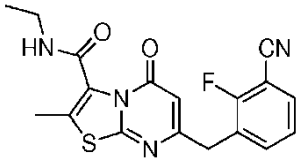
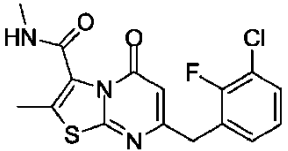
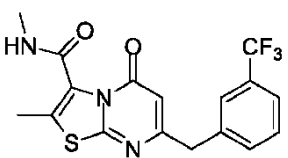
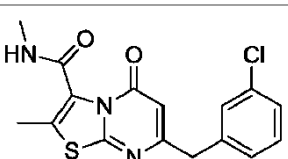
Procedimiento 21:**Ejemplo 21.1: 7-(3-cianobencil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.****Etapas 1: 7-(3-cianobencil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.**

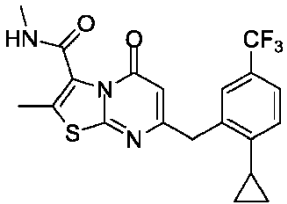
Se dispusieron 7-(clorometil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (del ejemplo 16.1, etapa 5) (50 mg, 0,18 mmol), ácido (3-cianofenil)borónico (56 mg, 0,38 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (20 mg, 0,019 mmol), fosfato de potasio (80 mg, 0,38 mmol), 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (0,5 ml) en un tubo sellado de 10 ml. La solución resultante se agitó durante 2 h a 80 °C en un baño de aceite. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con diclorometano/metanol (20:1) para dar 7-[(3-cianofenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (29,1 mg, 47 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339,0$; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,61-7,40 (m, 4H), 6,08 (s, 1H), 5,96 (a, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,05 (m, 3H), 2,41 (s, 3H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al ejemplo 21.1:

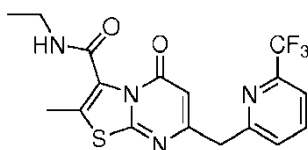
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ^1H
21.2	 7-(3-ciano-2-fluorobencil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	356,9	RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,32 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ^1H
21.3	 7-(3-cloro-2-fluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	380,10	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,34-7,29 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,88 (a, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,56-3,47 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,30-1,25 (m, 3H)
21.4	 N-metil-7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	400,0	RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,63 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,38 (s, 3H)
21.5	 N-etil-7-(2-fluoro-3-metilbencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	360,0	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30-7,26 (m, 1H), 7,12-6,96 (m, 3H), 6,03 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,55-3,46 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,29-1,24 (m, 3H)
21.6	 7-(2-cloro-5-cianobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	386,7	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,55-3,51 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,30-1,26 (m, 3H)
21.7	 N-etil-2-metil-5-oxo-7-(3-(trifluorometil)bencil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	396,0	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,43-7,61 (m, 4H), 6,06 (s, 1H), 5,81 (a, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,48-3,57 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,28 (m, 3H)
21.8	 7-(3-cianobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	353,0	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56-7,40 (m, 4H), 6,08 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,28 (m, 3H)
21.9	 7-(3-ciano-2-fluorobencil)-2-ciclopropil-N-etil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	397,0	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56-7,49 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,58-3,45 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,18-1,15 (m, 3H), 1,13-1,11 (m, 2H), 0,85-0,79 (m, 2H)

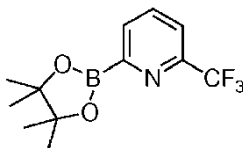
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ^1H
21.10	 7-(3-ciano-5-fluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	371,0	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (s, 1H), 7,23-7,22 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,82-5,73 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,58-3,50 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,31-1,26 (m, 3H)
21.11	 7-(3-cianobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	339,0	RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,36-7,29 (m, 1H), 7,13 – 6,94 (m, 3H), 6,15 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,24 (m, 3H)
21.12	 N-etil-7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	414,0	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,27 (m, 3H)
21.13	 7-(3-ciano-2-fluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	371,0	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,61-7,50 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,57-3,48 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,28 (m, 3H)
21.14	 7-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	366,1	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,30 (c, J = 4,6 Hz, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 2,73 (dd, J = 4,7, 0,9 Hz, 3H), 2,29 (d, J = 0,9 Hz, 3H).
21.15	 N,2-dimetil-5-oxo-7-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	382,1	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,29 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65-7,52 (m, 3H), 6,19 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,73 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H).
21.16	 7-[(3-clorofenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	348,1	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,29 (c, J = 4,6 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,28 (ddt, J = 11,5, 7,4, 1,6 Hz, 2H), 6,16 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,73 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H).

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
21.17	 7-[[2-ciclopropil-5-(trifluorometil)fenil]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	422,1	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,37-8,29 (m, 1H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,73 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,02-0,90 (m, 2H), 0,76-0,64 (m, 2H).

Ejemplo 21.18: N-etil-2-metil-5-oxo-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.

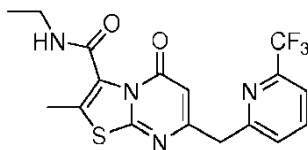


Etapas 1: Bis(pinacolato) de diboro.



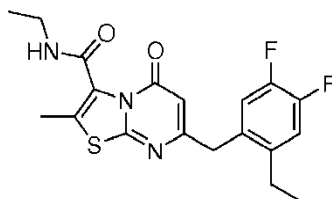
A una solución de 2-bromo-6-(trifluorometil)piridina (500 mg, 2,21 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) en nitrógeno, se le añadió acetato de potasio (862 mg, 8,78 mmol), dicloruro de [1,1'-bis((difenilfosfino)ferroceno)paladio (II)] (330 mg, 0,45 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (609 mg, 2,40 mmol). La solución resultante se agitó durante 12 h a 90 °C. La mezcla se filtró para eliminar los sólidos y se concentró al vacío para dar ácido [6-(trifluorometil)iridin-2-il]borónico (500 mg, en bruto) como un sólido negro. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (ESI): [M+H]⁺ = 191,9.

Etapas 2: N-etil-2-metil-5-oxo-7-((6-(trifluorometil)iridin-2-il)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.

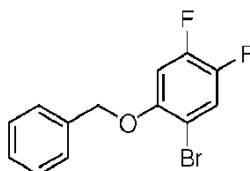


A una solución de 7-(clorometil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (preparada de una manera similar al ejemplo 16.1, etapa 5) (50 mg, 0,17 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) en nitrógeno se le añadió carbonato de sodio (36 mg, 0,34 mmol), ácido [6-(trifluorometil)iridin-2-il]borónico (50 mg, 0,26 mmol), dicloruro de [1,1'-bis((difenilfosfino)ferroceno)paladio (II)] (13 mg, 0,02 mmol) y agua (0,2 ml). La mezcla de reacción se irradió con radiación microondas durante 20 min a 120 °C. Entonces, la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con diclorometano/metanol (20:1) para dar N-etil-2-metil-5-oxo-7-[[6-(trifluorometil)iridin-2-il]metil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (22,8 mg, 33 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI): [M+H]⁺ = 397,1; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,28 (m, 3H).

Ejemplo 21.19: N-etil-7-(2-etil-4,5-difluorobencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.

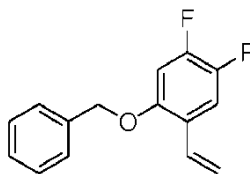


Etapla 1: 1-(benciloxi)-2-bromo-4,5-difluorobenceno.



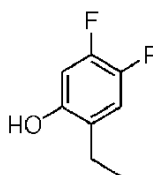
A una mezcla de 2-bromo-4,5-difluorofenol (500 mg, 2,39 mmol, 1,00 eq.) y carbonato de potasio (800 mg, 5,80 mmol) en CH₃CN (10 ml) se le añadió (bromometil)benceno (610 mg, 3,57 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 h a 80 °C en un baño de aceite. Después de la filtración para eliminar los sólidos y concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30) para dar 1-(benciloxi)-2-bromo-4,5-difluorobenceno (600 mg, 84 %) como un aceite incoloro. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46-7,32 (m, 5H), 6,82-6,76 (m, 1H), 5,10 (s, 2H).

Etapla 2: 1-(benciloxi)-4,5-difluoro-2-vinilbenceno.



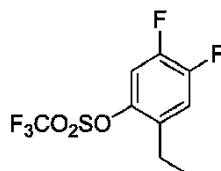
Se dispusieron 1-(benciloxi)-2-bromo-4,5-difluorobenceno (560 mg, 1,87 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (200 mg, 0,19 mmol), fosfato de potasio (800 mg, 3,78 mmol), 1,4-dioxano (10 ml), agua (1 ml) y 2-etenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (580 mg, 3,77 mmol) en un tubo sellado de 30 ml. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a 80 °C en un baño de aceite. Después de la filtración para eliminar los sólidos y concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para dar 1-(benciloxi)-2-etenil-4,5-difluorobenceno (350 mg, 76 %) como un aceite amarillo claro. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,69-7,29 (m, 6H), 7,07-6,95 (m, 1H), 6,81-6,71 (m, 1H), 5,69-5,63 (m, 1H), 5,29-5,25 (m, 1H), 5,04 (s, 2H).

Etapla 3: 2-etil-4,5-difluorofenol.



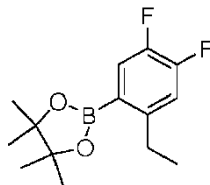
A una mezcla de 1-(benciloxi)-2-etenil-4,5-difluorobenceno (350 mg, 1,42 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió paladio sobre carbono (20 mg). La reacción resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (1 atm). Después de la filtración para eliminar el catalizador, el filtrado se concentró al vacío para dar 2-etil-4,5-difluorofenol (200 mg, 89 %) como un aceite amarillo claro. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapla 4: trifluorometanosulfonato de 2-etil-4,5-difluorofenilo.



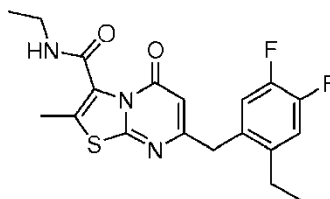
A una mezcla de 2-etil-4,5-difluorofenol (200 mg, 1,26 mmol) y trietilamina (260 mg, 2,58 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (680 mg, 2,42 mmol) con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. Entonces, la reacción se desactivó mediante la adición de agua, se extrajo con diclorometano (10 ml x 2), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar trifluorometanosulfonato de 2-etil-4,5-difluorofenilo (180 mg, 50 %) como un aceite amarillo claro. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: 2-(2-etil-4,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.



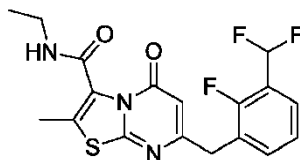
A una mezcla de 2-etil-4,5-difluorofenilo trifluorometanosulfonato (180 mg, 0,62 mmol), dicloruro de [1,1'-bis((difenilfosfino)ferroceno)paladio (II)] (50 mg, 0,07 mmol), acetato de potasio (120 mg, 1,23 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (240 mg, 0,93 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90 °C en un baño de aceite en atmósfera de nitrógeno. Después de la filtración para eliminar los sólidos y concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para dar 2-(2-etil-4,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (140 mg, 84 %) como un aceite amarillo claro. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6: N-etil-7-(2-etil-4,5-difluorobencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.

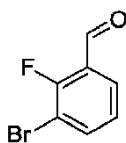


Se dispusieron 7-(clorometil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (preparada de una manera similar al ejemplo 16.1, etapa 5) (100 mg, 0,35 mmol, 1,00 eq.), 2-(2-etil-4,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (140 mg, 0,52 mmol, 1,50 eq.), dicloruro de [1,1'-bis((difenilfosfino)ferroceno)paladio (II)] (30 mg, 0,10 eq.), carbonato de sodio (75 mg, 2,00 eq.), 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml) en un tubo sellado de 10 ml. La mezcla de reacción se irradió con radiación microondas durante 30 min a 120 °C. La solución resultante se diluyó con 30 ml de diclorometano, se lavó con 2x10 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1) para dar N-etil-7-[(2-etil-4,5-difluorofenil)metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (17,9 mg, 13 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 392,0$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,04-6,91 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 5,82 (a, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,58-3,48 (m, 2H), 2,59-2,52 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,28 (m, 3H), 1,17 (m, 3H).

Ejemplo 21.20: 7-[[3-(difluorometil)-2-fluoro-fenil]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.



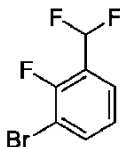
Etapa 1: 3-bromo-2-fluorobenzaldehído.



A una solución de (3-bromo-2-fluoro-fenil)metanol (2,750 g, 13,413 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió dióxido de manganeso (9,32 g, 107,31 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 45°C durante la noche. Una vez

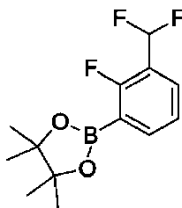
completa, la reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con diclorometano para obtener 3-bromo-2-fluoro-benzaldehído como un sólido blanco (2,24 g, 83 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,19 (dt, $J = 1,3$, 0,7 Hz, 1H), 8,05 (tdd, $J = 6,8$, 3,1, 1,5 Hz, 1H), 7,85 (ddt, $J = 7,9$, 6,4, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (tdt, $J = 7,8$, 1,6, 0,8 Hz, 1H).

Etapas 2: 1-bromo-3-(difluorometil)-2-fluorobenceno.



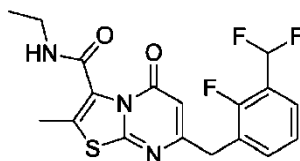
A una solución de 3-bromo-2-fluorobenzaldehído (1980 mg, 9,5581 mmol) en diclorometano (30 ml, 468,0 mmol) en atmósfera inerte se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (2,53 ml, 19,116 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se desactivó cuidadosamente con solución saturada de bicarbonato de sodio. Entonces, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y la capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, entonces, se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía (0-50 % acetato de etilo en heptano durante 20 minutos) para proporcionar 1-bromo-3-(difluorometil)-2-fluorobenceno (1,35 g, 61 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,93 (ddc, $J = 7,9$, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,66 (ddc, $J = 7,6$, 6,4, 1,2 Hz, 1H), 7,33 (td, $J = 7,9$, 1,0 Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 54,1$ Hz, 1H).

Etapas 3: 2-[3-(difluorometil)-2-fluoro-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.



Una mezcla de 1-bromo-3-(difluorometil)-2-fluorobenceno (1,18 g, 5,09 mmol) y bis(pinacolato) de diboro (2,59 g, 10,2 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (280 mg, 0,382 mmol) y acetato de potasio (1,50 g, 15,3 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo al 0-50 % en heptano) para obtener 2-[3-(difluorometil)-2-fluoro-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como un sólido amarillo claro (1,11 g, 80 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,86-7,73 (m, 2H), 7,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 54,4$ Hz, 1H), 1,31 (s, 12H).

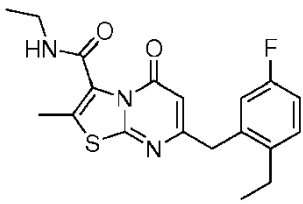
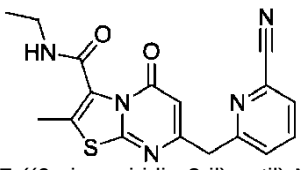
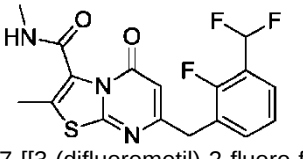
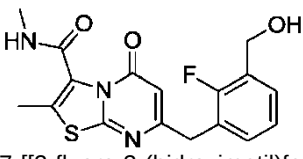
Etapas 4: 7-[[3-(difluorometil)-2-fluoro-fenil]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.



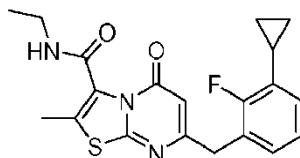
Se calentó una mezcla de 7-(clorometil)-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (preparada de una manera similar que el ejemplo 16.1, etapa 5) (75 mg, 0,262 mmol), 2-[3-(difluorometil)-2-fluoro-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (214 mg, 0,787 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (14,4 mg, 0,0197 mmol) y carbonato de potasio (110 mg, 0,787 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y agua (0,75 ml) a 120 °C en el microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo al 0-100 % en heptano) para obtener 7-[[3-(difluorometil)-2-fluoro-fenil]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (49,6 mg, 47 %). CLEM (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 396,1$; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,37 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,55 (c, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,38-7,02 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,27-3,16 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al ejemplo 21.18, 21.19 y 21.20:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ^1H
-----	-------------------------	---------------	---------------------

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
21.21	 N-etil-7-(2-etil-4,5-difluorobencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	374,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,24-7,14 (m, 1H), 6,95-6,84 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,56-3,47 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,29-1,23 (m, 3H), 1,19-1,14 (m, 3H)
21.22	 7-((6-cianopiridin-2-il)metil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	354,05	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,61-7,50 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,57-3,48 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,28 (m, 2H)
21.23	 7-[[3-(difluorometil)-2-fluoro-fenil]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	382,1	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,31 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 7,22 (t, J = 52 Hz, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,73 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H).
21.24	 7-[[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	362,1	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,31 (c, J = 4,7 Hz, 1H), 7,37 (td, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,24 (td, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,20 (sa, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,73 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,29 (d, J = 1,0 Hz, 3H).

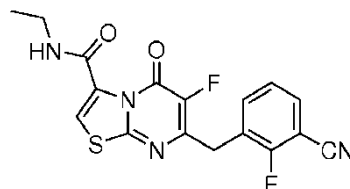
Ejemplo 21.25: 7-(3-ciclopropil-2-fluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.



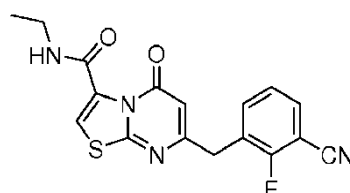
5 A una solución de 7-[[3-cloro-2-fluorofenil]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (preparada de una manera similar que el ejemplo 21.14) (70 mg, 0,18 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió ácido ciclopropilborónico (35 mg, 0,41 mmol), acetato de paladio (28 mg, 0,12 mmol) y triciclohexilfosfina (21 mg). Después de agitar durante la noche a 90 °C en atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con metanol al 2% en diclorometano. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (columna OBD C18 prep. SunFire, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A, agua con 10 mmol de NH₄HCO₃ y fase móvil B, CH₃CN; CH₃CN al 50,0 % hasta el 82,0 % en 10 min, hasta el 50,0 % en

2 min; detector, UV 254/220 nm) para dar 7-[(3-ciclopropil-2-fluorofenil)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (16,8 mg, 24 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 386,10$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26-6,96 (m, 2H), 6,96-6,78 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,85 (a, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,58-3,42 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,28 (m, 3H), 1,00-0,94 (m, 2H), 0,73-0,68 (m, 2H).

Ejemplo 21.26: 7-(3-ciano-2-fluorobencil)-N-etil-6-fluoro-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.

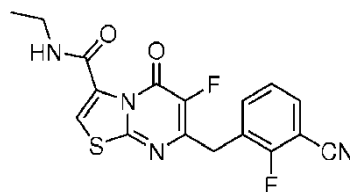


Etapas 1: 7-(3-ciano-2-fluorobencil)-N-etil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.



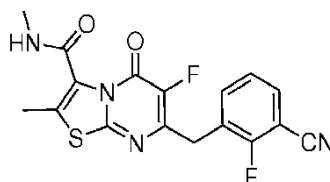
A una solución de 7-(clorometil)-N-etil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (preparada de una manera similar que el ejemplo 16.1, etapa 5) (100 mg, 0,37 mmol) en 1,4-dioxano/agua (2 ml/0,5 ml) se le añadió ácido (3-ciano-2-fluorofenil)borónico (121 mg, 0,73 mmol), dicloruro de [1,1'-bis((difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (28 mg, 0,04 mmol) y carbonato de sodio (78 mg, 0,74 mmol). La mezcla de reacción se irradió con radiación microondas durante 45 min a 100 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía con diclorometano/metanol (30:1) para dar 7-[(3-ciano-2-fluorofenil)metil]-N-etil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (69 mg, 53 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 357,0$.

Etapas 2: 7-(3-ciano-2-fluorobencil)-N-etil-6-fluoro-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.

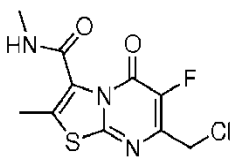


A una solución de 7-[(3-ciano-2-fluorofenil)metil]-N-etil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (30 mg, 0,08 mmol) en CH_3CN (3 ml) se le añadió Selectfluor® (30 mg, 0,24 mmol). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a 75 °C. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía con diclorometano/metanol (30:1) para dar 7-[(3-ciano-2-fluorofenil)metil]-N-etil-6-fluoro-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (8 mg, 25 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 375,0$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73-7,65 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,33-3,31 (m, 2H), 1,29-1,10 (m, 3H).

Ejemplo 21.27: 7-(3-ciano-2-fluorobencil)-6-fluoro-N,N-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.

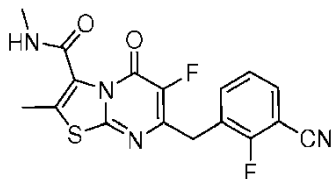


Etapas 1: 7-(clorometil)-6-fluoro-N,N-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.



A una solución de 7-(clorometil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (del ejemplo 16.1, etapa 5) (500 mg, 1,84 mmol) en CH₃CN (10 ml) se le añadió Selectfluor® (980 mg, 2,76 mmol) y la solución resultante se agitó durante 4 h a 75°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con diclorometano/acetato de etilo (5:1) para dar 7-(clorometil)-6-fluoro-N,2-dimetil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (110 mg, 21 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI): [M+H]⁺ = 290,0.

Etapas 2: 7-(3-ciano-2-fluorobencil)-6-fluoro-N,N-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.



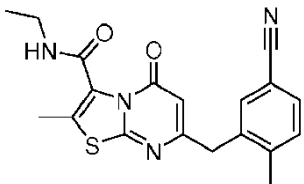
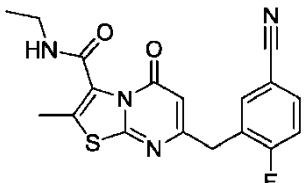
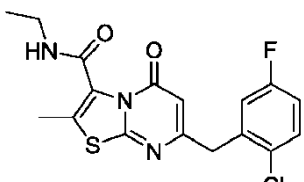
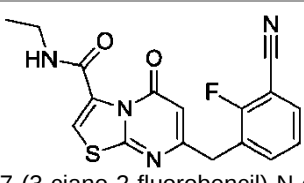
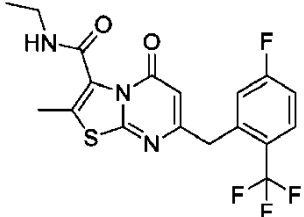
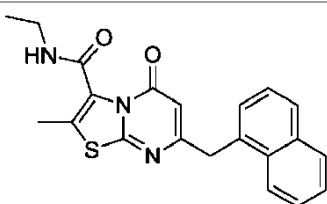
A una solución de 7-(clorometil)-6-fluoro-N,2-dimetil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (100 mg, 0,35 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) en nitrógeno se le añadió ácido (3-ciano-2-fluorofenil)borónico (86 mg, 0,52 mmol), carbonato de sodio (74 mg, 0,70 mmol), dicloruro de [1,1'-bis((difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (26 mg, 0,04 mmol) y agua (0,2 ml). La mezcla de reacción se irradió con radiación microondas durante 20 min a 120 °C. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con diclorometano/acetato de etilo (2:3), para dar 7-[(3-ciano-2-fluorofenil)metil]-6-fluoro-N,N-dimetil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (18 mg, 14 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI): [M+H]⁺ = 374,9; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,05 (m, 3H), 2,41 (s, 3H).

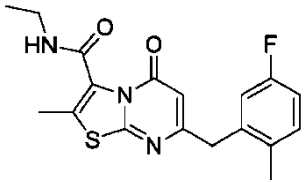
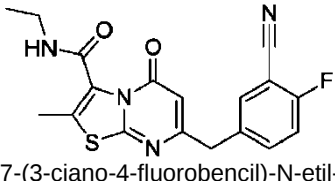
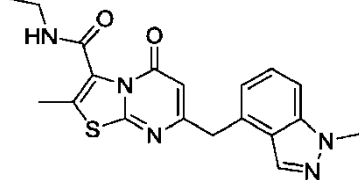
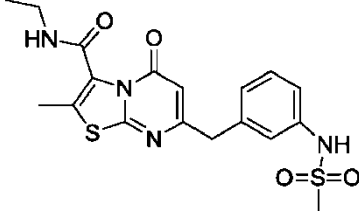
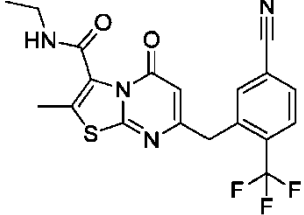
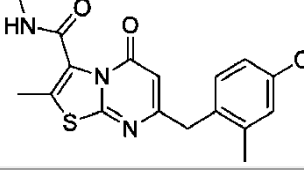
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al ejemplo 21.26 y 21.27:

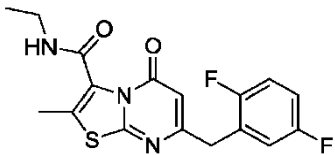
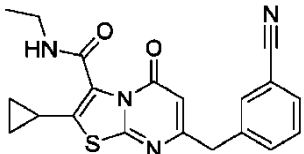
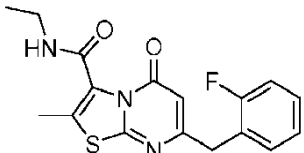
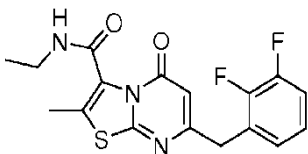
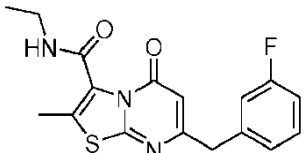
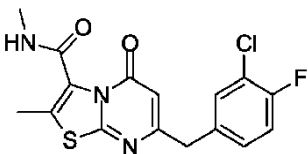
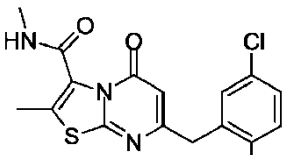
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
21.28	7-(3-ciano-2-fluorobencil)-N-etil-6-fluoro-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	388,9	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,56-7,50 (m, 2H), 7,23-7,19 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,58-3,51 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,32-1,28 (m, 3H)
21.29	6-fluoro-7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	418,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,51 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,05 (m, 3H), 2,41 (s, 3H)

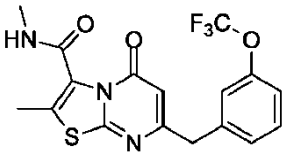
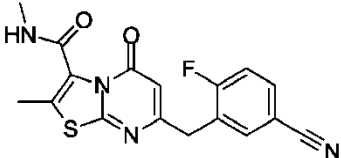
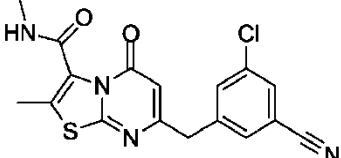
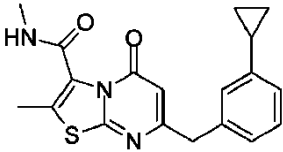
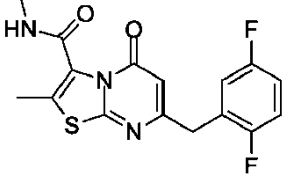
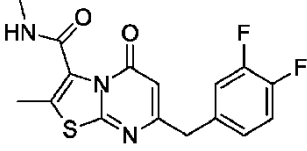
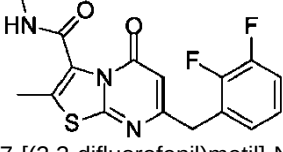
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente:

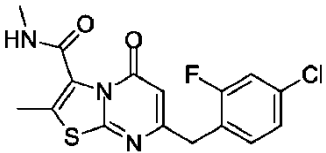
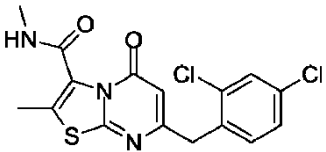
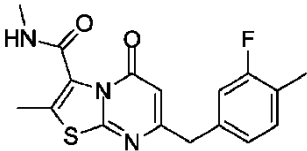
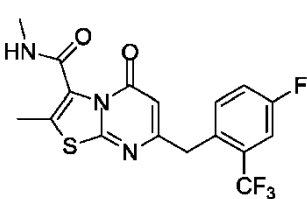
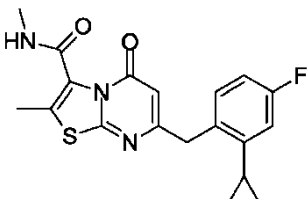
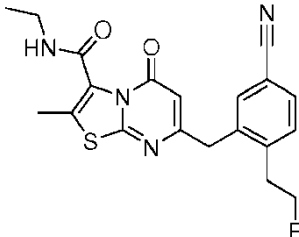
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
-----	-------------------------	------------	-----------------------

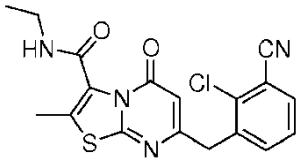
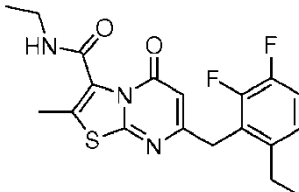
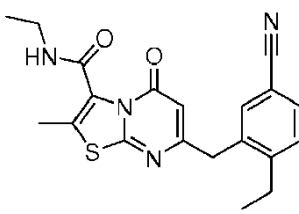
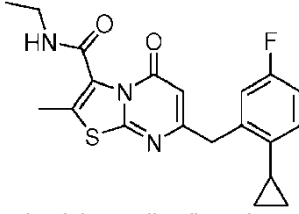
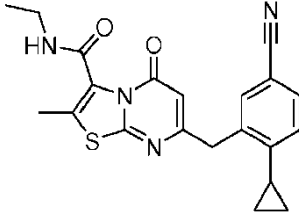
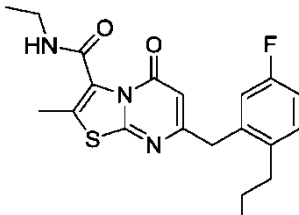
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ^1H
21.30	 7-(5-ciano-2-metilbencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	367,0	RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,54 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,39 (s, 6H), 1,22 (m, 3H)
21.31	 7-(5-ciano-2-fluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	371,0	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,66-7,58 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,90-5,80 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,33-1,29 (m, 3H)
21.32	 7-(2-cloro-5-fluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	379,95	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,36-7,32 (m, 1H), 7,03-6,91 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,87 (a, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,57-3,48 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,28 (m, 3H)
21.33	 7-(3-ciano-2-fluorobencil)-N-etil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	357,0	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,66 (a, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,50-3,41 (m, 2H), 1,27-1,17 (m, 3H)
21.34	 N-etil-7-(5-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	421,20	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,70-7,66 (m, 1H), 7,09-7,04 (m, 2H), 5,95-5,92 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,56-3,47 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,30-1,18 (m, 3H)
21.35	 N-etil-2-metil-7-(naftalen-1-ilmetil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	378,0	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,87-7,79 (m, 3H), 7,52-7,40 (m, 4H), 5,95-5,84 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,66-3,47 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,25-1,16 (t, 3H)

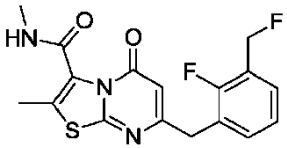
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
21.36	 N-etil-7-(5-fluoro-2-metilbencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	360,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,19 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,23 (m, 3H)
21.37	 7-(3-ciano-4-fluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	371,0	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,54-7,47 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,84 (a, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,57-3,50 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,27 (m, 3H)
21.38	 N-etil-2-metil-7-((1-metil-1H-indazol-4-il)metil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	382,20	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,98 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,02-7,01 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,51-3,50 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,27-1,15 (m, 3H)
21.39	 N-etil-2-metil-7-(3-(metilsulfonamido)bencil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	421,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,29 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,23 (m, 3H)
21.40	 7-(5-ciano-2-(trifluorometil)bencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	421,20	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,81-7,78 (m, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,58-3,52 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,31-1,26 (m, 3H)
21.41	 7-(4-cloro-2-metilbencil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	362,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,13 (m, 3H), 5,99 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)

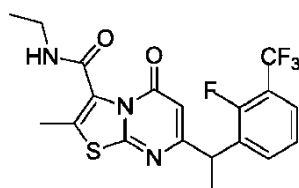
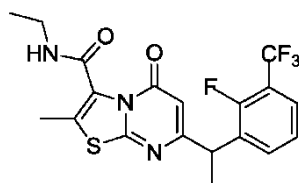
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
21.42	 7-(2,5-difluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	364,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,05-6,89 (m, 3H), 6,10 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,55-3,46 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,29-1,27 (m, 3H)
21.43	 7-(3-cianobencil)-2-ciclopropil-N-etil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	379,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,54-7,53 (m, 2H), 7,49-7,38 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,56-3,49 (m, 2H), 2,19-2,09 (m, 1H), 1,31-1,21 (m, 3H), 1,18-1,11 (m, 2H), 0,88-0,78 (m, 2H)
21.44	 N-etil-7-(2-fluorobencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	346,0	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,48-7,46 (m, 1H), 7,30-7,21 (m, 1H), 7,14-7,03 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,56-3,46 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,30-1,25 (m, 3H)
21.45	 7-(2,3-difluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	364,0	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,11-6,99 (m, 3H), 6,04 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,55-3,48 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,29-1,16 (m, 3H)
21.46	 N-etil-7-(3-fluorobencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	346,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,36-7,29 (m, 1H), 7,13-6,94 (m, 3H), 6,15 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,24 (m, 3H)
21.47	 7-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	366,1	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,29 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,39-7,28 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 2,73 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H).
21.48	 7-[(2,5-diclorofenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	382,0	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,32 (c, J = 4,7 Hz, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,73 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H).

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ^1H
21.49	 N,2-dimetil-5-oxo-7-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	398,1	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,35-8,25 (m, 1H), 7,45 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 9,9, 2,4 Hz, 2H), 7,27-7,19 (m, 1H), 6,16 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 2,73 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H).
21.50	 7-[(5-ciano-2-fluoro-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	357,1	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,30 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 6,9, 2,2 Hz, 1H), 7,85 (ddd, J = 8,5, 4,8, 2,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 9,7, 8,6 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 2,73 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H).
21.51	 7-[(3-cloro-5-ciano-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	373,0	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,31-8,25 (m, 1H), 7,91 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (dt, J = 7,0, 1,6 Hz, 2H), 6,22 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,74 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H).
21.52	 7-[(3-ciclopropilfenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	354,1	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,30 (c, J = 4,7 Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 6,8, 1,4 Hz, 2H), 6,91 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,73 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,88 (tt, J = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 0,97-0,88 (m, 2H), 0,68-0,61 (m, 2H).
21.53	 7-[(2,5-difluorofenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	350,1	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,31 (c, J = 4,7 Hz, 1H), 7,24 (tt, J = 8,8, 4,1 Hz, 2H), 7,15 (tt, J = 8,8, 3,6 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,73 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H).
21.54	 7-[(3,4-difluorofenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	350,1	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,30 (c, J = 4,7 Hz, 1H), 7,43-7,29 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 4,6, 2,2 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,78-2,68 (m, 3H), 2,34 (s, 3H).
21.55	 7-[(2,3-difluorofenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	350,1	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,31 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,73 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H).

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ^1H
21.56	 7-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	366,1	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,32 (c, J = 4,7 Hz, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,26 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,73 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H).
21.57	 7-[(2,4-diclorofenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	382,0	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,29 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,73 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H).
21.58	 7-[(3-fluoro-4-metil-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	346,1	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09-6,99 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,73 (dt, J = 4,8, 0,8 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).
21.59	 7-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	400,1	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,32-8,26 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 7,1, 2,2 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J = 7,8, 4,9, 2,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 11,0, 8,4 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 2,73 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H).
21.60	 7-[(2-ciclopropil-4-fluoro-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	372,1	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,36 (c, J = 4,7 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,5, 6,2 Hz, 1H), 6,96 (td, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 10,7, 2,7 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 2,73 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,98 (ddd, J = 13,7, 8,6, 5,3 Hz, 1H), 0,94-0,85 (m, 2H), 0,69-0,60 (m, 2H).
21.61	 7-(5-ciano-2-(2-fluoroetil)bencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	425,0	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (m, 3H), 5,93 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,25 (m, 3H)

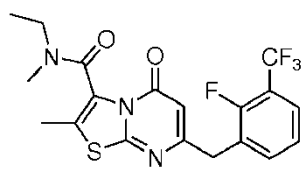
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ^1H
21.62	 7-(2-cloro-3-cianobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	386,9	RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,42-8,39 (m, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,31-3,18 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,12-1,07 (m, 3H)
21.63	 N-etil-7-(6-etil-2,3-difluorobencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	392,0	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,04 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,26 (m, 3H), 1,15 (m, 3H)
21.64	 7-(5-ciano-2-etilbencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	381,0	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,53-7,51 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 5,89-5,87 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,56-3,49 (m, 2H), 2,71-2,65 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,29-1,23 (m, 3H), 1,21-1,17 (m, 3H)
21.65	 7-(2-ciclopropil-5-fluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	386,10	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,27-7,00 (m, 1H), 6,92-6,68 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,86 (a, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,58-3,49 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,31-1,19 (m, 3H), 0,92-0,88 (m, 2H), 0,67-0,55 (m, 2H)
21.66	 7-(5-ciano-2-ciclopropilbencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	393,0	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,47-7,44 (m, 1H), 7,32-7,19 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,83-5,81 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,56-3,52 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,32-1,23 (m, 3H), 1,02-0,96 (m, 2H), 0,70-0,65 (m, 2H)
21.67	 N-etil-7-(5-fluoro-2-propilbencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	388,0	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,16-7,11 (m, 1H), 6,93-6,83 (m, 2H), 5,86 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,53-3,51 (m, 2H), 2,54-2,49 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,59-1,51 (m, 2H), 1,29-1,24 (m, 3H), 0,96-0,91 (m, 3H)

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
21.68	 7-[[2-fluoro-3-(fluorometil)fenil]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	364,1	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,31 (c, J = 4,6 Hz, 1H), 7,43 (tc, J = 7,4, 2,2 Hz, 2H), 7,26-7,18 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,48 (dd, J = 47,6, 1,2 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,73 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H).

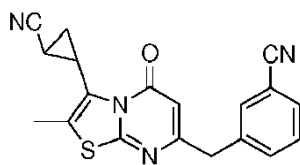
Procedimiento 22:**Ejemplo 22.1: N-etil-7-(1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.****Etapas 1: N-etil-7-d-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.**

A una solución de -78 °C de N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (del ejemplo 21,12) (200 mg, 0,48 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió n-butilitio (2,5 M en hexanos; 1 ml). Después de 30 min a -78 °C, se añadió yodometano (235 mg, 1,66 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Entonces, la reacción se desactivó mediante agua (20 ml), se extrajo con diclorometano (3x30 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con diclorometano/metanol (50:1) para dar N-etil-7-[1-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]etil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (52,7 mg, 25 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI): [M+H]⁺ = 428,0; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60-7,48 (m, 2H), 7,20-7,19 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,92 (m, 1H), 4,42-4,34 (m, 2H), 3,56-3,48 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,64-1,62 (m, 3H), 1,30-1,25 (m, 3H).

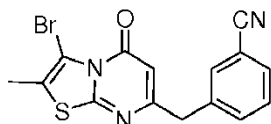
El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
22.2	 N-etil-7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	428,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,55-7,48 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,77-3,68 (m, 0,5H), 3,54-3,45 (m, 0,5H), 3,26-3,18 (m, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,30-1,25 (m, 2H), 1,17-1,12 (m, 1H).

Procedimiento 23:**Ejemplo 23.1: 3-((3-(2-cianociclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo.**

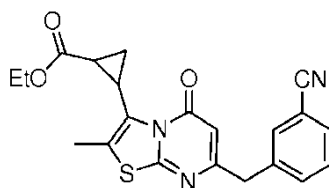


Etapa 1: 3-((3-bromo-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo.



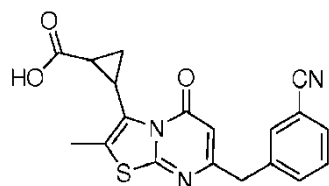
A una solución de 3-bromo-7-(clorometil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 4.1, etapa 6) (500 mg, 1,70 mmol) en 1,4-dioxano/H₂O (3/1 ml) se le añadió ácido (3-cianofenil)borónico (300 mg, 2,04 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (197 mg, 0,17 mmol) y fosfato de potasio (730 mg, 3,44 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se lavó con salmuera (30 ml), se extrajo con diclorometano (3x20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para dar 3-((3-bromo-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo como un líquido marrón claro (522 mg, 85 %). CLEM [M+H]⁺ = 360,0, 362,0.

Etapa 2: 2-(7-(3-cianobencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo.



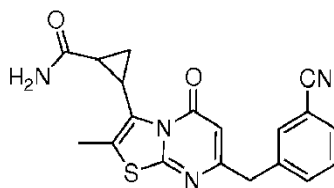
A una solución de 3-((3-bromo-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo (200 mg, 0,56 mmol) en CH₃CN/H₂O (3/1 ml) se le añadió 2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (del ejemplo 4.18, etapa 1) (267 mg, 1,11 mmol), dicloruro de [1,1'-bis((difenilfosfina)ferroceno)paladio (II) (42 mg, 0,06 mmol) y carbonato de potasio (154 mg, 1,11 mmol). La mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas durante 1,5 h a 120 °C. La mezcla resultante se lavó con salmuera (20 ml), se extrajo con diclorometano (3x20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con diclorometano/metanol (50:1) para dar 7-((3-cianofenil)metil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (68 mg 35 %) como un sólido marrón. CLEM (ESI): [M+H]⁺ = 394,0.

Etapa 3: ácido 2-(7-(3-cianobencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropanocarboxílico.



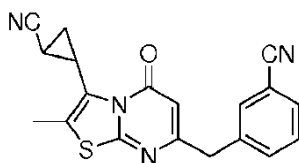
A una solución de 7-((3-cianofenil)metil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropano-1-carboxilato (68 mg, 0,17 mmol) en THF/H₂O (2/1 ml) se le añadió hidróxido de litio (73 mg, 1,7 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó a pH 7 con solución de ácido clorhídrico (ac.) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar ácido 2-(7-((3-cianofenil)metil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropano-1-carboxílico (80 mg, en bruto) como un sólido marrón. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (ESI): [M+H]⁺ = 366,0.

Etapa 4: 2-(7-(3-cianobencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropanocarboxamida.



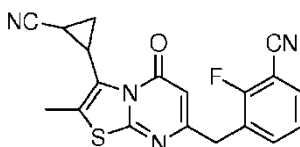
A una solución de ácido 2-[7-[(3-cianofenil)metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropano-1-carboxílico (80 mg, 0,22 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió cloroformiato de propan-2-ilo (40,4 mg, 0,33 mmol), trietilamina (44 mg, 0,43 mmol) y amoníaco (2 ml, 25 % en peso en agua). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía con diclorometano/metanol (30:1) para dar 2-[7-[(3-cianofenil)metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida (21 mg, 26 %) como un sólido marrón. CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 364,9$.

Etapas 5: 3-((3-(2-cianociclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo.

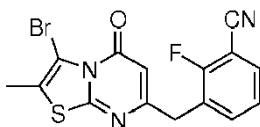


A una solución de 2-[7-[(3-cianofenil)metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida (17 mg, 0,05 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,25 ml) y dicloruro de etoxifosfonoilo (0,25 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Entonces, la reacción se desactivó mediante agua (30 ml), se extrajo con diclorometano (3x20 ml), se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (50:1) para dar 3-[[3-(2-cianociclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]benzonitrilo (12,6 mg, 78 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 347,0$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69-7,60 (m, 3H), 7,53-7,47 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,96-1,92 (m, 1H), 1,81-1,74 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H).

Ejemplo 23.2: 3-((3-(2-cianociclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo.

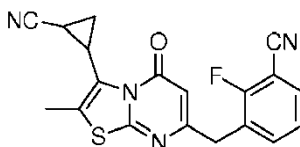


Etapas 1: 3-((3-bromo-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo.



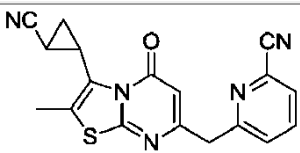
Una mezcla de 3-bromo-7-(clorometil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 4.1, etapa 6) (500 mg, 1,70 mmol), fosfato de potasio (733 mg, 3,45 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (198 mg, 0,17 mmol), ácido (3-ciano-2-fluorofenil)borónico (339 mg, 2,06 mmol), 1,4-dioxano (6 ml) y agua (1 ml) se agitó durante la noche a 80 °C en un tubo sellado de 30 ml. La mezcla resultante se diluyó con salmuera y se extrajo con 3x30 ml de diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol (80:1) para dar 3-[[3-bromo-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]-2-fluorobenzonitrilo (70 mg, 11 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 378$.

Etapas 2: 3-((3-(2-cianociclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo.

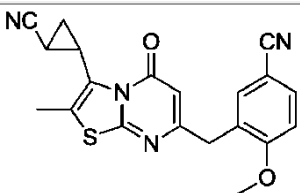


A una solución de 3-([3-bromo-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil)-2-fluorobenzonitrilo (100 mg, 0,26 mmol) en 1,4-dioxano/H₂O (2 ml/0,5 ml) se le añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (31 mg, 0,03 mmol), fosfato de potasio (112 mg, 0,53 mmol) y trans-2-cianociclopropiltrifluoroborato de potasio (preparado de una manera similar al ejemplo 4.1, etapa 2) (92 mg, 0,53 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 h a 80 °C. Después de la filtración para eliminar los sólidos, el filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía con diclorometano/metanol (100:1) para dar 3-[[3-(2-cianociclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]-2-fluorobenzonitrilo (16 mg, 17 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI): [M+H]⁺ = 364,9; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60-7,54 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,45-1,35 (m, 1H).

El siguiente ejemplo se preparó de una manera similar al ejemplo 23.1 y 23.2:

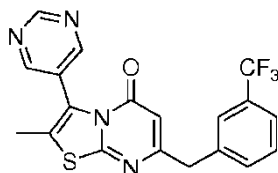
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
23.3	 6-((3-(2-cianociclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)picolinonitrilo	348,05	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,95-7,92 (m, 1H), 7,77-7,69 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 2,86-2,98 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,28-2,02 (m, 3H)

El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
23.4	 3-((3-(2-cianociclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)-4-metoxibenzonitrilo	753,15	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,62 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,81 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,41 (m, 1H)

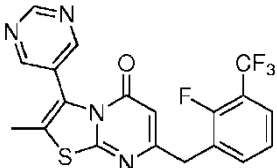
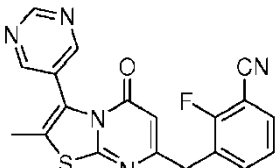
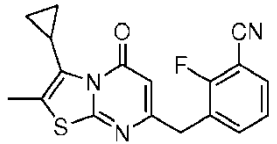
Procedimiento 24:

Ejemplo 24.1: 2-metil-3-(pirimidin-5-il)-7-([3-(trifluorometil)fenil]metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

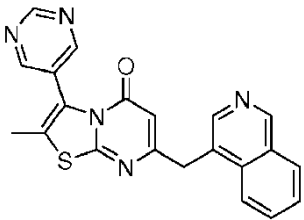
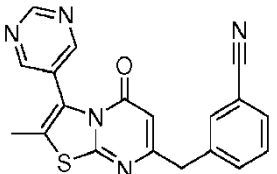


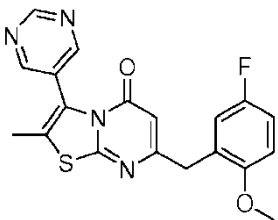
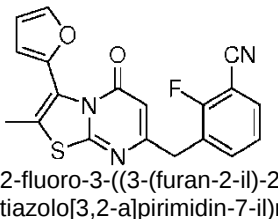
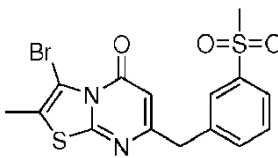
A una solución de 3-bromo-2-metil-7-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (preparada de una manera similar al ejemplo 21.1, etapa 1) (60 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió ácido (pirimidin-5-il)borónico (37 mg, 0,30 mmol), fosfato de potasio (64 mg, 0,30 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (17 mg, 0,01 mmol) y agua (0,2 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 90 °C en un baño de aceite. La solución resultante se desactivó con agua (10 ml), se extrajo con diclorometano (3x20 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Entonces, el residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2,5) para dar 2-metil-3-(pirimidin-5-il)-7-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (27,7 mg, 46 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI): [M+H+41]⁺ 444,1; RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 7,65-7,55 (m, 4H), 6,11 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,28 (s, 3H).

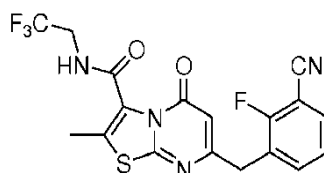
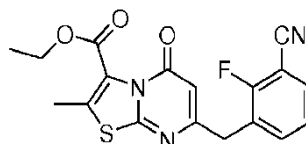
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al ejemplo 24.1:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
24.2	 7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	421,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,25 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,27 (s, 3H)
24.3	 2-fluoro-3-((2-metil-5-oxo-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo	378,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,25 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 2,26 (s, 3H)
24.4	 3-((3-ciclopopil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo	340,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,60-7,51 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,26-2,25 (m, 1H), 1,10-1,03 (m, 2H), 0,69-0,65 (m, 2H)

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente:

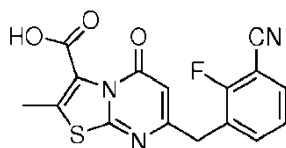
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
24.5	 7-(isoquinolin-4-ilmetil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	386,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,22 (s, 2H), 8,66 (s, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,76-7,62 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,26 (s, 3H)
24.6	 3-((2-metil-5-oxo-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo	401,15	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,26 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 7,68-7,41 (m, 3H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,27 (s, 3H)

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
24.7	 7-(5-fluoro-2-metoxibencil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	382,95	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 9,21 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 7,07-6,95 (m, 3H), 5,92 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,17 (s, 3H)
24.8	 2-fluoro-3-((3-(furan-2-il)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo	366,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,58-7,52 (m, 3H), 7,24-7,19 (m, 1H), 6,52-6,50 (m, 2H), 6,01 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,30 (s, 3H)
24.9	 3-bromo-2-metil-7-(3-(metilsulfonyl)bencil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	415	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,87-7,84 (m, 3H), 7,56-7,53 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,35 (s, 3H)

Procedimiento 25:**Ejemplo 25.1: 7-(3-ciano-2-fluorobencil)-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.****Etapas 1: 7-(3-ciano-2-fluorobencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo.**

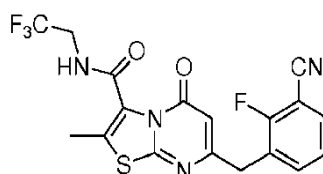
A una solución de 7-(clorometil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (500 mg, 1,74 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió ácido (3-ciano-2-fluorofenil)borónico (375 mg, 2,27 mmol), carbonato de sodio (370 mg, 3,49 mmol) y dicloruro de [1,1'-bis((difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (77 mg, 0,11 mmol). Después de agitar 20 minutos a 120 °C en atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo al 10 % en diclorometano para dar 7-[(3-ciano-2-fluorofenil)metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (23,1 mg, 18 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI): [M+H]⁺ = 372,0; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,72-7,66 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,44-4,37 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,36 (m, 3H).

Etapas 2: ácido 7-(3-ciano-2-fluorobencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxílico.



A una solución de 7-[(3-ciano-2-fluorofenil)metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (preparado de una manera similar al ejemplo 21.1) (100 mg, 0,27 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió hidróxido de litio (64 mg, 2,67 mmol) en agua (3 ml). La solución resultante se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y agua (5 ml). El valor de pH de la capa acuosa se ajustó a pH 6 con cloruro de hidrógeno. La solución resultante se extrajo con diclorometano (3x10 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar ácido 7-[(3-ciano-2-fluorofenil)metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxílico (22 mg, 24 %) como un sólido marrón. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 344,0$.

Etapas 3: 7-(3-ciano-2-fluorobencil)-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.



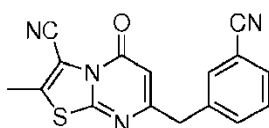
A una solución de ácido 7-[(3-ciano-2-fluorofenil)metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxílico (60 mg, 0,17 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (9 ml) se le añadió 2,2,2-trifluoroetan-1-amina (36 mg, 0,36 mmol), *N*-hidroxibenzotriazol (36 mg, 0,27 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (66 mg, 0,51 mmol) y 1,1'-tiocarbonildimidazol (48 mg, 0,27 mmol). Después de agitación durante 5 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (5 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (20 ml x3), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con metanol al 1 % en diclorometano. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (columna OBD C18 prep. SunFire, 5 μ m, 19 x 150 mm; fase móvil, agua con 10 mmol de NH_4HCO_3 y CH_3CN (CH_3CN al 50,0 % hasta el 82,0 % en 10 min, hasta el 50,0 % en 2 min); detector, UV 254/220 nm) para dar 7-[(3-ciano-2-fluorofenil)metil]-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (20,8 mg, 28 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI): $[M+H]^+ 424,95$; RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,72-7,66 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,15-4,06 (m, 4H), 2,40 (s, 3H).

El siguiente ejemplo se preparó de una manera similar al ejemplo 25.1:

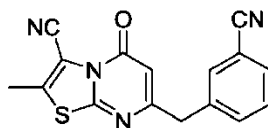
N.º	Estructural/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ^1H
25,2	N-(cianometil)-7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	424,95	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 (m, 1H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,31 (s, 3H)

Procedimiento 26:

Ejemplo 26.1: 7-(3-cianobencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo.



Etapas 1: 7-(3-cianobencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo.



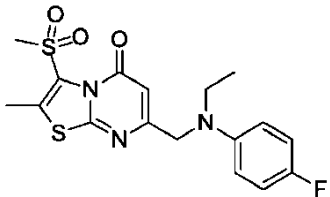
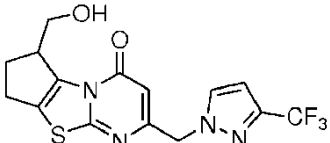
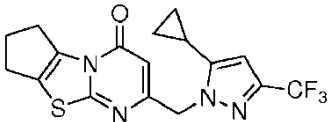
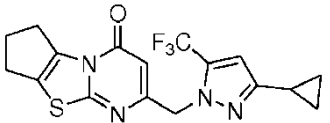
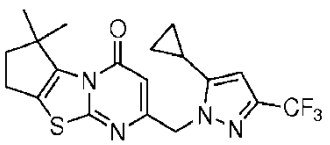
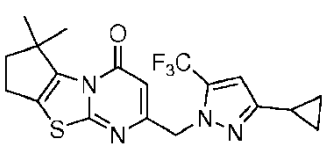
A una solución de 3-[(3-bromo-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil]benzonitrilo (del ejemplo 21.1, etapa 1) (100 mg, 0,28 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) en atmósfera inerte se le añadió cianuro de cobre (49 mg, 0,55 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con diclorometano/metanol (50:1) para dar 7-[(3-cianofenil)metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo (8,4 mg, 10 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI): $[M+H]^+ = 306,9$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60-7,56 (m, 2H), 7,51-7,41 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,65 (s, 3H).

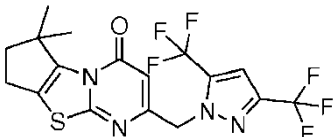
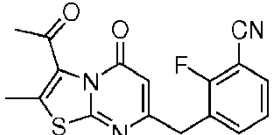
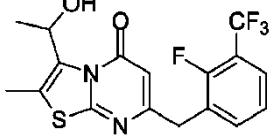
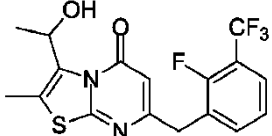
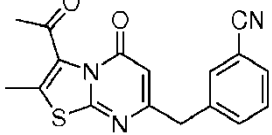
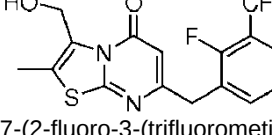
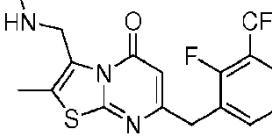
El siguiente ejemplo se preparó de una manera similar al ejemplo 26.1:

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de 1H
26.2	 7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo	368,0	RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57-7,48 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,65 (s, 3H)

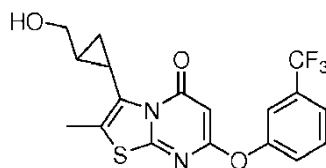
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el presente documento.

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de 1H
27.1	 10-(4-fluorofenoximetil)-3-(hidroximetil)-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]]dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona	347	RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,01-6,87 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,96-3,91 (m, 2H), 3,77-3,66 (m, 1H), 2,98-2,64 (m, 3H), 2,28-2,11 (m, 1H)
27,2	 10-(4-fluorofenoximetil)-3-(2-hidroxietil)-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]]dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona	361,10	RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,02-6,88 (m, 4H), 6,48 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,68-3,62 (m, 2H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,85-2,69 (m, 2H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 2H)

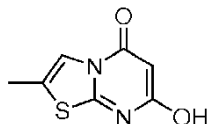
N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
27.3	 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-metilsulfonil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	396,1	
27.4	 3-(hidroximetil)-10-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona	388,15	RMN de ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,94 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,88-3,76 (m, 3H), 3,02-2,40 (m, 4H)
27.5	 10-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona	381,00	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6,32 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,41 (m, 2H), 3,54-3,28 (m, 2H), 2,93-2,87 (m, 2H), 2,54-2,45 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,05-0,99 (m, 2H), 0,77-0,72 (m, 2H)
27.6	 10-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona	381,00	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6,58 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,21 (m, 2H), 3,54-3,28 (m, 2H), 2,93-2,87 (m, 2H), 2,59-2,41 (m, 2H), 2,01-1,93 (m, 1H), 0,98-0,96 (m, 2H), 0,79-0,77 (m, 2H)
27.7	 10-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-3,3-dimetil-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona	409,1	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,17 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,50 (s, 6H), 1,01 (m, 2H), 0,75 (m, 2H)
27.8	 10-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-3,3-dimetil-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona	409,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,34 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,49 (s, 6H), 0,98 (m, 2H), 0,77 (m, 2H)

N.º	Estructura/denominación	CLEM (M+H)	RMN de ¹ H
27.9	 10-[[3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-3,3-dimetil-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona	437,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,30 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 1,50 (s, 6H)
27.10	 3-((3-acetil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo	341,9	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,58-7,54 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,36 (s, 3H)
27.11	 7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-3-(1-hidroxietil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 1)	387,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,60-7,48 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,08-5,03 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,56-1,49 (m, 3H)
27.12	 7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-3-(1-hidroxietil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 2)	387,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,60-7,48 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,84 (m, 1H), 5,08-5,02 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,56-1,49 (m, 3H)
27.13	 3-((3-acetil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo	323,95	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,59-7,51 (m, 3H), 7,46-7,41 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,37 (s, 3H)
27.14	 7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-3-(hidroximetil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	273,10	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,57-7,48 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,42 (a, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,42 (s, 3H)
27.15	 7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-3-((metilamino)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	386,0	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,61-7,47 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,43 (s, 3H)

Ejemplo 12: 3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

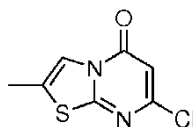


Etapa 1: 7-hidroxi-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



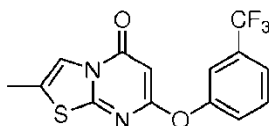
A una solución de 5-metil-1,3-tiazol-2-amina (10 g, 87,6 mmol) en xileno (300 ml) se le añadió propanodioato de 1,3-dimetilo (23 g, 174 mmol) y se agitó durante la noche a 150 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 7-hidroxi-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (14,6 g, 91 %) como un líquido marrón claro. CLEM (ESI): $M+H^+ = 183,0$;

Etapa 2: 7-cloro-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



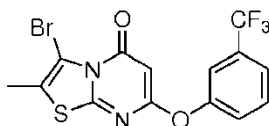
Una solución de 7-hidroxi-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (30 g, 165 mmol) en oxícloruro de fósforo (250 ml, 2,68 mol) se agitó durante 5 h a 110 °C. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel en sílice eluyendo con diclorometano/acetato de etilo (30/1) para dar 7-cloro-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (2,34 g, 7 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI): $M+H^+ = 201,0$.

Etapa 3: 2-metil-7-(3-(trifluorometil)fenoxi)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



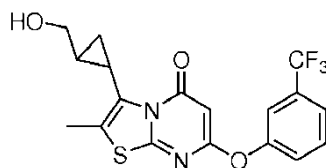
A una solución de 7-cloro-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (500 mg, 2,50 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadió 3-(trifluorometil)fenol (808 mg, 5 mmol) y carbonato de potasio (1,03 g, 7,5 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50/1) para dar 2-metil-7-(3-(trifluorometil)fenoxi)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (500 mg, 61 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI): $M+H^+ = 327,0$.

Etapa 4: 3-bromo-2-metil-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



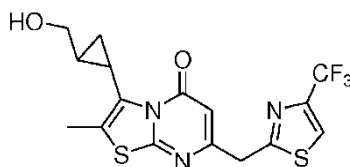
A una solución de 2-metil-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (500 mg, 1,53 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió gota a gota n-butilitio (1,5 ml, 2,5 mol/l) a -78 °C en atmósfera inerte de nitrógeno y la reacción se agitó durante 30 min a -78 °C. Se le añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (300 mg, 1,69 mmol) a -78 °C y la solución resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente. La reacción se desactivó mediante 30 ml de agua, entonces, se extrajo y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel en sílice eluyendo con diclorometano/éter de petróleo (10/1) para dar 3-bromo-2-metil-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (100 mg, 13 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI): $M+H^+ = 405,0$.

Etapa 5: 3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

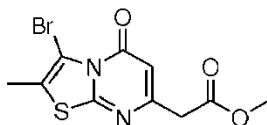


A una solución de 3-bromo-2-metil-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (30 mg, 0,07 mmol) en acetonitrilo/agua (2 ml/0,5 ml) se le añadió dicloruro de bis((difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (6 mg, 0,01 mmol), carbonato de sodio (16 mg, 0,15 mmol) y trans-2-(hidroximetil)ciclopropiltrifluoroborato de potasio (26 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se irradió con radiación microondas durante 90 min a 120 °C y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50/1) para dar 3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (1,2 mg, 4 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 396,9; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57-7,52 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,08-4,05 (m, 1H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,29-2,26 (m, 1H), 1,28-1,26 (m, 1H), 1,06-0,99 (m, 2H).

Ejemplo 24: 3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-7-[4-(trifluorometil)tiazol-2-il]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

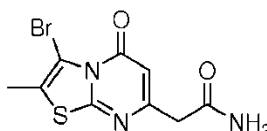


Etapas 1: 2-[3-bromo-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]acetato de metilo.



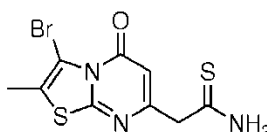
A una solución de 3-bromo-7-(clorometil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (19,4 g, 66,1 mmol) en metanol (200 ml) se le añadió dicloruro de [1,1'-bis((difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (5,0 g, 6,83 mmol) y trietilamina (20 g, 197 mmol) y se dispuso la reacción en atmósfera de CO (g) a 5 atm. La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) para dar 2-[3-bromo-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]acetato de metilo (12,4 g, 59 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 317,0.

Etapas 2: 2-[3-bromo-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]acetamida.



A una solución de 2-[3-bromo-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]acetato de metilo (3 g, 9,46 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió NH_3 en metanol (40 ml, 5 mol/l). El tubo de reacción se selló y la solución resultante se agitó durante 6 h a 60 °C y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con diclorometano/metanol (5/1) para dar 2-[3-bromo-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]acetamida (689 mg, 24 %) como un sólido marrón. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 302,0.

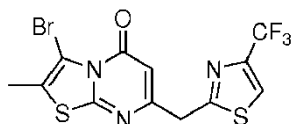
Etapas 3: 2-[3-bromo-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]etanotioamida.



A una solución de 2-[3-bromo-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]acetamida (689 mg, 2,28 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditio-2,4-difosfetano (2,8 g, 6,92 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a 65 °C y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se

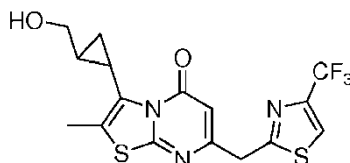
purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con diclorometano/acetato de etilo (3/1) para dar 2-[3-bromo-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]etanotioamida (334 mg, 46 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 318,0.

5 **Etapla 4: 3-bromo-2-metil-7-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.**



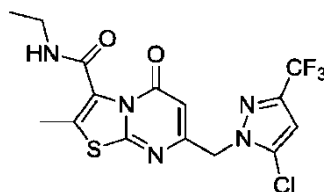
10 A una solución de 2-[3-bromo-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]etanotioamida (200 mg, 0,63 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (180 mg, 0,94 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a 100 °C y la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con diclorometano/acetato de etilo (40/1) para dar 3-bromo-2-metil-7-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (164 mg, 64 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 410,0.

15 **Etapla 5: 3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-7-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.**

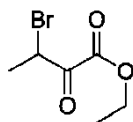


20 A una solución de 3-bromo-2-metil-7-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (164 mg, 0,40 mmol) en acetonitrilo/agua (2 ml/0,5 ml) se le añadió trans-2-(hidroximetil)ciclopropiltrifluoroborato de potasio (143 mg, 0,80 mmol), dicloruro de [1,1"-bis((difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (30 mg, 0,04 mmol) y carbonato de sodio (85 mg, 0,80 mmol). La mezcla de reacción se irradió con radiación microondas durante 1,5 h a 120 °C y la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50/1) para dar 3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-7-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (7,7 mg, 5 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 402,0; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,08-4,04 (m, 1H), 3,16-3,09 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,30-2,22 (m, 1H), 1,28-1,07 (m, 1H), 1,05-1,03 (m, 2H).

30 **Ejemplo 28: 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.**



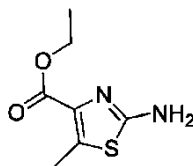
35 **Etapla 1: 3-bromo-2-oxobutanoato de etilo.**



40 En cada uno de dos matraces de fondo redondo de 3 bocas de 3000 ml purgados y mantenidos con una atmósfera inerte de nitrógeno, se dispuso gota a gota diclorometano (1500 ml) y 2-oxobutanoato de etilo (286 g, 2,20 mol, 1,00 eq.) seguido de la adición de dibromano (352 g, 2,20 mol, 1,00 eq.) con agitación a 0-5 °C. Las soluciones resultantes se agitaron a 25 °C durante la noche. Las reacciones combinadas se desactivaron mediante la adición de 3000 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La solución resultante se extrajo con 2x500 ml de diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para dar 780 g (85 %) de 3-bromo-2-oxobutanoato de etilo como un aceite amarillo.

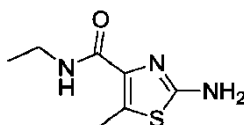
45

Etapla 2: bromhidrato de 2-amino-5-metiltiazol-4-carboxilato de etilo.



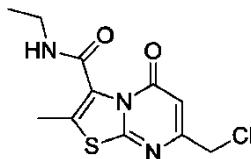
En cada uno de tres matraces de fondo redondo de 3000 ml se dispuso etanol (2100 ml), tiourea (101,5 g, 1,33 mol, 1,03 eq.) y 3-bromo-2-oxobutanoato de etilo (270 g, 1,29 mol, 1,00 eq.). Las soluciones resultantes se agitaron durante la noche a 85 °C en un baño de aceite. Las mezclas de reacción combinadas se enfriaron a temperatura ambiente y se filtraron para dar 840 g (en bruto) de bromhidrato de 2-amino-5-metiltiazol-4-carboxilato de etilo como un sólido amarillo claro.

Etapa 3: 2-amino-N-etil-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida.



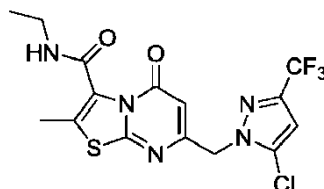
En un reactor con depósito de presión de 50000 ml se dispuso una solución de etanamina en etanol (3500 ml) y bromhidrato de 2-amino-5-metiltiazol-4-carboxilato de etilo (400 g, 2,15 mol, 1,00 eq.). La solución resultante se agitó a 120 °C durante 64 h. Esta reacción se repitió una vez. Las mezclas resultantes combinadas se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20:1) para dar 300 g (38 %) de 2-amino-N-etil-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida como un sólido amarillo.

Etapa 4: 7-(clorometil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.



En cada uno de dos matraces de fondo redondo de 3 bocas de 3000 ml se dispuso PPA (1500 g), 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (603 g, 3,66 mol, 4,50 eq.) y 2-amino-N-etil-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (150 g, 809,73 mmol, 1,00 eq.). Las soluciones resultantes se agitaron a 110 °C durante 2 h. Las mezclas de reacción combinadas se enfriaron a 80 °C y se desactivaron cuidadosamente mediante la adición de 450 ml de agua. El pH de la solución se ajustó a 8 con carbonato de sodio acuoso saturado. Los sólidos recogieron mediante filtración y se lavaron con DCM para dar 260 g (56 %) de 7-(clorometil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida como un sólido amarillo.

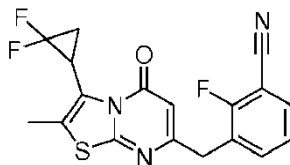
Etapa 5: 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.



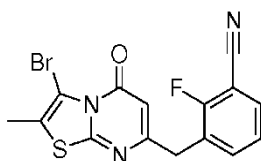
En cada uno de dos matraces de fondo redondo de 3000 ml purgados y mantenidos con una atmósfera inerte de nitrógeno se dispuso CH₃CN (1500 ml), carbonato de potasio (126 g, 911,66 mmol, 2,00 eq.), KI (38 g, 0,50 eq.), 5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (160 g, 938,31 mmol, 2,00 eq.) y 7-(clorometil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (130 g, 454,94 mmol, 1,00 eq.). Las soluciones resultantes se agitaron a 80 °C durante 4 h. Las mezclas de reacción combinadas se enfriaron a temperatura ambiente, se concentraron al vacío y se disolvieron en 8 l de acetato de etilo. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado resultante se concentró al vacío. El producto en bruto se recrystalizó a partir de EtOAc. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice eluida con éter de petróleo/EtOAc/DCM (1:1:1). El producto en bruto se purificó mediante HPLC (columna: SO230330-2, C18, 330 g, 20-45 µm, 100 Å; 254 nm, 220 nm; CH₃CN:TFA al 0,05 %/H₂O = 40 %-65 %, 20 min) para dar 50 g (13 %) de 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-

a)pirimidin-3-carboxamida como un sólido blanco. CLEM (ESI): $M+H^+ = 420$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,58 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 3,47-3,56 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,25-1,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 39: 3-([3-(2,2-difluorociclopropil)-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil)-2-fluorobenzonitrilo.

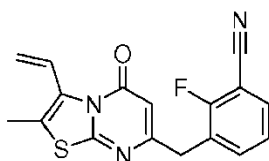


Etapa 1: 3-((3-bromo-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo.



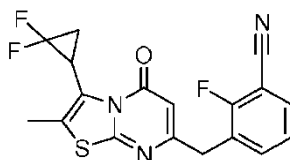
A una solución de 3-bromo-7-(clorometil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (500 mg, 1,70 mmol) en 1,4-dioxano/agua (10 ml/1 ml) en un tubo sellado se le añadió ácido (3-ciano-2-fluorofenil)borónico (420 mg, 2,55 mmol), dicloruro de bis((difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (125 mg, 0,17 mmol) y carbonato de sodio (370 mg, 3,49 mmol). La solución resultante se agitó durante 12 h a 80 °C y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con diclorometano/acetato de etilo (80/1) para dar 3-((3-bromo-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo (150 mg, 23 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI): $[M+H] = 378,0$.

Etapa 2: 3-([3-etenil-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil)-2-fluorobenzonitrilo.

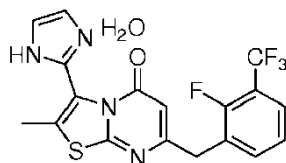
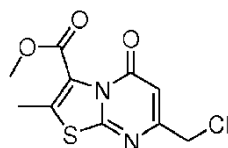


A una solución de 2-etenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (244 mg, 1,58 mmol) en 1,4-dioxano/agua (1,5 ml/0,5 ml) se le añadió 3-((3-bromo-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo (300 mg, 0,79 mmol), carbonato de sodio (168 mg, 1,59 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (50 mg, 0,07 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 90 °C. La reacción se desactivó mediante agua, entonces, se extrajo con diclorometano y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40/1) para dar 2-fluoro-3-([2-metil-5-oxo-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil)benzonitrilo (178 mg, 69 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI): $M+H^+ = 326,0$.

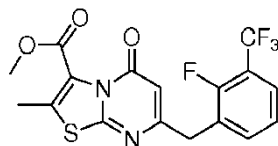
Etapa 3: 3-([3-(2,2-difluorociclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil)-2-fluorobenzonitrilo.



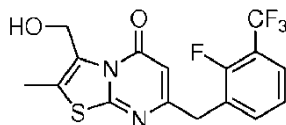
A una solución de 3-([3-etenil-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil)-2-fluorobenzonitrilo (80 mg, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se le añadió yoduro de sodio (72 mg, 0,48 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (176 mg, 1,29 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 65 °C. La reacción se desactivó mediante agua, entonces, se extrajo con diclorometano y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna, columna OBD C18 prep. XBridge, 5 μ m, 19x150 mm; fase móvil, agua con 10 mmol de hidrogenocarbonato monosódico y acetonitrilo (acetonitrilo al 24,0 % hasta el 46,0 % en 10 min); detector, UV 254/220 nm) para dar 3-([3-(2,2-difluorociclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil)-2-fluorobenzonitrilo como un sólido blanco (15,4 mg, 17 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 376,0$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61-7,53 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,98-1,84 (m, 1H), 1,60-1,46 (m, 1H).

Ejemplo 47: 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-3-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona hidratada**Etapla 1: 7-(clorometil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo.**

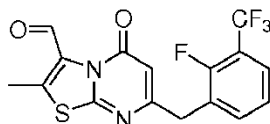
A una solución de 2-amino-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo (5 g, 26,8 mmol) en PPA (30 ml) se le añadió 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (8,82 g, 53,6 mmol) y se agitó durante 1 h a 110 °C. La mezcla se desactivó mediante agua y el valor de pH de la solución se ajustó a 7 con hidróxido de sodio (1 mol/l). La solución resultante se extrajo con diclorometano y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con diclorometano/acetato de etilo (10/1) para dar 7-(clorometil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo (3,2 g, 45 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI): $M+H^+ = 273,0$.

Etapla 2: 7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo.

A una solución de 7-(clorometil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo (900 mg, 3,14 mmol) en 1,4-dioxano/agua (10 ml/0,5 ml) se le añadió ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilborónico (982 mg, 4,72 mmol), dicloruro de bis((difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (150 mg, 0,21 mmol) y carbonato de potasio (869 mg, 6,29 mmol). La solución resultante se agitó durante 14 h a 90 °C y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar 7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo (800 mg, 62 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI): $M+H^+ = 401,0$.

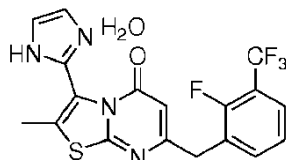
Etapla 3: 7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-3-(hidroximetil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

A una solución de 7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo (300 mg, 0,72 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió DIBAL-H (2 ml, 1 mol/l en tolueno) a -78 °C. La solución de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y, entonces, se desactivó mediante agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con diclorometano/acetato de etilo (2/1) para dar 7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbaldehído (136 mg, 50 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI): $M+H^+ = 373,0$.

Etapla 4: 7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbaldehído.

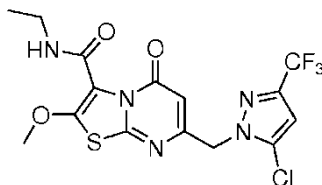
A una solución de 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-3-(hidroximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (50 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió acetato de 1,1-bis(acetiloxi)-3-oxo-3H-11⁵[5],2-benciodaoxol-1-ilo (85 mg, 0,20 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de que la reacción se desactivara con agua, entonces, se extrajo con diclorometano y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40/1) para dar 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbaldehído (38 mg, 76 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 326,0.

Etapla 5: 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-3-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona hidratada.

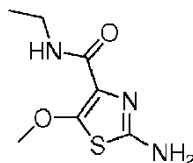


A una solución de 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbaldehído (38 mg, 0,10 mmol) en etanol (2 ml) se le añadió amoníaco (0,2 ml, 5,71 mmol) y oxalaldehído (200 mg, 3,45 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de que la reacción se desactivara con agua, entonces, se extrajo con diclorometano y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna, columna OBD C18 prep. XBridge, 5 μ m, 19x150 mm; fase móvil, agua con 10 mmol de hidrogenocarbonato monosódico y acetonitrilo (acetónitrilo al 24,0 % hasta el 46,0 % en 10 min); detector, UV 254/220 nm) para dar 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-3-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona monohidratada como un sólido blanquecino (4,5 mg, 10 %). CLEM $[M+H]^+$ 371,0; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,82 (a, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 3H), 6,03 (s, 1H), 5,02 (a, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,56 (s, 3H).

Ejemplo 91: N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metoxi-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.

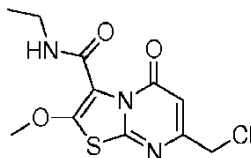


Etapla 1: 2-amino-N-etil-5-metoxi-1,3-tiazol-4-carboxamida.



A una solución de 2-amino-5-cloro-N-etil-1,3-tiazol-4-carboxamida (1,00 g, 4,86 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió metóxido de sodio (1,05 g, 19,4 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 50 °C y, entonces, se desactivó con agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20/1) para dar 2-amino-N-etil-5-metoxi-1,3-tiazol-4-carboxamida (300 mg, 31 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 202,0.

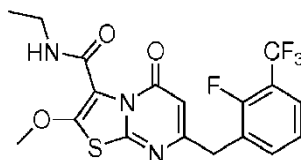
Etapla 2: 7-(clorometil)-N-etil-2-metoxi-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.



A una solución de 2-amino-N-etil-5-metoxi-1,3-tiazol-4-carboxamida (2,50 g, 12,4 mmol) en poli(ácido fosfórico) (30 ml) se le añadió 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (4,09 g, 24,8 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 h a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (50 ml) y el valor de pH de la solución se ajustó a 7 con

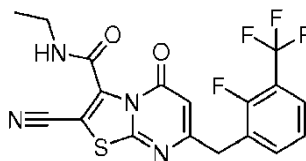
triethylamina. La mezcla se le añadió agua (200 ml) y la solución resultante se extrajo con diclorometano y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50/1) para dar 7-(clorometil)-N-etil-2-metoxi-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (190 mg, 5 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 302,0.

Etapa 3: N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metoxi-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.

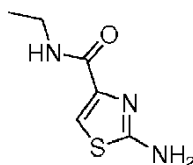


A una solución de 7-(clorometil)-N-etil-2-metoxi-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (280 mg, 0,93 mmol) en 1,4-dioxano/agua (1,5 ml/0,5 ml) se le añadió ácido [2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]borónico (400 mg, 1,92 mmol), triciclohexilfosfano (260 mg, 0,93 mmol), diacetoxipaladio (100 mg, 0,45 mmol) y fosfato de potasio (400 mg, 1,88 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 90 °C y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (1#-Pre-HPLC-005(Waters)): columna, columna OBD C18 prep. SunFire Prep, 5 μ m, 19*150 mm; fase móvil, agua con 10 mmol de hidrogenocarbonato monosódico y acetonitrilo (acetonitrilo al 50,0 % hasta el 82,0 % en 10 min, hasta el 50,0 % en 2 min); detector, UV 254/220 nm para dar N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metoxi-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (31,6 mg, 8 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 430,1; RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,68-7,61 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,08 (s, 5 H), 3,41-3,32 (m, 2H), 1,25-1,21 (m, 3H).

Ejemplo 105: 2-ciano-N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.

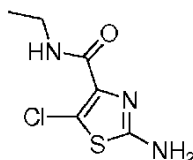


Etapa 1: 2-amino-N-etiltiazol-4-carboxamida.



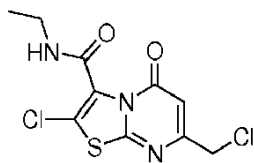
Una solución de 2-aminotiazol-4-carboxilato de etilo (11,5 g, 72,7 mmol) en etanamina/etanol (100 ml, 30 %) se agitó durante 2 h a 110 °C en un tubo sellado y la solución resultante se concentró al vacío para dar 2-amino-N-etiltiazol-4-carboxamida (12,3 g, 99 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 172,0.

Etapa 2: 2-amino-5-cloro-N-etiltiazol-4-carboxamida.



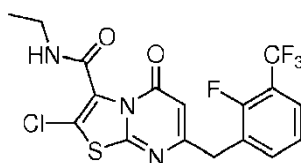
A una solución de 2-amino-N-etiltiazol-4-carboxamida (12,3 g, 71,8 mmol) en N,N-dimetilformamida, (100 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (10,5 g, 79,0 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 50 °C y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con diclorometano/acetato de etilo (8/1) para dar 2-amino-5-cloro-N-etiltiazol-4-carboxamida (7,6 g, 51 %) como un sólido marrón. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 206,0.

Etapa 3: 2-cloro-7-(clorometil)-N-etil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.



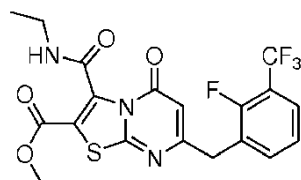
A una solución de 2-amino-5-cloro-N-etiltiazol-4-carboxamida (12,4 g, 60,3 mmol) en poli(ácido fosfórico) (30 ml) se le añadió 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (20 g, 121 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 110 °C. La reacción se desactivó mediante agua/ice y el pH de la solución se ajustó a 7 con hidróxido de sodio (1 mol/l). La solución resultante se extrajo con diclorometano y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50/1) para dar 2-cloro-7-(clorometil)-N-etil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (4,7 g, 25 %) como un sólido marrón. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 305,0, 307,0.

Etapas 4: 2-cloro-N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.



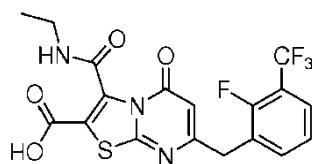
A una solución de 2-cloro-7-(clorometil)-N-etil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (100 mg, 0,33 mmol) en 1,4-dioxano/agua (1,5 ml/0,5 ml) se le añadió ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilborónico (100 mg, 0,48 mmol), carbonato de potasio (90 mg, 0,65 mmol) y dicloruro de [1,1'-bis((difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (50 mg, 0,07 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 90 °C y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna, columna OBD C18 prep. XBridge, 5 μ m, 19x150 mm; fase móvil, agua con 10 mmol de hidrogenocarbonato monosódico y acetonitrilo (acetonitrilo al 24,0 % hasta el 46,0 % en 10 min); detector, UV 254/220 nm) para dar 2-cloro-N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (13,4 mg, 9 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 434,0; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61-7,44 (m, 2H), 7,31-7,19 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,84 (a, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,59-3,50 (m, 2H), 1,32-1,20 (m, 3H).

Etapas 5: 3-(etilcarbamoil)-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo.



A una solución de 2-cloro-N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (500 mg, 1,15 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió trietilamina (233 mg, 2,30 mmol) y dicloruro de [1,1'-bis((difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (85 mg, 0,12 mmol). La solución resultante se agitó durante 6 h a 50 °C en atmósfera de monóxido de carbono aproximadamente 10 atm y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20/1) para dar 3-(etilcarbamoil)-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo (350 mg, 66 %) como un sólido marrón. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 458,0.

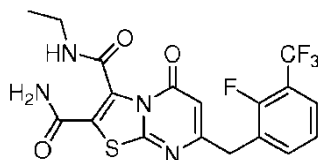
Etapas 6: ácido 3-(etilcarbamoil)-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-2-carboxílico.



A una solución de 3-(etilcarbamoil)-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo (170 mg, 0,37 mmol) en tetrahidrofurano/agua (6 ml/2 ml) se le añadió hidróxido de litio

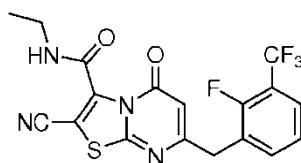
(110 mg, 4,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó a 6 con solución acuosa de HCl (1 mol/l). La solución resultante se extrajo con diclorometano y se concentró al vacío para dar ácido 3-(etilcarbamoil)-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-2-carboxílico (110 mg, 67 %) como un sólido marrón. CLEM (ESI): $M-H^- = 442,0$.

Etapas 7: 3-N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-2,3-dicarboxamida.



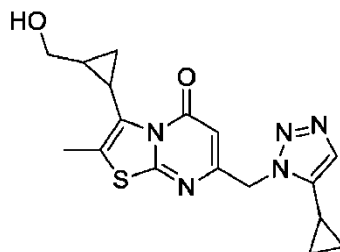
A una solución de ácido 3-(etilcarbamoil)-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-2-carboxílico (300 mg, 0,68 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió trietilamina (200 mg, 1,98 mmol) y cloro(propan-2-iloxi)metanona (166 mg, 1,35 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente y, entonces, se le añadió hidróxido de amonio (0,5 ml, 30 %). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50/1) para dar 3-N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-2,3-dicarboxamida (152 mg, 51 %) como un sólido marrón. CLEM (ESI): $M+H^+ = 443,0$.

Etapas 8: 2-ciano-N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.

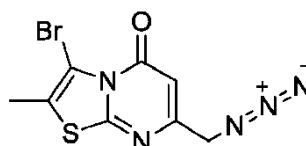


A una solución de 3-N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-2,3-dicarboxamida (152 mg) en diclorometano (5 ml) se le añadió trietilamina (0,5 ml) y anhídrido trifluoroacético (0,2 ml, 0,93 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna, columna OBD C18 prep. SunFire, 5 μ m, 19*150 mm; fase móvil, agua con 10 mmol de hidrogenocarbonato monosódico y acetonitrilo (acetónitrilo al 50,0 % hasta el 82,0 % en 10 min, hasta el 50,0 % en 2 min); detector, UV 254/220 nm) para dar 2-ciano-N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (7,4 mg, 5 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI): $M+H^+ = 424,9$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61-7,54 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,55 (a, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,61-3,52 (m, 2H), 1,33-1,26 (m, 3H).

Ejemplo 153: 7-[(5-ciclopropiltiazol-1-il)metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

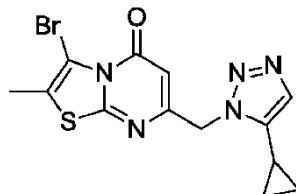


Etapas 1: 7-(azidometil)-3-bromo-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



Se le añadió azida de sodio (134 mg, 2,04 mmol) en agua (0,85 ml) a una solución de 3-bromo-7-(clorometil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (200 mg, 0,68 mmol) en acetonitrilo (3,4 ml, 0,2 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y a 50 °C durante otras 20 h. Se añadió (10 ml) agua y el producto se recuperó mediante filtración. El sólido se lavó con agua fría y heptano y se secó al vacío para dar 7-(azidometil)-3-bromo-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido beis (167 mg, 82 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 300,1, 302,1; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,21 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).

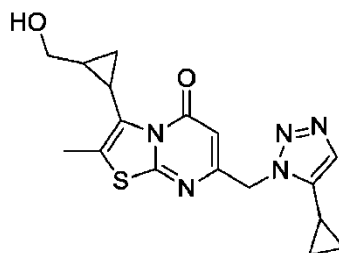
Etapas 2: 3-bromo-7-[(5-ciclopropiltiazol-1-il)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



Una solución desgasificada de

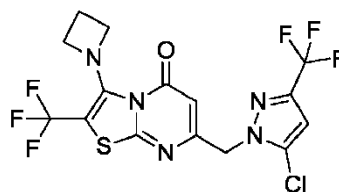
Se le añadió cloro(pentametilciclopentadienil)bis(trifenilfosfina)rutenio (II) (12 mg, 0,01 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) con N_2 a una solución de 7-(azidometil)-3-bromo-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (89 mg, 0,29 mmol) y etilciclopropano (59 mg, 0,89 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) en N_2 . La mezcla se cerró y agitó a 60 °C durante 20 h. La mezcla en bruto se absorbió sobre tierra de diatomeas y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de MeOH al 0-5 %/DCM gradiente) para proporcionar 3-bromo-7-[(5-ciclopropiltiazol-1-il)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido beis (90 mg, 83 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 366,1, 368,1; RMN de 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,35 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,71 - 1,65 (m, 1H), 1,07 - 0,97 (m, 2H), 0,76 - 0,67 (m, 2H).

Etapas 3: 7-[(5-ciclopropiltiazol-1-il)metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



Se le añadió $Pd[dppf]Cl_2$ (18 mg, 0,02 mmol) a una solución de 3-bromo-7-[(5-ciclopropiltiazol-1-il)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (90 mg, 0,24 mmol), trifluoro[2-(hidroximetil)ciclopropil]borano de potasio (65 mg, 0,37 mmol) y K_2CO_3 (68 mg, 0,49 mmol) en 1,4-dioxano/agua (1,5 ml, 10:1) en N_2 en un recipiente de microondas. El frasco se cerró y calentó a 120 °C durante 45 min en el microondas. La reacción en bruto se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de MeOH al 0-10 %/DCM) para dar 7-[(5-ciclopropiltiazol-1-il)metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido blanco (16 mg, 18 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 358,2; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,44 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,54 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,46 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,93 - 1,82 (m, 1H), 1,34 - 1,21 (m, 1H), 0,99 - 0,91 (m, 2H), 0,90 - 0,78 (m, 2H), 0,71 - 0,60 (m, 2H).

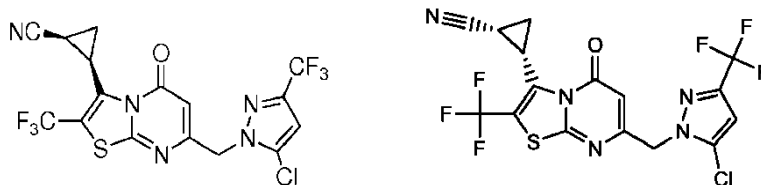
Ejemplo 206: 3-(azetidín-1-il)-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



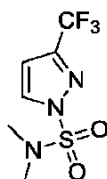
Una mezcla de 3-bromo-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (50 mg, 0,10 mmol), clorhidrato de azetidina (12 mg, 0,12 mmol) y K_2CO_3 (36 mg, 0,26 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h y a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se filtró para eliminar las sales y se absorbió sobre tierra de diatomeas. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al

10 %/heptano) seguido de una segunda purificación mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-(azetidin-1-il)-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido liofilizado amarillo (11 mg, 24 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 458,0; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,14 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,20 (td, J = 7,6, 7,1, 1,8 Hz, 4H), 2,24 (p, J = 7,7 Hz, 2H).

Ejemplos 207 y 208: 2-(7-((5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-(trifluorometil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropanocarbonitrilo (enantiómeros).

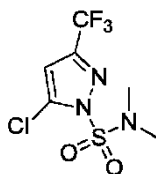


Etapas 1: N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-sulfonamida.



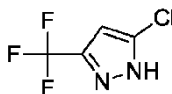
En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 20 l purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se dispuso 3-(trifluorometil)-1H-pirazol (1000 g, 7,35 mol, 1,00 eq.), CH_3CN (10 l) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (990 g, 8,83 mol, 1,20 eq.) seguido de la adición gota a gota de cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo (1156 g, 8,05 mol, 1,10 eq.) con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se concentró al vacío, se diluyó con 10 l of H_2O y se extrajo con 3x5 l de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2x5 l de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice eluida con diclorometano para dar 1700 g (95 %) de N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-sulfonamida como un aceite incoloro.

Etapas 2: 5-cloro-N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-sulfonamida.



En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 20 l purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se dispuso gota a gota N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-sulfonamida (1200 g, 4,93 mol, 1,00 eq.) y tetrahidrofurano (10 l) seguido de la adición de n-BuLi (2,5 M en hexano) (2,37 L, 1,20 eq.) con agitación a -78 °C. La mezcla se agitó a -70 a -80 °C durante 1 h. A esto se le añadió una solución de C_2Cl_6 (1605 g, 1,40 eq.) en tetrahidrofurano (2,5 l) gota a gota con agitación a -70 °C. La solución resultante se agitó a -70 °C durante 3 h, se desactivó mediante la adición de 1000 ml de NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con 2x1 l de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2x3 l de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30) para dar 1120 g (82 %) de 5-cloro-N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-sulfonamida como un aceite amarillo claro.

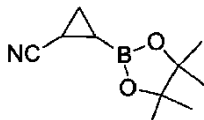
Etapas 3: 5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol.



En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 10 l, se dispuso gota a gota 5-cloro-N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-sulfonamida (2200 g, 7,92 mol, 1,00 eq.) y diclorometano (2000 ml) seguido de la adición de ácido trifluoroacético (1500 ml, 3,00 eq.) con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, se concentró al vacío y se diluyó con 6 l de H_2O . El pH de la solución se ajustó a 8-9 con bicarbonato de sodio. La solución resultante se extrajo con 3x4 l de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron

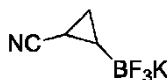
sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante destilación a presión reducida (15 mmHg) y la fracción se recogió a 52-65 °C. El producto en bruto se recrystalizó a partir de DCM/n-hexano (1:50) para dar 520 g (38 %) de 5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol como un sólido blanco. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 171.

Etapas 4: 2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopropano-1-carbonitrilo.



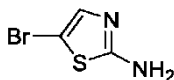
En un tubo sellado de 30 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se añadió una solución de ciclopropanocarbonitrilo (1,0 g, 14,9 mmol) en tetrahidrofurano (12,2 ml) $[Ir(COD)OMe]_2$ (320 mg, 0,25 mmol), bis(pinacolato) de diboro (1,59 g, 12,5 mmol) y 2,9-dimetilfenantrolina (50,5 mg, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) para dar 2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopropano-1-carbonitrilo como un aceite amarillo claro (1 g, en bruto).

Etapas 5: 2-(ciano)ciclopropiltrifluoroborato de potasio.



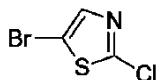
A una solución de 2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopropano-1-carbonitrilo (180 g, en bruto) en metanol (4,5 l) se le añadió difluorano de potasio (9,98 g, 129 mmol) en H_2O (2 l). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y se concentró al vacío. El residuo se lavó con propan-2-ona (6x1,5 l). El filtrado se concentró al vacío, se disolvió con agua (5 l) y se lavó con DCM (3x3 l) y EtOAc (3x3 l). La capa acuosa se liofilizó para dar 2-(trifluoro-lambda4-boranil)ciclopropano-1-carbonitrilo de potasio como un sólido blanco (151,9 g, aproximadamente un 30 % en dos etapas).

Etapas 6: 5-bromo-1,3-tiazol-2-amina.



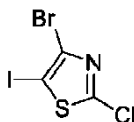
A una mezcla de bicarbonato de sodio (5,8 kg, 69,04 mol, 3,00 eq.) en agua (30 l) y diclorometano (20 l) se le añadió bromhidrato de 5-bromo-1,3-tiazol-2-amina (6 kg, 23,08 mol, 1,00 eq.) en lotes. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar 5-bromo-1,3-tiazol-2-amina como un sólido gris (2,9 kg, 70 %).

Etapas 7: 5-bromo-2-cloro-1,3-tiazol.



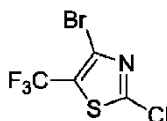
A una solución de 5-bromo-1,3-tiazol-2-amina (1 kg, 5,59 mol, 1,00 eq.) en CH_3CN (7 l) se le añadió $CuCl$ (0,83 kg, 8,4 mol, 1,5 eq.) seguido de la adición gota a gota de $t-BuONO$ (1,15 kg, 11,2 mol, 2,00 eq.) con agitación. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se desactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía eluida con éter dietílico/éter de petróleo (1/20) para dar 5-bromo-2-cloro-1,3-tiazol como un sólido amarillo (0,4 kg, 36 %).

Etapas 8: 4-bromo-2-cloro-5-yodo-1,3-tiazol.



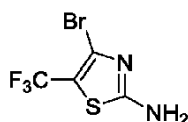
A una solución de 5-bromo-2-cloro-1,3-tiazol (500 g, 2,52 mol, 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (8 l) se le añadió gota a gota LDA (1517 ml, 2 mol/l, 3 mmol, 1,20 eq.) con agitación a -70 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a -70 °C durante 2 h. A esta mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de I₂ (967 g, 3,81 mol, 1,50 eq.) en tetrahidrofurano (3 l) con agitación a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se desactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50) para dar 4-bromo-2-cloro-5-yodo-1,3-tiazol (500 g, 61 %) como un sólido gris.

Etapas 9: 4-bromo-2-cloro-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol.



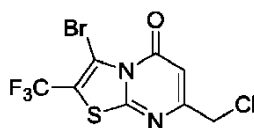
A una mezcla de 4-bromo-2-cloro-5-yodo-1,3-tiazol (500 g, 1,54 mol, 1,00 eq.) en N,N-dimetilformamida (5 l) se le añadió CuI (440 g, 2,31 mol, 1,50 eq.) y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (593 g, 3,09 mol, 2,00 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche en atmósfera de nitrógeno, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar a residuo que se purificó mediante cromatografía eluyendo con éter dietílico/éter de petróleo (1/20) para dar 4-bromo-2-cloro-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol como un aceite amarillo claro (300 g, en bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 10: 4-bromo-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-amina.



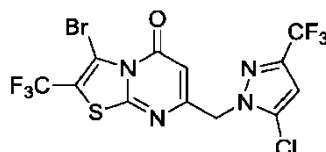
A una solución de 4-bromo-2-cloro-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol (300 g, 1,13 mol, 1,00 eq.) en 1,4-dioxano (2 l) se le añadió NH₃/H₂O (28 %, 2 l). La solución resultante se agitó a 50 °C durante la noche. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:8) para dar 4-bromo-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-amina como un sólido amarillo claro (160 g, 42 % en 2 etapas).

Etapas 11: 3-bromo-7-(clorometil)-2-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



A una mezcla de 4-bromo-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-amina (320 g, 1,30 mol, 1,00 eq.) en PPA (3200 g) se le añadió 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (1068 g, 6,49 mol, 5,00 eq.). La mezcla resultante se agitó a 130 °C durante 2 h, se desactivó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para dar 3-bromo-7-(clorometil)-2-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido amarillo claro (306 g, 68 %). CLEM (ESI): M+H⁺ = 348,9.

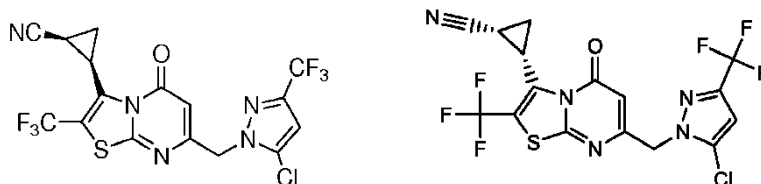
Etapas 12: 3-bromo-7-((5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-(trifluorometil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



A una mezcla de 3-bromo-7-(clorometil)-2-(trifluorometil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (1 g, 2,88 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió carbonato de sodio (610 mg, 5,75 mmol) y 5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (590 mg, 3,45 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C. Después de 30 iteraciones en la

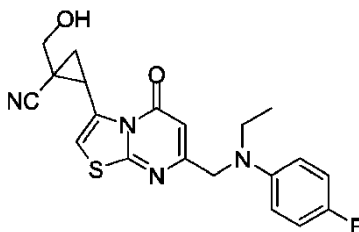
misma escala, la mezclas se combinaron, entonces, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20) para dar 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-(trifluorometil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (13,5 g, 40 %) como un sólido amarillo claro y 3-bromo-7-((3-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-(trifluorometil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (6,0 g, 15 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI): $M+H^+ = 480,9$.

Etapla 13: 2-(7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropano-1-carbonitrilo (enantiómeros cis).

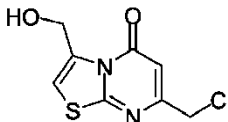


A una mezcla de 3-bromo-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (500 mg, 1,03 mmol) en 1,4-dioxano/agua (10 ml/1 ml) se le añadió dicloruro de [bis((difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (171 mg, 0,23 mmol), carbonato de sodio (500 mg, 4,68 mmol) y 2-(trifluorometil)-4-boranol)ciclopropano-1-carbonitrilo de potasio (500 mg, 2,87 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 85 °C. La reacción se repitió 20 veces en la misma escala y se combinó. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para dar el producto racémico (4,5 g, 46 %). Entonces, el producto racémico se separó con cromatografía de fluidos supercríticos (columna: Phenomenex Lux 5u celulosa-4, 250*50 mm; fase móvil: $CO_2:MeOH = 50:50$; caudal: 160 ml/min; detector: 220 nm) para dar dos enantiómeros. Enantiómero 1 (pico 1, 1,88 g, 20 %, sólido blanco): Tiempo de retención: 4,43 min; CLEM (ESI): $M+H^+ = 468,0$; 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,60 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,11-3,00 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,65-1,62 (m, 1H). Pico 2 (enantiómero 2, 1,89 g, 20 %, sólido blanco): Tiempo de retención: 5,59 min; CLEM (ESI): $M+H^+ = 468,0$; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,63 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,15-3,07 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,68-1,59 (m, 1H)s

Ejemplo 220: 2-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-1-(hidroximetil)ciclopropanocarbonitrilo.

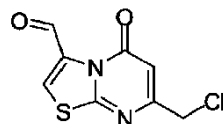


Etapla 1: 7-(clorometil)-3-(hidroximetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



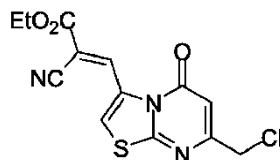
A 7-(clorometil)-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo (0,2 g, 0,77 mmol) en 4 ml de metanol a ta se le añadió borohidruro de sodio (0,11 g, 2,9 mmol) durante 1 min, dando como resultado una reacción exotérmica. Después de 5 min, se añadió $NaBH_4$ adicional (50 mg), dando como resultado la evolución gaseosa. Después de 1 h, la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 y HCl 1 N (ac.). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron sobre gel de sílice para su purificación usando CombiFlash® (columna de 12 g, EtOAc del 0 al 80 % en CH_2Cl_2 , 15 min) para dar 36 mg (20 %) de 7-(clorometil)-3-(hidroximetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido de color dorado.

Etapla 2: 7-(clorometil)-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbaldehído.



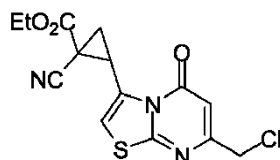
A 7-(clorometil)-3-(hidroximetil)thiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (36 mg, 0,16 mmol) en 5 ml CH₂Cl₂ se le añadió alúmina (0,34 g, 3,3 mmol), entonces, clorocromato de piridinio (0,17 g, 0,78 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, entonces, se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró sobre gel de sílice para su purificación usando CombiFlash® (columna de 4 g, EtOAc del 0 al 80 % en CH₂Cl₂, 15 min) para dar 28 mg (78 %) de 7-(clorometil)-5-oxo-thiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbaldehído como un sólido incoloro.

Etapas 3: (E)-3-[7-(clorometil)-5-oxo-thiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-2-ciano-prop-2-enoato.



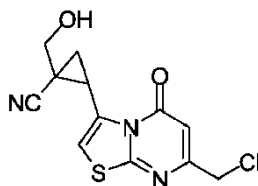
A una solución de 7-(clorometil)-5-oxo-thiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbaldehído (80 mg, 0,35 mmol) y cianoacetato de etilo (40 mg, 0,35 mmol) en 5 ml CH₂Cl₂ se le añadió 1 gota de piperidina, dando como resultado un color amarillo brillante. Después de 2 h, la mezcla se concentró sobre gel de sílice para su purificación usando CombiFlash® (columna de 4 g, EtOAc del 0 al 40 % en CH₂Cl₂, 15 min) para dar 66 mg (58 %) de (E)-3-[7-(clorometil)-5-oxo-thiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-2-ciano-prop-2-enoato de etilo como un sólido amarillo.

Etapas 4: 2-[7-(clorometil)-5-oxo-thiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-1-ciano-ciclopropanocarboxilato de etilo.



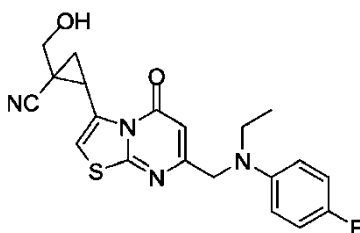
A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (69 mg, 0,31 mmol) en 1 ml de DMSO a ta se le añadió hidruro de sodio (dispersión en parafina líquida al 60 %, 12 mg, 0,31 mmol). La mezcla se agitó 5 min, momento en el cual se añadió rápidamente gota a gota (E)-3-[7-(clorometil)-5-oxo-thiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-2-ciano-prop-2-enoato de etilo (66 mg, 0,20 mmol) en 1 ml de DMSO, dando como resultado un color naranja oscuro. La mezcla se agitó 1 h, entonces, se repartió entre EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron sobre sílice para su purificación usando CombiFlash® (columna de 12 g, EtOAc del 0 al 80 % en CH₂Cl₂, 15 min) para dar 14 mg (20 %) de 2-[7-(clorometil)-5-oxo-thiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-1-ciano-ciclopropanocarboxilato de etilo como un único diastereómero.

Etapas 5: 2-[7-(clorometil)-5-oxo-thiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-1-(hidroximetil)ciclopropanocarbonitrilo.



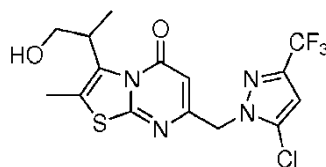
A una solución de 2-[7-(clorometil)-5-oxo-thiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-1-ciano-ciclopropanocarboxilato de etilo (14 mg, 0,04 mmol) en 2 ml MeOH a 0 °C se le añadió borohidruro de sodio (22 mg, 0,58 mmol) en una porción. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró, entonces, se repartió entre CH₂Cl₂ y HCl 1 N (ac.). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El procedimiento anterior se repitió (3 ml de MeOH y 40 mg de NaBH₄ añadidos a temperatura ambiente) para efectuar la conversión completa. El tratamiento como anteriormente y la concentración sobre gel de sílice para la purificación usando CombiFlash® (columna de 4 g, EtOAc del 0 al 100 % en CH₂Cl₂, 15 min) dio 11 mg (90 %) de 2-[7-(clorometil)-5-oxo-thiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-1-(hidroximetil)ciclopropanocarbonitrilo como un sólido incoloro.

Etapas 6: 2-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-5-oxo-thiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-1-(hidroximetil)ciclopropanocarbonitrilo.

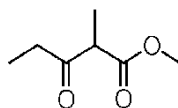


Una mezcla de N-etil-4-fluoro-anilina (8 mg, 0,06 mmol) y 2-[7-(clorometil)-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-1-(hidroximetil)ciclopropanocarbonitrilo (11 mg, 0,04 mmol) en 2 ml acetonitrilo se agitó durante 3 d. La mezcla se concentró sobre sílice para su purificación usando CombiFlash® (columna de 4 g, EtOAc del 0 al 100 % en CH₂Cl₂, 15 min) para dar 7 mg (47 %) de 2-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-1-(hidroximetil)ciclopropanocarbonitrilo como un sólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,93 (m, 2H), 6,7 (s, 1H), 6,61 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,32 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,25 (ddd, J = 8,5, 7,1, 1,5 Hz, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,55 (dd, J = 8,3, 6,3 Hz, 1H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM m/z 399,13 (M+H).

Ejemplo 222: 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(2-hidroxi-1-metil-etil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

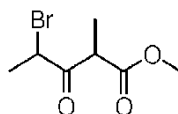


Etapla 1: 2-metil-3-oxopentanoato de metilo.



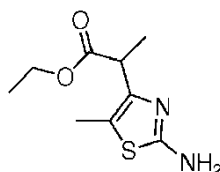
A una solución de 3-oxopentanoato de metilo (10 g, 76,8 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió carbonato de potasio (21 g, 152 mmol) y yodometano (12 g, 84,5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5 h a 70 °C y, entonces, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío para dar 2-metil-3-oxopentanoato de metilo como un aceite amarillo (12 g, en bruto).

Etapla 2: 4-bromo-2-metil-3-oxopentanoato de metilo.



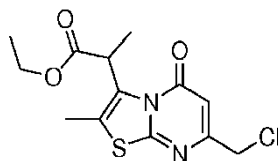
A una solución de 2-metil-3-oxopentanoato de metilo (9,00 g, 62,4 mmol) en cloroformo (25 ml, 310 mmol) se le añadió Br₂ (12 g, 75,1 mmol). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C y, entonces, se concentró al vacío para dar 4-bromo-2-metil-3-oxopentanoato de metilo (13 g, 93 %) como un aceite amarillo.

Etapla 3: 2-(2-amino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)propanoato de etilo.



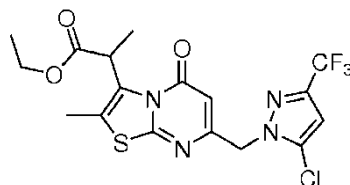
A una solución de 4-bromo-2-metil-3-oxopentanoato de metilo (10 g, 44,8 mmol) en etanol (100 ml, 1,72mol) se le añadió tiourea (4,8 g, 63,1 mmol). La solución resultante se agitó durante 12 h a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) para dar 2-(2-amino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)propanoato de etilo (8 g, 83 %) como un aceite amarillo. CLEM (ESI): M+H⁺ = 215,1.

Etapla 4: 2-[7-(clorometil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]propanoato de etilo.



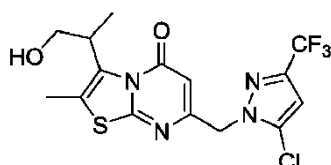
A una solución de 2-(2-amino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)propanoato de etilo (10 g, 46,7 mmol) en poli(ácido fosfórico) (54 g, 469 mmol) se le añadió 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (6,6 g, 40,1 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a 110 °C y, entonces, se enfrió a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó a 7 con carbonato de sodio (5 %). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) para dar 2-[7-(clorometil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]propanoato de etilo como un sólido marrón (13 g, 88 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 315,0$.

Etapla 5: 2-(7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-5H[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]propanoato de etilo.



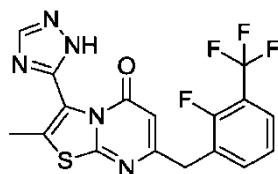
A una solución de 2-[7-(clorometil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]propanoato de etilo (2 g, 6,35 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadió 5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (1,1 g, 6,45 mmol), yoduro de potasio (1,06 g, 6,39 mmol) y carbonato de potasio (2,2 g, 15,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 90 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4) para dar 2-(7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]propanoato de etilo (2,9 g, en bruto) como un sólido marrón. CLEM (ESI): $M+H^+ = 449,0$.

Etapla 6: 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-3-(1-hidroxipropan-2-il)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

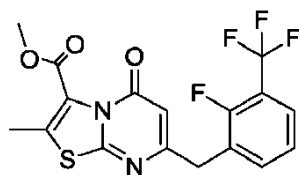


A una solución de 2-(7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]propanoato de metilo (60 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (6 ml) se le añadió DIBAL-H (40 mg, 0,28 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C y, entonces, la reacción se desactivó mediante agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con diclorometano/acetato de etilo (2/1) para dar 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-3-(1-hidroxipropan-2-il)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (28,7 mg, 51 %) como un aceite amarillo claro. CLEM (ESI): $M+H^+ = 407,1$; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,60 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,94-3,90 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,38-1,37 (m, 3H).

Ejemplo 240: 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

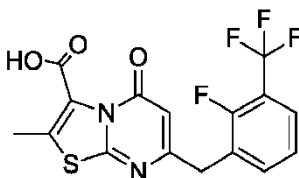


Etapla 1. 7-[[2-fuoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo.



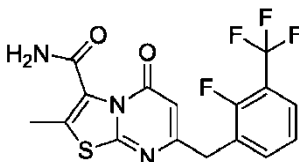
Se le añadió Pd[dppf]Cl₂ (108 mg, 0,15 mmol) a una solución de 7-(clorometil)-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo (400 mg, 1,47 mmol), ácido [2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]borónico (457 mg, 2,20 mmol) y K₂CO₃ (405 mg, 2,93 mmol) en 1,4-dioxano/agua (9 ml, 10:1) en N₂. La mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. El producto en bruto se absorbió sobre tierra de diatomeas y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 0-60 %/heptano) para dar 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo como un sólido naranja (409 mg, 70 %). CLEM (ESI): M+H⁺ = 401,0; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,70 (c, J = 8,1 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Etapa 2. ácido 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxílico.



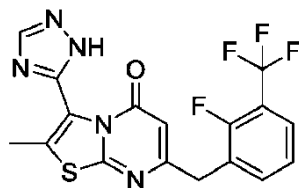
Se disolvió 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo (365 mg, 0,91 mmol) en THF (9 ml) y se añadió LiOH 2 M (4,5 ml, 9,12 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 h. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con DCM (4 x 20 ml). Las capas orgánicas se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron para dar ácido 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxílico como un sólido beis en bruto (186 mg, 53 %). CLEM (ESI): M+H⁺ = 387,1.

Etapa 3. 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.



Se le añadió cloruro de oxalilo (42 µl, 0,47 mmol) a una solución de ácido 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxílico (90 mg, 0,23 mmol) y DMF (2 µl, 0,02 mmol) en DCM (1,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y, entonces, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El disolvente se intercambió por THF (0,6 ml) y se añadió una solución de amoniaco en 1,4-dioxano (0,5 mol/l, 4 ml, 1,86 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se repartió en agua/DCM y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron para obtener 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida como un sólido amarillo pálido en bruto (73 mg, 81 %). CLEM (ESI): M+H⁺ = 386,2.

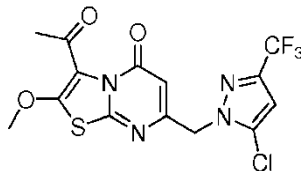
Etapa 4. 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



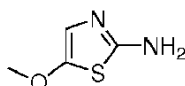
Se agitó 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (73 mg, 0,19 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetilacetal (1,9 ml, 14,2 mmol) a 100 °C durante 4 h. La mezcla se concentró, se trató con ácido acético (1,9 ml, 32,7 mmol) e hidracina (120 µl, 3,78 mmol) y se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa y liofilización para proporcionar 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido beis (19 mg, 25 %). CLEM (ESI): M+H⁺ = 410,1; RMN de ¹H (~2:1 proporción de tautómeros de triazol, * indica picos de

tautómeros secundarios, 400 MHz, DMSO- d_6) δ 14,19 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,79 - 7,65 (m, 2H), 7,39 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,13* (s, 0,3H), 6,04 (s, 0,7H), 4,02 (s, 2H), 2,33* (s, 1H), 2,18 (s, 2H).

Ejemplo 244: 3-acetil-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metoxi-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

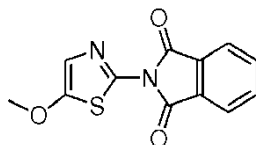


Etapa 1: 5-metoxitiazol-2-amina.



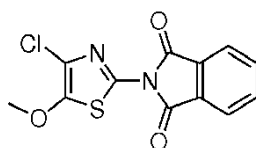
A una solución de bromhidrato de 5-bromo-1,3-tiazol-2-amina (26 g, 100 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió gota a gota metóxido de sodio (12 g, 222 mmol) en 40 ml metanol a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y la reacción se diluyó con acetato de etilo. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar 5-metoxi-1,3-tiazol-2-amina (6,5 g, en bruto) como un sólido dorado. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 131,0.

Etapa 2: 2-(5-metoxitiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona.



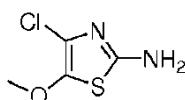
A una solución de 5-metoxi-1,3-tiazol-2-amina (6,50 g, en bruto) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió 1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de etilo (10,9 g, 49,9 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 50 °C y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con diclorometano/éter de petróleo (3/1) para dar 2-(5-metoxi-1,3-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (5 g, 38 %) como un líquido marrón claro. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 261,0.

Etapa 3: 2-(4-cloro-5-metoxitiazol-2-il) isoindolin-1,3-diona.



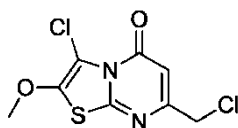
Una solución de 2-(5-metoxi-1,3-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (4,00 g, 15,4 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se trató con N-clorosuccinimida (2,16 g, 16,2 mmol) y, entonces, se agitó durante 2 h a 90 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 2-(4-cloro-5-metoxi-1,3-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (4,6 g, en bruto) como un sólido naranja. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 295,0.

Etapa 4: 4-cloro-5-metoxitiazol-2-amina.



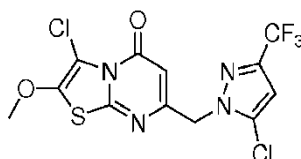
A una solución de 2-(4-cloro-5-metoxi-1,3-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (4,6 g, 15,6 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (15 ml, 308 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar 4-cloro-5-metoxi-1,3-tiazol-2-amina (2 g, 78 %) como un líquido marrón claro. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 165,0.

Etapa 5: 3-cloro-7-(clorometil)-2-metoxi-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



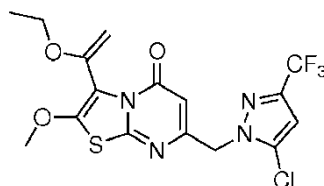
A una solución de 4-cloro-5-metoxi-1,3-tiazol-2-amina (2,00 g, 12,1 mmol) en PPA (30 g, 260 mmol) se le añadió 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (6,00 g, 36,4 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 60 °C y, entonces, se desactivó con agua/ice. La solución resultante se extrajo con diclorometano y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) para dar 3-cloro-7-((5-cloro-3-(trifluorometil)-2-metoxi-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (1,5 g, 47 %) como un líquido marrón claro. CLEM (ESI): $M+H^+ = 265,0$.

Etapas 6: 3-cloro-7-((5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)methyl)-2-metoxi-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



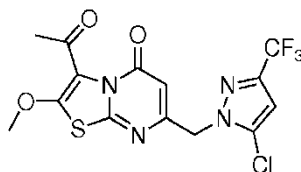
A una solución de 3-cloro-7-((5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)methyl)-2-metoxi-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (100 mg, 0,38 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió 5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (78 mg, 0,46 mmol) y carbonato de potasio (104 mg, 0,75 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 80 °C y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante CCF preparativa con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para dar 3-cloro-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]methyl)-2-metoxi-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (24,4 mg, 16 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI): $M+H^+ = 399,9$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,58 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,02 (s, 3H).

Etapas 7: 7-((5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)methyl)-3-(1-etoxivinil)-2-metoxi-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



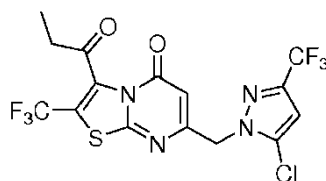
A una solución de 3-cloro-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]methyl)-2-metoxi-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (300 mg, 0,752 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se le añadió tributil(1-etoxietenil)estannano (543 mg, 1,504 mmol), DIEA (194 mg, 1,50 mmol) y dicloruro de bis((difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (106 mg, 0,151 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 80 °C y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante CCF preparativa con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para dar 7-((5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)methyl)-3-(1-etoxivinil)-2-metoxi-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (180 mg, 55 %) como un aceite amarillo claro. CLEM (ESI): $M+H^+ = 435,0$.

Etapas 8: 3-acetil-7-((5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)methyl)-2-metoxi-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

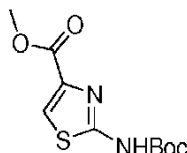


A una solución de 7-((5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)methyl)-3-(1-etoxivinil)-2-metoxi-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (180 mg, 0,414 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,5 ml, saturado). La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante CCF preparativa con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar 3-acetil-7-((5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)methyl)-2-metoxi-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (64,7 mg, 38 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI): $M+H^+ = 407,0$; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,58 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Ejemplo 250: 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]methyl]-3-propanoil-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

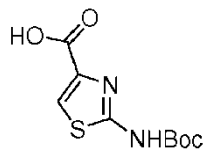


Etapa 1: 2-[[*tert*-(butoxi)carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato*tert*-(butoxi)carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo.



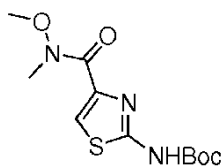
A una solución de 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato (20 g, 126 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1,54 g, 12,6 mmol) en diclorometano/tetrahidrofurano (200 ml/200 ml) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (33 g, 151 mmol). La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para dar 2-[[*tert*-(butoxi)carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (28 g, 86 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI): $M+H^+ = 259,0$.

Etapa 2: ácido 2-[[*tert*-(butoxi)carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico.



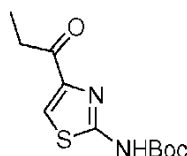
A una solución de 2-[[*tert*-(butoxi)carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (28 g, 108 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (10,4 g, 433 mmol) en agua (150 ml). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó a 4 con ácido clorhídrico (2 mol/l). Los sólidos se recogieron mediante filtración para dar ácido 2-[[*tert*-(butoxi)carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico (20 g, 76 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI): $M+H^+ = 245,0$.

Etapa 3: N-[4-[metoxi(metil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il]carbamato de *tert*-butilo.



A una mezcla de ácido 2-[[*tert*-(butoxi)carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico (20,0 g, 81,9 mmol) en diclorometano (400 ml) se le añadió clorhidrato de metoxi(metil)amina (16,0 g, 164 mmol), HATU (37,4 g, 98,3 mmol) y trietilamina (16,6 g, 164 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Entonces, la reacción se desactivó mediante agua, entonces, se extrajo con acetato de etilo y se concentró al vacío para dar N-[4-[metoxi(metil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il]carbamato *tert*-butilo (20 g, 85 %) como un sólido rojo claro. CLEM (ESI): $M+H^+ = 288,0$.

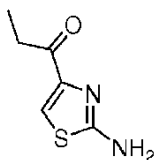
Etapa 4: N-(4-propanoil-1,3-tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo.



A una solución de N-[4-[metoxi(metil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il]carbamato de *tert*-butilo (5,00 g, 17,4 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml, 1,23 mol) se le añadió bromo(etil)magnesio (4,59 ml, 34,8 mmol) a -70°C . La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado (30 ml),

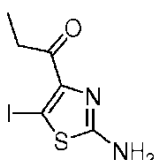
se extrajo con acetato de etilo y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) para dar *N*-(4-propanoil-1,3-tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo (1,3 g, 29 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI): $M+H^+ = 257,0$.

5 **Etapa 5: 1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)propan-1-ona.**



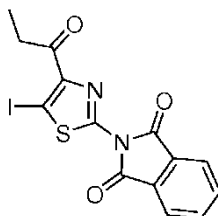
10 A una solución de *N*-(4-propanoil-1,3-tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo (1,3 g, 5,07 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (24 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y, entonces, se lavó con bicarbonato de sodio (1 mol/l). Las capas orgánicas se concentraron al vacío para dar 1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)propan-1-ona (750 mg, 90 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI): $M+H^+ = 157,0$.

15 **Etapa 6: 1-(2-amino-5-yodo-1,3-tiazol-4-il)propan-1-ona.**



20 A una solución de 1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)propan-1-ona (850 mg, 5,44 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió *N*-yodo-succinimida (1,35 g, 5,99 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) para dar 1-(2-amino-5-yodo-1,3-tiazol-4-il)propan-1-ona (1 g, 65 %) como un sólido marrón. CLEM (ESI): $M+H^+ = 283,0$.

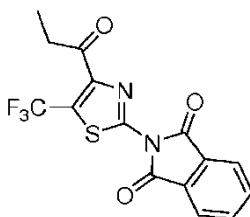
25 **Etapa 7: 2-(5-yodo-4-propanoil-1,3-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona.**



30 A una solución de 1-(2-amino-5-yodo-1,3-tiazol-4-il)propan-1-ona (500 mg, 1,77 mmol) y trietilamina (89,7 mg, 0,89 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió 1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de etilo (777 mg, 3,54 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 40 °C y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para dar 2-(5-yodo-4-propanoil-1,3-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (450 mg, 62 %) como un sólido rojo claro. CLEM (ESI): $M+H^+ = 413,0$.

35

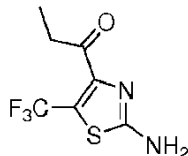
Etapa 8: 2-(5-yodo-4-propanoil-1,3-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona.



40 A una solución de 2-(5-yodo-4-propanoil-1,3-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (450 mg, 1,09 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se le añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de etilo (450 mg, 2,18 mmol) y yoduro de cobre (I) (416 mg, 2,18 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y los sólidos se separaron por filtración. La solución resultante

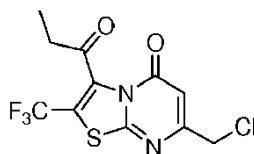
se concentró al vacío para dar 2-[4-propanoil-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (230 mg, 59 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 355,0.

Etapas 9: 1-[2-amino-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]propan-1-ona.



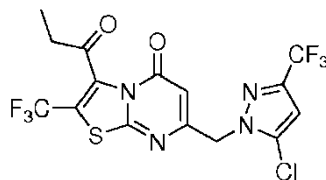
A una solución de 2-[4-propanoil-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (230 mg, 0,65 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió hidracina monohidratada (0,31 ml, 6,38 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después de su concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar 1-[2-amino-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]propan-1-ona (60 mg, 41 %) como un aceite amarillo claro. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 225,0.

Etapas 10: 7-(clorometil)-3-propanoil-2-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



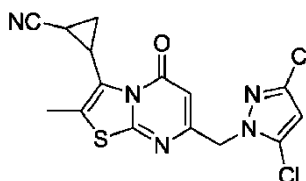
A una mezcla de 1-[2-amino-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]propan-1-ona (60 mg, 0,27 mmol) en poli(ácido fosfórico) (1 g, 8,69 mmol) se le añadió 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (220 mg, 1,34 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 130 °C. Entonces, la reacción se desactivó mediante agua (25 ml), se extrajo con acetato de etilo y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para dar 7-(clorometil)-3-propanoil-2-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (15 mg, 17 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 325,0.

Etapas 11: 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-3-propanoil-2-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

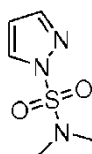


A una mezcla de 7-(clorometil)-3-propanoil-2-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (15 mg, 0,05 mmol) en acetonitrilo (3 ml, 57,1 mmol) se le añadió carbonato de potasio (13 mg, 0,09 mmol) y 5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (10 mg, 0,06 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) para dar 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-3-propanoil-2-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (4,5 mg, 21 %) como un líquido marrón claro. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 459,0; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,60 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,97-2,83 (m, 2H), 1,29-1,25 (m, 3H).

Ejemplo 251: 2-[7-[(3,5-dicloropirazol-1-il)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo.

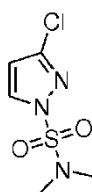


Etapas 1: N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida.



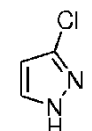
Una solución de 1H-pirazol (30 g, 440 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) se trató con hidruro de sodio (26 g, 648 mmol, 60 %) a 0 °C y, entonces, se agitó durante 1 h a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo (95 g, 661 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h adicionales a temperatura ambiente y, entonces, se desactivó mediante agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/6) para dar N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida (58 g, 75 %) como un aceite incoloro. CLEM (ESI): $M+H^+ = 175,0$.

Etapa 2: 5-cloro-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida.



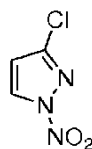
A una solución de N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida (37,2 g, 212 mmol) en tetrahidrofurano (600 ml) se le añadió gota a gota n-BuLi (127 ml, 2,5 mmol/l) a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a -78 °C. Se le añadió gota a gota hexafluoroetano (75,4 g, 318 mmol) en tetrahidrofurano (400 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó que se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Entonces, la reacción se desactivó mediante agua, entonces, se extrajo con diclorometano y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/6) para dar 5-cloro-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida como un aceite rojo (39,5 g, 89 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 209,0$.

Etapa 3: 5-cloro-1H-pirazol.



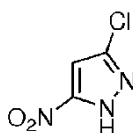
A una solución de 5-cloro-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida (30 g, 143 mmol) en diclorometano (500 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (45,7 g, 401 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se desactivó mediante agua. El pH de la solución se ajustó a 8 con bicarbonato de sodio saturado. La solución resultante se extrajo con diclorometano y se concentró al vacío para dar 5-cloro-1H-pirazol como un sólido rojizo (14 g, 95 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 103,0$.

Etapa 4: 5-cloro-1-nitro-1H-pirazol



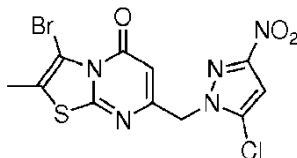
A una solución de 5-cloro-1H-pirazol (14 g, 136 mmol) en ácido acético/anhídrido acético (36 ml/92 ml) se le añadió ácido nítrico fumante (36 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y, entonces, se diluyó con agua (500 ml). Los sólidos se recogieron mediante filtración para dar 5-cloro-1-nitro-1H-pirazol como un sólido amarillo (7 g, 35 %).

Etapa 5: 5-cloro-3-nitro-1H-pirazol.



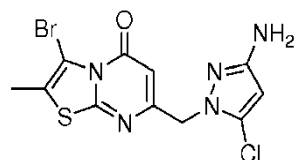
Una solución de 5-cloro-1-nitro-1H-pirazol (3 g, 20,3 mmol) en anisol (53,6 ml) se agitó durante la noche a 130 °C. La solución resultante se diluyó con H₂O:éter de petróleo (1:1), entonces, se extrajo con hidróxido de sodio (10 %) y las capas acuosas se combinaron. El pH de la solución se ajustó a 2 con ácido clorhídrico (3 mol/l). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y se concentró al vacío para dar 5-cloro-3-nitro-1H-pirazol como un sólido amarillo (2,7 g, 90 %).

Etapla 6: 3-bromo-7-[(5-cloro-3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



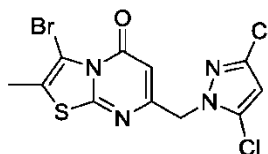
A una solución de 3-bromo-7-(clorometil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (400 mg, 1,36 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió 5-cloro-3-nitro-1H-pirazol (211 mg, 1,43 mmol), KI (113 mg, 0,68 mmol) y carbonato de potasio (565 mg, 4,09 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 80 °C, se enfrió, se extrajo con diclorometano y, entonces, se concentró al vacío para dar 3-bromo-7-[(5-cloro-3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido gris (20 mg, 4 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 405,0.

Etapla 7: 7-[(3-amino-5-cloro-1H-pirazol-1-il)metil]-3-bromo-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



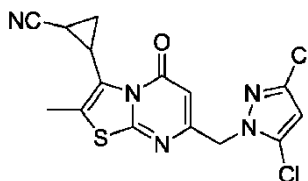
A una solución de 3-bromo-7-[(5-cloro-3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil]-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (30 mg, 0,066 mmol) en etanol/agua (5 ml/1 ml) se le añadió hierro en polvo (29 mg, 0,52 mmol) y cloruro de amonio (35 mg, 0,660 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 80 °C, se enfrió y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar 7-[(3-amino-5-cloro-1H-pirazol-1-il)metil]-3-bromo-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido gris (10 mg, 4 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 375,0.

Etapla 8: 3-bromo-7-[(3,5-dicloro-1H-pirazol-1-il)metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



A una solución de 7-[(5-amino-3-cloro-1H-pirazol-1-il)metil]-3-bromo-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (1 g, 2,67 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió nitrito de *terc*-butilo (495 mg, 4,80 mmol) y cloruro de cobre (I) (715 mg, 5,32 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 25 °C y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar 3-bromo-7-[(3,5-dicloro-1H-pirazol-1-il)metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (200 mg, 19 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 395,0.

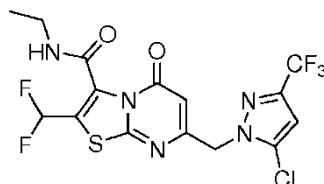
Etapla 9: 2-[7-[(3,5-dicloro-1H-pirazol-1-il)metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropano-1-carbonitrilo.



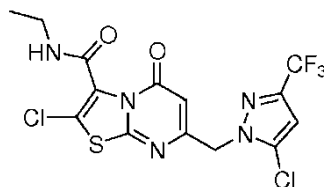
A una solución de 3-bromo-7-[(3,5-dicloro-1H-pirazol-1-il)metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (150 mg, 0,38 mmol) en acetonitrilo/agua (4 ml/0,4 ml) se le añadió 2-(trifluoro-lambda4-boranil)ciclopropano-1-carbonitrilo de potasio (263 mg, 1,52 mmol), carbonato de sodio (80 mg, 0,75 mmol) y dicloruro de [bis((difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (27 mg, 0,037 mmol). La solución resultante se agitó durante 14 h a 90 °C y,

entonces, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar el producto racémico (45 mg, 31 %). El producto racémico se separó mediante HPLC quiral con las siguientes condiciones (columna: Chiralpak ic 0,46*25 cm, 5 µm; fase móvil: HPLC con MeOH al 100 %; caudal: 1 ml/min; detector: 254 nm) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (13,3 mg, 9 %). Tiempo de retención: 9,18 min; CLEM (ESI): $M+H^+$ = 381,0; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,25 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,84-1,79 (m, 1H), 1,69-1,66 (m, 1H), 1,45-1,35 (m 1H).

Ejemplo 258: 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-(difluorometil)-N-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.

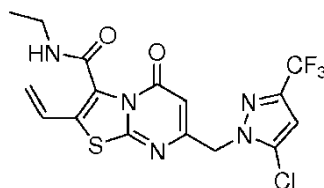


Etapas 1: 2-cloro-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-N-etil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.



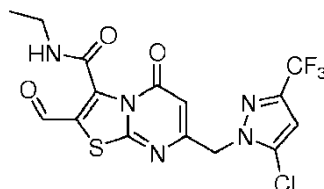
A una solución de 2-cloro-7-(clorometil)-N-etil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (2 g, 6,53 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió 5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (872 mg, 5,11 mmol), yoduro de potasio (542 mg, 3,26 mmol) y carbonato de potasio (1,8 g, 13 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 80 °C y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar 2-cloro-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-N-etil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (1,1 g, 38 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 441,0.

Etapas 2: 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-etenil-N-etil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.



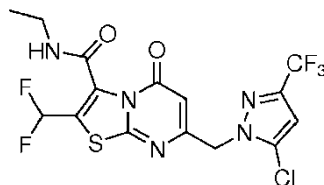
A una solución de 2-cloro-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-N-etil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (500 mg, 1,14 mmol) en 1,4-dioxano/agua (15 ml/1 ml) se le añadió 2-etenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (349 mg, 2,27 mmol), carbonato de sodio, (238 mg, 2,25 mmol) y dicloruro de [bis((difenilfosfino)ferroceno)paladio (II)] (83 mg, 0,11 mmol). La solución resultante se agitó durante 14 h a 90 °C y, entonces, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-etenil-N-etil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida como un sólido amarillo (200 mg, 41 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 432,0.

Etapas 3: 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-formil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.



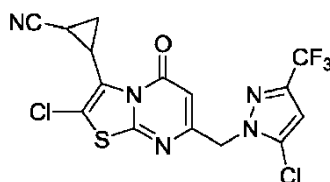
A una solución de 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-etenil-N-etil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (175 mg, 0,41 mmol) en 1,4-dioxano/agua (5 ml/3 ml) se le añadió tetraóxido de osmio (1,03 mg, 0,004 mmol), N-óxido de N-metilmorfolina (94,83 mg, 0,811 mmol) y peryodato de sodio (173 mg, 0,81 mmol). La solución resultante se agitó durante 14 h a 25 °C y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para dar 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-formil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (50 mg, 28 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 456,0.

Etapla 4: 7-((5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-(difluorometil)-N-etil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida.

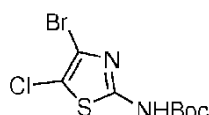


A una solución de 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-formil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida (100 mg, 0,23 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino]azufre (510 mg, 2,31 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 14 h a 25 °C y, entonces, se desactivó mediante agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y se concentró al vacío para dar 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-(difluorometil)-N-etil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida como un sólido blanco (21,2 mg, 20 %). CLEM (ESI): $M+H^+$ = 456,0; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,10-6,83 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,54-3,47 (m, 2H), 1,28-1,25 (m, 3H).

Ejemplos 266 y 267: 2-[2-cloro-7-[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo (enantiómeros cis).

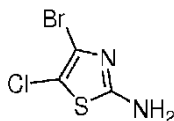


Etapla 1: N-(4-bromo-5-cloro-1,3-tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo.



A una solución de N-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo (5 g, 17,9 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió gota a gota LDA (29,4 ml, 2 mol/l) a -78 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a -78 °C. Entonces, a la mezcla se le añadió una solución de hexacloroetano (14 g, 59,1 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a -78 °C. La reacción se agitó durante 15 h adicionales a temperatura ambiente. La reacción se desactivó mediante agua, entonces, se extrajo con diclorometano y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/9) para dar N-(4-bromo-5-cloro-1,3-tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo (4,07 g, 72 %) como un aceite marrón. CLEM (ESI): $M+H^+$ = 313,0.

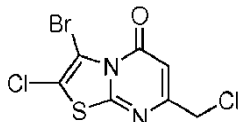
Etapla 2: 4-bromo-5-cloro-1,3-tiazol-2-amina.



A una solución de N-(4-bromo-5-cloro-1,3-tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo (4,07 g, 13,0 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (29,7 g, 260 mmol) y la reacción se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó a 7 con bicarbonato de sodio saturado, entonces, se extrajo con diclorometano y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice

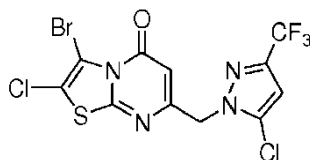
eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para dar 4-bromo-5-cloro-1,3-tiazol-2-amina (1,02 g, 37 %) como un sólido marrón. CLEM (ESI): $M+H^+ = 213,0$.

Etapas 3: 3-bromo-2-cloro-7-(clorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



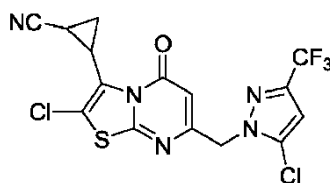
A una solución de 4-bromo-5-cloro-1,3-tiazol-2-amina (700 mg, 3,28 mmol) en poli(ácido fosfórico) (2,81 g, 24,4 mmol) se le añadió 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (1,08 g, 6,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 110 °C y se enfrió a temperatura ambiente. Entonces, la reacción se desactivó mediante agua y el pH de la solución se ajustó a 7 con hidróxido de sodio (1 mol/l). La solución resultante se extrajo con diclorometano y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) para dar 3-bromo-2-cloro-7-(clorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (900 mg, 87 %) como un sólido marrón. CLEM (ESI): $M+H^+ = 313,0$.

Etapas 4: 3-bromo-2-cloro-7-((5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.



A una solución de 3-bromo-2-cloro-7-(clorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (500 mg, 1,59 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió 5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (327 mg, 1,92 mmol), yoduro de potasio (133 mg, 0,80 mmol) y carbonato de potasio (442 mg, 3,20 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 80 °C y se enfrió. El sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/9) para dar 3-bromo-2-cloro-7-(clorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido marrón (300 mg, 60 %). CLEM (ESI): $M+H^+ = 448,0$.

Etapas 5: 2-(2-cloro-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropano-1-carbonitrilo (enantiómero 1).



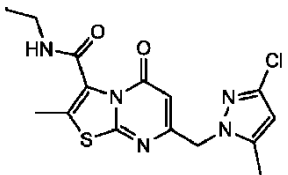
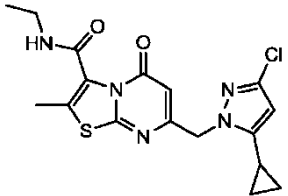
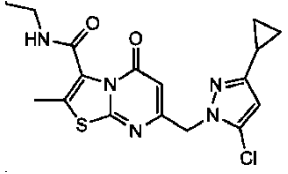
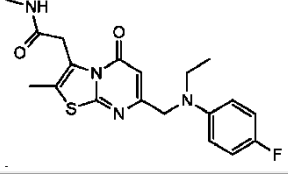
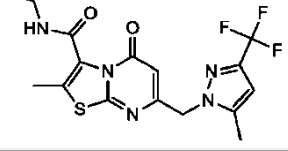
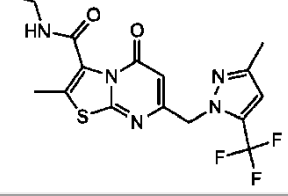
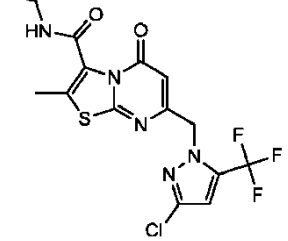
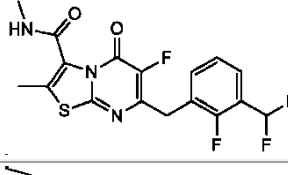
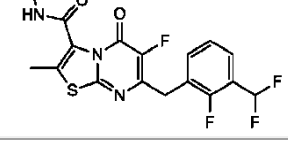
A una solución de 3-bromo-2-cloro-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (100 mg, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano/agua (3 ml/0,3 ml) se le añadió 2-(ciano)ciclopropiltrifluoroborato de potasio (77,2 mg, 0,45 mmol), dicloruro de [bis((difenilfosfino)ferroceno)paladio (II)] (16,3 mg, 0,022 mmol) y fosfato de potasio (94,8 mg, 0,45 mmol). La solución resultante se agitó durante 14 h a 85 °C y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel en sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar el producto racémico (40 mg, 41%). Entonces, el producto racémico se separó con HPLC quiral con las siguientes condiciones (columna: Phenomenex Lux 5u celulosa-4, con relleno AXIA, 250*21,2 mm, 5 µm; fase móvil: MeOH al 100 %; caudal: 20 ml/min; detector: 254 nm/220 nm) para dar dos enantiómeros. Enantiómero 1 (pico 1, sólido blanco, 7,5 mg, 8 %): Tiempo de retención: 1,54 min; CLEM (ESI): $M+H^+ = 434,0$; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,59 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,98-2,93 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,66-1,61 (m, 1H). Enantiómero 2 (pico 2, sólido blanco, 6,1 mg, 6 %): Tiempo de retención: 2,06 min; CLEM (ESI): $M+H^+ = 434,0$; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,59 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,99-2,89 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,66-1,61 (m, 1H).

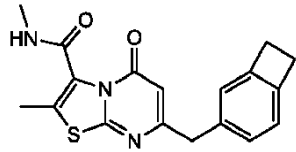
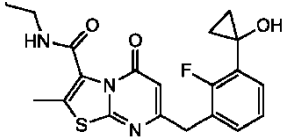
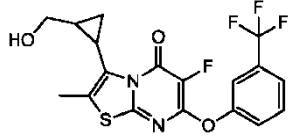
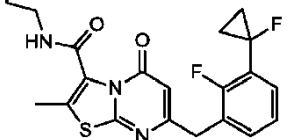
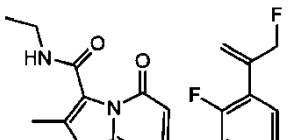
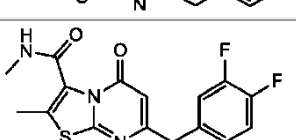
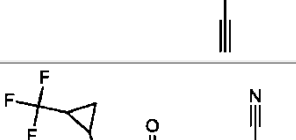
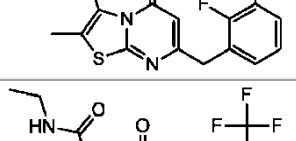
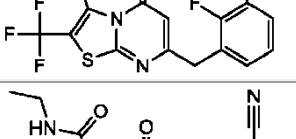
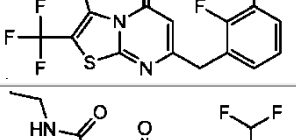
Los siguientes ejemplos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en la columna de procedimiento o ejemplo de referencia (procedimiento o ej. de ref.) apropiada. Se obtuvieron datos analíticos satisfactorios para cada compuesto.

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
-----	-------------------------	----------------------	-----------------------------

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
1		7-[(3-ciclopropil-2-fluoro-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 21
2		N-etil-2-metil-5-oxo-7-[(2,3,6-trifluorofenil)metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 21
3		2-fluoro-3-[(2-metil-3-oxazol-2-il-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil]benzonitrilo	Procedimiento 24
4		7-[(5-ciano-3-ciclopropil-2-fluoro-fenil)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 21
5		N-etil-7-[(2-fluoro-3-metoxi-fenil)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 21
6		7-[(3-ciclopropil-2-fluoro-fenil)metil]-6-fluoro-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 21
7		2-[7-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida	Procedimiento 2
8		7-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)metil]-N-etil-6-fluoro-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 21
9		7-[(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 21
10		2-fluoro-3-[(2-metil-3-(2-metilciclopropil)-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil]benzonitrilo	Procedimiento 20

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
11		2-[7-[(3-ciclopropil-2-fluoro-fenil)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida	Procedimiento 2
13		N-etil-6-fluoro-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 21
14		7-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 21
15		7-[(3-ciano-2-fluoro-fenil)metil]-6-fluoro-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 21
16		7-[(2-cloro-4,5-difluoro-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 21
17		7-[[4,5-difluoro-2-(2-fluoroetil)fenil]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 21
18		2-[7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida	Procedimiento 2
19		2-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida	Procedimiento 2
20		7-[(5-cloro-3-metil-pirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
21		7-[(3-cloro-5-metil-pirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-	Ej. 28

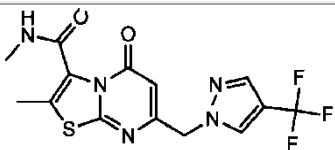
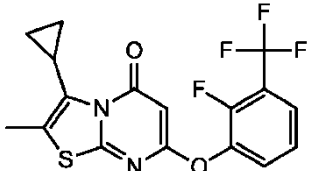
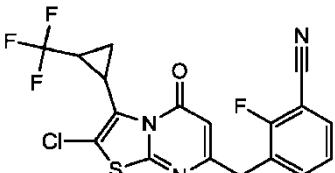
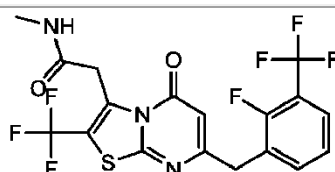
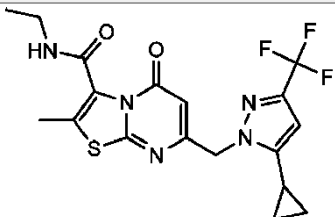
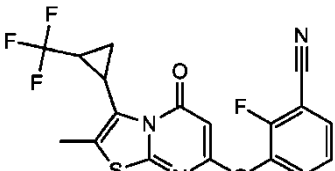
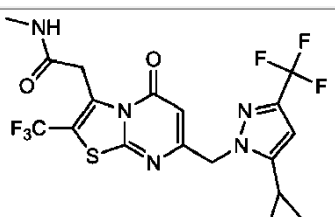
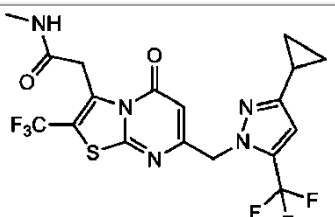
Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
		thiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	
22		7-[(3-cloro-5-ciclopropil-pirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
23		7-[(5-cloro-3-ciclopropil-pirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
25		2-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida	Procedimiento 2
26		N-etil-2-metil-7-[[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
27		N-etil-2-metil-7-[[3-metil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
29		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
30		7-[[3-(difluorometil)-2-fluoro-fenil]metil]-6-fluoro-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 21
31		7-[[3-(difluorometil)-2-fluoro-fenil]metil]-N-etil-6-fluoro-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 21

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
32		7-(4-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienilmetil)-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 21
33		N-etil-7-[[2-fluoro-3-(1-hidroxiciclopropil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 21
34		6-fluoro-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 12
35		N-etil-7-[[2-fluoro-3-(1-fluorociclopropil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 21
36		N-etil-7-[[2-fluoro-3-[1-(fluorometil)vinil]fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 21
37		7-[(2-etinil-4,5-difluoro-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 21
38		2-fluoro-3-[[2-metil-5-oxo-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]benzonitrilo	Procedimiento 20
40		N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
41		7-[(3-ciano-2-fluoro-fenil)metil]-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
42		7-[[3-(difluorometil)-2-fluoro-fenil]metil]-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
43		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
44		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
45		N-etil-7-[[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
46		N-etil-7-[[3-metil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
48		N-etil-7-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 12
49		7-[(3-ciano-2-fluoro-5-metil-fenil]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 21
50		7-[(3-cloro-2-fluoro-fenil]metil]-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
51		7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 25
52		2-metil-7-[[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 25
53		7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
54		7-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
55		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
56		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
57		7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 25
58		7-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 25
59		7-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 12
60		2-cloro-N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 258
61		N-metil-7-[[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
62		N-metil-7-[[3-metil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
63		7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
64		7-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)metil]-N-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
65		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 25
66		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 25
67		2-metil-7-[[3-metil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 25
68		7-(3-ciano-2-fluoro-fenoxi)-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 12
69		2-cloro-7-[(3-ciano-2-fluoro-fenil)metil]-N-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 258
70		7-[(3-ciano-2-fluoro-fenil)metil]-N-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
71		N-etil-2-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]acetamida	Procedimiento 2

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
72		N,2-dimetil-5-oxo-7-[[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
73		3-ciclopropil-7-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 12
74		3-[[2-cloro-5-oxo-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]-2-fluoro-benzonitrilo	Ej. 267
75		2-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida	Procedimiento 2
76		7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
77		2-fluoro-3-[2-metil-5-oxo-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]oxi-benzonitrilo	Ej. 12
78		2-[7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida	Procedimiento 2
79		2-[7-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida	Procedimiento 2

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
80		7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-3-(metilsulfonilmetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 10
81		7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-3-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 10
82		N-etil-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
83		N-etil-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
84		2-fluoro-3-[[3-(2-metilciclopropil)-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]benzonitrilo	Ej. 207
85		3-[[2-cloro-3-(2-metilciclopropil)-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]-2-fluoro-benzonitrilo	Ej. 267
86		7-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2-metil-3-(2-metilciclopropil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 12
87		N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-isopropil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 21
88		2-fluoro-3-[[5-oxo-2-(trifluorometil)-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]benzonitrilo	Ej. 207

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
89		6-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona	Procedimiento 27
90		6-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona	Procedimiento 27
92		6-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona	Procedimiento 27
93		2-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 21
94		2-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo	Ej. 207
95		6-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona	Procedimiento 27
96		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
97		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
98		2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida	Procedimiento 2
99		2-[7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida	Procedimiento 2
100		7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-3-(2-hidroxiciclopropil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 20
101		2-[7-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo	Ej. 12
102		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
103		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
104		2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo	Procedimiento 15
106		7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-N-isopropil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 21

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
107		2-fluoro-3-[2-metil-3-(2-metilciclopropil)-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]oxi-benzonitrilo	Ej. 12
108		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 18
109		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 18
110		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 18
111		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 18
112		7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-N-sec-butil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 21
113		3-[[3-(azetidin-1-il)-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]-2-fluoro-benzonitrilo	Procedimiento 6
114		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo	Procedimiento 17

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
115		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo	Procedimiento 17
116		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-ciclopropil-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
117		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-ciclopropil-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
118		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(2-metilciclopropil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
119		3-acetil-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 18
120		3-acetil-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 18
121		2-cloro-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-3-(2-metilciclopropil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 33

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
122		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-pirimidin-5-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
123		7-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
124		7-[[5-cloro-2-piridil]-metil-amino]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
125		2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo (enantiómero 1 cis)	Procedimiento 15
126		2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo (enantiómero 2 cis)	Procedimiento 15
127		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metoxi-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 91
128		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metoxi-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 91
129		7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metoxi-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 91

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
130		7-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metoxi-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 91
131		2-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo	Procedimiento 20
132		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(1H-pirazol-5-il)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
133		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(1H-pirazol-5-il)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
134		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(3-piridil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
135		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-isopropenil-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
136		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 1 trans)	Procedimiento 15

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
137		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 2 trans)	Procedimiento 15
138		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(5-fluoro-3-piridil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
139		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(5-fluoro-3-piridil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
140		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-propanoil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 18
141		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-propanoil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 18
142		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-tiazol-2-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
143		N-etil-7-[[[(5-fluoro-2-piridil)-metil-amino]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
144		2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo	Ej. 207
145		2-[7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo	Ej. 207
146		2-fluoro-3-[[5-oxo-2-(trifluorometil)-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]benzonitrilo	Ej. 207
147		N-etil-7-[[etil-(5-fluoro-2-piridil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
148		N-etil-7-[[etil(2-piridil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
149		3-(5-cloro-3-piridil)-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
150		3-(5-cloro-3-piridil)-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
151		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-tiazol-4-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
152		7-[[[(5-cloro-2-piridil)-etil-amino]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
154		7-[[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-[2-metilciclopropil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 1 trans)	Procedimiento 15
155		7-[[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-[2-metilciclopropil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 2 trans)	Procedimiento 15
156		2-etoxi-N-etil-7-[[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 91
157		7-[[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(2-fluoro-3-piridil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
158		7-[[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-oxazol-2-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
159		7-[[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-oxazol-2-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
160		7-[[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
161		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
162		2-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo	Ej. 207
163		7-[[5-cloro-2-piridil)-metil-amino]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 14
164		7-[(3,5-dicloropirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
165		N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 91
166		3-acetil-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 207
167		3-acetil-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 207
168		3-[(4-cloropirazol-1-il)metil]-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 10

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
169		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-isopropenil-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 207
170		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 258
171		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-pirimidin-5-il-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 207
172		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-pirimidin-5-il-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 207
173		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(3-piridil)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 207
174		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-5-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 91
175		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-etoxi-N-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 91
176		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-etoxi-N-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 91

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
177		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(2-metilpropanoil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 18
178		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(2-metilpropanoil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 18
179		7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-N-[(1R)-1-metilpropil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 21
180		7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-N-[(1S)-1-metilpropil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 21
191		7-[[4-cloro-2-piridil]-etil-amino]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
182		7-[[5-fluoro-2-piridil]-metil-amino]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
183		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(metoximetil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 10
184		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-ciclopropil-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 91

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
185		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(metilsulfonilmetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 10
186		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(pirazol-1-ilmetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 10
187		2-[7-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo	Procedimiento 20
188		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-ciclobutil-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 28
189		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-ciclobutil-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 28
190		2-[7-[[5-cloro-2-piridil]-metil-amino]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo	Procedimiento 14
191		7-[[etil-(5-fluoro-2-piridil)amino]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 14
192		3-cloro-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
193		3-cloro-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
194		2-[7-[(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo	Procedimiento 23
195		2-[7-[[etil-(5-fluoro-2-piridil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo	Procedimiento 14
196		7-[[5-cloro-2-piridil]-etil-amino]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 14
197		5-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]piridin-3-carbonitrilo	Procedimiento 15
198		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(2,2,2-trifluoroacetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 10
199		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(2-metilciclopropil)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 207
200		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(2-metilciclopropil)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15

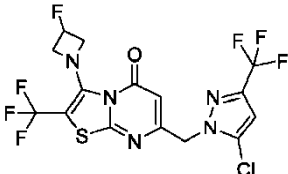
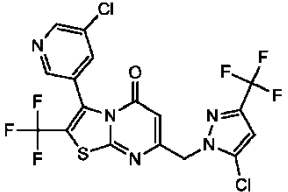
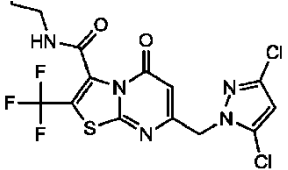
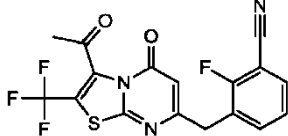
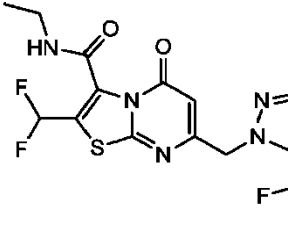
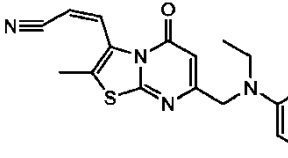
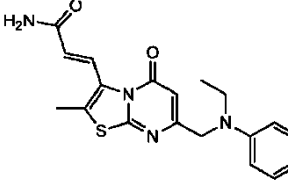
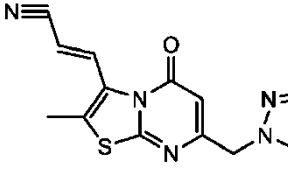
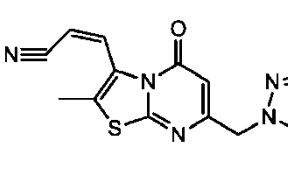
Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
201		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-pirimidin-5-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
202		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-etil-3-(3-piridil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 23
203		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 14
204		7-[[5-bromo-2-piridil]-etil-amino]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 14
205		N-etil-7-[[etil-(5-fluoro-2-piridil)amino]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Procedimiento 15
209		2-[7-[[5-metoxi-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo	Procedimiento 15
210		2-[7-[[3-metoxi-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo	Procedimiento 15
211		3-acetil-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-etil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 18

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
212		3-acetil-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-etil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 18
213		2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo	Procedimiento 15
214		2-[7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo	Procedimiento 15
215		3-bromo-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
216		3-bromo-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
217		3-cloro-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metoxi-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 244
218		3-cloro-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metoxi-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 244
219		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-metilsulfanil-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 206
221		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(ciclopropilmetil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
223		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(2-hidroxi-1-metil-etil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 222
224		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(ciclopropanocarbonil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 10
225		3-bromo-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
226		3-bromo-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
227		7-[(3-amino-5-cloro-pirazol-1-il)metil]-3-bromo-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
228		7-[(5-amino-3-cloro-pirazol-1-il)metil]-3-bromo-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
229		2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]acetonitrilo	Procedimiento 10
230		N-etil-7-[[5-(fluoro-2-piridil)-metil-amino]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
231		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 206

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
233		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metoxi-3-(3-piridil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 244
234		2-[7-[[5-bromo-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo	Procedimiento 15
235		3-cloro-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
236		3-cloro-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
237		2-acetil-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 258
238		2-acetil-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 258
239		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
241		2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo	Procedimiento 15
242		3-acetil-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 18

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
243		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 206
245		3-acetil-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metoxi-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 244
246		3-bromo-7-[(5-cloro-3-nitro-pirazol-1-il)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Procedimiento 15
247		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(1H-pirazol-5-il)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 207
248		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-tiazol-4-il-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 207
249		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(5-fluoro-3-piridil)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 207
251 A		2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]propanonitrilo	Ej. 222
252		2-[7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]propanonitrilo	Ej. 222
253		2-fluoro-3-[[3-[2-metilciclopropil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]benzonitrilo	Ej. 207

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
254		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(3-fluoroazetidin-1-il)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 206
255		3-(5-cloro-3-piridil)-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ej. 207
256		7-[(3,5-dicloropirazol-1-il)metil]-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
257		3-[[3-acetil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]-2-fluoro-benzonitrilo	Ej. 207
259		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-(difluorometil)-N-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 258
260		(Z)-3-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]prop-2-enenitrilo	Procedimiento 5
261		(E)-3-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]prop-2-enamida	Procedimiento 5
262		(E)-3-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]prop-2-enenitrilo	Procedimiento 5
263		(Z)-3-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]prop-2-enenitrilo	Procedimiento 5

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
264		(E)-3-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]prop-2-enamida	Procedimiento 5
265		N-etil-7-[[5-isobutil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida	Ej. 28
268		2-[2-cloro-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo	Ej. 267
269		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 1 trans)	Ej. 207
270		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 2 trans)	Ej. 207
271		2-[7-[(4-cloro-1-metil-pirazol-3-il)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo	Procedimiento 20
272		2-[2-metil-5-oxo-7-[[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo (enantiómero 1 cis)	Procedimiento 15
273		2-[2-metil-5-oxo-7-[[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo (enantiómero 2 cis)	Procedimiento 15

Ej.	Estructura/denominación	Denominación química	Procedimiento o ej. de ref.
274		2-[7-[[5-bromo-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo (enantiómero 1 cis)	Procedimiento 15
275		2-[7-[[5-bromo-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo (enantiómero 2 cis)	Procedimiento 15
276		2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-6-fluoro-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo (enantiómero 1 cis)	Ej. 207
277		2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-6-fluoro-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo (enantiómero 2 cis)	Ej. 207
278		2-[2-metil-7-[[1-metil-4-(trifluorometil)imidazol-2-il]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo	Ej. 24
279		(E)-3-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]prop-2-enenitrilo	Procedimiento 5

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el presente documento. Se obtuvieron datos analíticos satisfactorios para cada compuesto.

Ej.	Estructura	Denominación
280		7-[(4-fluorofenoxi)metil]-3-[[2-hidroxi-etil(metil)amino]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
281		7-[(4-fluorofenoxi)metil]-3-[(2-hidroxi-etilamino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Ej.	Estructura	Denominación
282		2-[7-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N,N-dimetilacetamida
283		7-[(2-ciano-4,5-difluoro-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
284		7-[(2-ciclopropil-4,5-difluoro-fenil)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
285		3-[2-(azetidin-1-il)-2-oxo-etil]-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
286		7-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-3-(4H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
287		2-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-propanamida
288		3-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-propanamida
289		7-[[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
290		7-[(5-etil-1,3-benzoxazol-6-il)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida

Ej.	Estructura	Denominación
291		7-[(3-cloropirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
292		7-[(5-cloropirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
293		2-[7-[(3-ciano-2-fluoro-fenil)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metilacetamida
294		N-etil-7-[[2-fluoro-3-(1-hidroxipropil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
295		7-[(4,5-difluoro-2-oxazol-2-il-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
296		2-fluoro-3-[(2-metil-5-oxo-3-propanoil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil]benzonitrilo
297		7-[[4,5-difluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
298		N,2-dimetil-5-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
299		7-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
300		7-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida

Ej.	Estructura	Denominación
301		7-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
302		N-etil-2-metil-5-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
303		3-[(2-cloro-3-ciclopropil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil]-2-fluorobenzonitrilo
304		7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-3-(pirazol-1-ilmetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
305		N,2-dimetil-7-[[3-metil-4-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
306		N,2-dimetil-7-[[5-metil-4-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
307		2-fluoro-3-[(8-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-6-il)metil]benzonitrilo
308		7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-3-[hidroxi(tiazol-2-il)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
309		2-fluoro-3-[(3-metil-8-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-6-il)metil]benzonitrilo

Ej.	Estructura	Denominación
310		2-[7-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiázolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida
311		2-fluoro-3-[(8-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiázolo[1,4-a]pirimidin-6-il)oxi]benzonitrilo
312		2-fluoro-3-[[1-(hidroximetil)-8-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiázolo[1,4-a]pirimidin-6-il]metil]benzonitrilo
313		7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-2-metil-5-oxo-tiázolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
314		3-[[3-(2,3-dimetilciclopropil)-2-metil-5-oxo-tiázolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]-2-fluoro-benzonitrilo
315		6-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiázolo[1,4-a]pirimidin-8-ona
316		7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)tiázolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
317		N-etil-6-fluoro-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiázolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida

Ej.	Estructura	Denominación
318		7-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
319		N-ciclopentil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
320		7-[(4,5-dicloropirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
321		7-[(3,4-dicloropirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
322		N-etil-2-metil-7-[[metil(tiazol-2-il)amino]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
323		7-[(4-cloropirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
324		N-etil-2-metil-7-[[metil-(1-metilpirazol-4-il)amino]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
325		7-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-(trifluorometil)-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Ej.	Estructura	Denominación
326		7-[[[(3-etoxi-2-piridil)-metil-amino]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
327		7-[[[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-metil-amino]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
328		3-ciclopropil-7-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
329		7-[(4-fluorofenoxi)metil]-3-pirimidin-5-il-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
330		7-[(4-fluorofenoxi)metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
331		7-[[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-3-(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
332		2-fluoro-3-[[5-oxo-2-(trifluorometil)-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]benzonitrilo
333		N-etil-7-[[etil(4-piridil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida

Ej.	Estructura	Denominación
334		N-etil-7-[[etil(3-piridil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
335		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(2-metoxi-3-piridil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
336		2-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo
337		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-isopropenil-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
338		3-(5-cloro-3-piridil)-7-[[5-cloro-2-piridil)-metil-amino]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
339		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(3-piridil)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
340		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-5-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
341		7-[[3-cloro-6-(trifluorometil)-2-piridil]metil]-2-metil-3-(2-metilciclopropil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Ej.	Estructura	Denominación
342		7-[(5-cloro-2-piridil)oximetil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
343		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-etil-3-(3-piridil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
344		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-pirrolidin-1-il-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
345		N-etil-7-[[[(5-metoxi-2-piridil)-metil-amino]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
346		3-(2-cloro-3-piridil)-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
347		3-(2-cloro-3-piridil)-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
348		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(3-piridil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
349		7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(3-piridil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Ej.	Estructura	Denominación
350		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(3-metoxiazetidin-1-il)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
351		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(ciclopropilmetil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
352		5-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]piridin-3-carbonitrilo
353		2-fluoro-3-[[3-[2-metilciclopropil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]benzonitrilo
354		7-[(3,5-diisopropilpirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
355		2-[7-[(4-cloro-2-metil-pirazol-3-il)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo
356		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(2-metilazetidin-1-il)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
357		2-[7-[(3,5-dicloropirazol-1-il)metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo (enantiómero 1 cis)
358		2-[7-[(3,5-dicloropirazol-1-il)metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo (enantiómero 2 cis)

Ej.	Estructura	Denominación
359		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-[2-(2-hidroxi-etil)ciclopropil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 1 trans)
360		7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-[2-(2-hidroxi-etil)ciclopropil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (enantiómero 2 trans)
361		3-cloro-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
362		5-cloro-1-[[3-[2-metilciclopropil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]pirazol-3-carbonitrilo (enantiómero 1 cis)
363		5-cloro-1-[[3-[2-metilciclopropil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]pirazol-3-carbonitrilo (enantiómero 2 cis)
364		5-cloro-2-[[3-[2-metilciclopropil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]pirazol-3-carbonitrilo
365		7-[[5-etoxi-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida
366		N-etil-7-[[5-isobutil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida

Ej.	Estructura	Denominación
367		2-[2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil]acetonitrilo (enantiómero 1 trans)
368		2-[2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil]acetonitrilo (enantiómero 2 trans)

Se entiende que el experto en la técnica podrá preparar los compuestos de la presente invención usando procedimientos conocidos en la técnica junto con el procedimiento general de síntesis descrito en el presente documento.

Ensayo 1: Ensayo basado en células

Se cultivaron células HEK transfectadas de manera estable con hNR1 y hNR2A inducibles por tetraciclina en placas recubiertas con poli-D-lisina de 384 pocillos con fondo transparente ($2,5 \times 10^4$ células por pocillo) en medio esencial mínimo (MEM; sin L-) incluyendo $7,5 \mu\text{g ml}^{-1}$ de doxíciclina y (+)-cetamina $500 \mu\text{M}$. Las células se incubaron a 37°C en CO_2 al 5 % durante 24 h. Para la medición de los cambios en el calcio citosólico, se eliminó el medio de cultivo y se incubaron las células a 37°C durante 60 min con reactivo del kit de ensayo de calcio 1X Becton Dickinson en solución salina equilibrada de Hank (HBSS; magnesio en a/a, incluyendo calcio $1,8 \text{ mM}$, $0,65 \text{ mg ml}^{-1}$ de probenecid y (+)-cetamina $10 \mu\text{M}$, pH 7,15), entonces, se dejó que se equilibrara a ta durante 30 min. Se construyeron curvas de concentración-efecto con respecto a los moduladores alostéricos positivos (MAP) añadiendo diferentes concentraciones (con glicina $30 \mu\text{M}$ y L-glutamato 300 nM (CE_{30})) a diferentes pocillos en HBSS. Los compuestos se añadieron después de una lectura de referencia a los 10 segundos y de que se midiera un nivel máximo de unidades de fluorescencia relativa (UFR) durante un periodo de 5 min. Se ajustaron a escala las respuestas con respecto a la respuesta máxima de L-glutamato $100 \mu\text{M}$ (100 %) y L-glutamato $0 \mu\text{M}$ (0 %). Se proporcionan los valores de CE_{50} para los compuestos que alcanzaron una meseta de respuesta máxima y solo el % máx (CE_{50} --)) si no se alcanzó ninguna meseta.

Se ajustó una ecuación de Hill de cuatro parámetros a la concentración-efecto individual:

$$Y = S_0 + \frac{S_{\text{inf}} - S_0}{1 + \left(\frac{10^{\log AC_{50}}}{10^c} \right)^n}$$

en la que Y, S_0 , S_{inf} , CA_{50} , n y c fueron efecto, asíntota inferior, asíntota superior, localización de punto medio, parámetro de pendiente y concentración respectivamente.

Los datos para los compuestos sometidos a prueba en este ensayo se muestran a continuación en la tabla 2.

Tabla 2

N.º	CE_{50} (uM)	% máx.
1.1	9,6	63 %
1.2	--	92 %
1.3	--	45 %
1.4	11,2	59,5 %
1.5	23	51,4 %
1.6	31,6	64 %
1.7	27	44,8 %

ES 2 690 355 T3

N.º	CE ₅₀ (uM)	% máx.
1.8	26,3	47,4 %
1.9	--	99,5 %
1.10	--	44 %
1.11	--	73 %
1.12	--	45,5 %
1.13	--	41,6 %
1.14	--	42,7 %
1.15	--	55,1 %
1.16	--	56,5 %
1.17	4	68,6 %
2.1	5,2	51,3 %
2.2	--	96,5 %
2.3	12,6	49,8 %
2.4	3,0	44,6 %
2.5	32,9	115 %
2.6	19,6	59,9 %
2.7	26	61,3 %
2.8	--	137 %
2.9	--	56,4 %
2.10	--	119 %
2.11	--	87,4 %
3.1	41	56,2 %
3.2	10,1	42,7 %
3.3	--	61,8 %
3.4	--	44,6 %
3.5	--	65,6 %
3.6	--	68 %
4.1	5,1	141 %
4.2	1,3	137 %
4.3	20,5	71,6 %
4.4	2,5	138 %
4.5	5,7	42,2 %
4.6	7,7	128 %
4.7	5,8	134 %
4.8	4,4	99,3 %
4.9	4,4	123 %
4.10	4,3	108 %
4.11	4,8	40,8 %
4.12	30,6	127 %
4.13	31,1	72,8 %
4.14	7,8	93 %
4.15	13,9	50 %
4.16	--	46,2 %
4.17	--	40,3 %
4.18	5,0	102 %

ES 2 690 355 T3

N.º	CE ₅₀ (uM)	% máx.
4.19	9,0	46,9 %
4.20	2,4	93,9 %
4.21	16,3	47,4
4.22	--	84,2
4.23	26,5	62,9 %
4.24	2,1	80 %
4.25	2,8	109 %
4.26	--	98,8
4.27	--	103 %
4.28	3,4	89 %
4.29	17,5	134 %
4.30	15,5	75,4 %
4.31	--	43,3 %
4.32	--	50,2 %
4.33	13,8	121 %
4.34	--	49,2 %
5.1	0,560	145,1
5.2	5,7	148 %
5.3	2,2	177 %
5.4	0,956	172 %
5.5	2,4	168 %
5.6	0,766	164 %
5.7	0,867	160 %
5.8	0,669	156 %
5.9	1,3	143 %
5.10	18	133 %
5.11	2,9	118 %
5.12	--	106 %
5.13	--	87,9 %
5.14	7,5	111 %
5.15	7	144 %
5.16	2,5	157 %
5.17	0,108	176 %
5.18	0,091	164 %
5.19	1,7	141 %
5.20	0,815	157 %
5.21	0,584	141 %
5.22	1,6	142 %
5.23	2,6	135 %
5.24	0,731	142 %
5.25	0,7	141
5.26	0,563	149 %
5.27	1,1	139 %
5.28	0,0952	176 %
5.29	0,445	147 %

ES 2 690 355 T3

N.º	CE ₅₀ (uM)	% máx.
5.30	4,3	132 %
5.31	2,7	132 %
5.32	4,3	123 %
5.33	4,2	120
5.34	2,8	118 %
5.35	2,7	136 %
5.36	--	61,3 %
5.37	0,515	152 %
5.38	1,1	147 %
5.39	0,952	167 %
5.40	1,9	149 %
5.41	2	125 %
5.42	0,0329	162 %
5.43	0,821	145 %
5.44	1,1	158 %
5.45	0,214	139 %
5.46	3,8	155 %
5.47	0,976	151 %
5.48	6,2	136 %
5.49	12,9	127 %
5.50	--	96,8 %
5.51	40,7	80,3 %
5.52	1,6	58 %
5.53	1,3	153 %
5.54	51,5	129 %
5.55	4,7	111 %
5.56	--	110 %
5.57	6,4	120 %
5.58	5,1	120 %
6.1	10	123 %
6.2	5	121 %
6.3	10,1	91,9 %
7.1	0,853	184 %
7.2	0,612	134 %
7.3	0,376	156 %
7.4	5,7	166 %
7.5	2,1	162 %
7.6	3,7	151 %
7.7	21	148 %
7.8	2,5	126 %
7.9	1,3	121 %
8.1	5,2	146 %
8.2	7,2	122 %
8.3	1,3	150 %
8.4	0,569	164 %

ES 2 690 355 T3

N.º	CE ₅₀ (uM)	% máx.
8.5	16,9	114 %
8.6	--	60,5 %
8.7	--	81,4 %
8.8	8,7	108 %
8.9	11,1	124 %
8.10	12,5	127 %
8.11	2,7	154 %
8.12	0,385	161 %
8.13	2,2	162 %
8.14	1,1	154 %
8.15	2,3	138 %
8.16	13	137 %
9.1	--	48,1 %
9.2	2,9	117 %
9.3	7,0	108 %
9.4	9,2	114 %
10.1	4,4	130 %
10.2	5,3	110 %
10.3	0,535	177 %
10.4	0,593	186 %
10.5	0,495	158 %
10.6	0,548	176 %
10.7	23,4	127 %
10.8	--	63,5 %
10.9	--	72,1 %
10.10	18,8	132 %
10.11	1,2	167 %
10.12	2,1	149 %
10.13	0,345	165 %
10.14	1,5	172 %
10.15	1,3	156 %
10.16	2,7	147 %
10.17	1,2	174 %
10.18	16,9	88,2 %
10.19	0,837	165 %
10.20	2,2	178 %
10.21	--	117 %
10.22	7,5	156 %
10.23	22,9	169 %
10.24	8,9	160 %
10.25	0,345	165 %
11.1	2	159 %
11.2	--	107 %
11.3	3,2	132 %
11.4	--	103 %

ES 2 690 355 T3

N.º	CE ₅₀ (uM)	% máx.
11.5	4,6	167 %
11.6	5,0	133 %
12.1	0,723	166 %
12.2	0,27	192 %
12.3	1,6	183 %
12.4	0,591	176 %
12.5	0,974	153 %
13.1	0,434	161 %
13.2	0,913	130 %
13.3	0,783	137 %
13.4	0,777	185 %
13.5	1	152 %
13.6	1,4	125 %
13.7	0,547	137 %
13.8	--	61,2 %
13.9	5,0	166 %
14.1	2,6	163 %
14.2	0,122	205 %
15.1	2,2	144 %
15.2	1	167 %
15.3	0,489	144 %
15.4	0,782	137 %
15.5	1,7	131 %
15.6	9,2	138 %
15.7	0,826	158 %
15.8	30,8	122 %
15.9	18,6	117 %
15.10	3,1	133 %
15.11	0,151	159 %
15.12	2,5	143 %
15.13	--	67,6 %
15.14	3,1	159 %
15.15	--	61,9 %
15.16	17,7	115 %
15.17	3,4	137 %
15.18	10,5	143 %
15.19	0,512	126 %
15.20	0,314	153 %
15.21	1,6	161 %
15.22	0,704	149 %
15.23	1,9	143 %
15.24	1,4	138 %
15.25	16,5	137 %
15.26	3,8	123 %
15.27	12,3	137 %

ES 2 690 355 T3

N.º	CE ₅₀ (uM)	% máx.
15.28	--	80,8 %
15.29	7	135 %
15.30	22	116 %
15.31	--	57,8 %
15.32	--	94,8 %
15.33	18,8	51,8 %
15.34	--	48,2 %
16.1	2,3	140 %
16.2	11,7	110 %
16.3	1,4	160 %
16.4	9,2	130 %
16.5	10,6	149 %
16.6	5,5	140 %
16.7	36,2	67,5 %
17.1	--	107 %
17.2	2	119 %
17.3	--	104 %
18.1	--	94,8 %
18.2	2,2	144 %
18.3	25,4	129 %
18.4	--	127 %
18.5	--	40,7 %
19.1	12,2	116 %
19.2	--	64,2 %
20.1	3,1	137 %
20.2	7,4	145 %
20.3	1,8	148 %
20.4	8,5	147 %
20.5	24	124 %
20.6	7,2	137 %
20.7	10,8	137 %
20.8	19	134 %
20.9	13,9	133 %
20.10	9,1	127 %
20.11	31,2	78,7 %
20.12	--	74 %
20.13	5,8	146 %
21.1	--	96,6 %
21.2	21,6	133 %
21.3	7,6	131 %
21.4	7,4	129 %
21.5	18,9	124 %
21.6	45,3	114 %
21.7	--	100 %
21.8	--	99,3 %

ES 2 690 355 T3

N.º	CE ₅₀ (uM)	% máx.
21.9	--	90,1 %
21.10	--	70,3 %
21.11	--	47 %
21.12	6,7	112 %
21.13	12,3	131 %
21.14	11	112 %
21.15	--	112 %
21.16	14,3	107 %
21.17	23,7	107 %
21.18	--	58,5
21.19	7,4	145 %
21.20	5,2	114 %
21.21	33,6	134 %
21.22	--	60,1 %
21.23	6,5	107 %
21.24	34,5	102 %
21.25	3,9	105 %
21.26	--	76,5 %
21.27	16	122 %
21.28	11,4	126 %
21.29	4,7	98,2 %
21.30	--	100 %
21.31	--	88,8 %
21.32	--	84,3 %
21.33	--	82,5 %
21.34	--	79,9 %
21.35	--	77,8 %
21.36	--	71,8 %
21.37	--	68,4 %
21.38	--	66,5 %
21.39	--	62,6 %
21.40	--	61,6 %
21.41	--	59,7 %
21.42	--	54,5 %
21.43	--	53,5 %
21.44	--	51,9 %
21.45	--	49,1 %
21.46	--	43,2 %
21.47	--	103 %
21.48	8,2	100 %
21.49	--	82,3 %
21.50	--	76,1
21.51	--	75,0
21.52	--	72,9 %
21.53	--	49 %

ES 2 690 355 T3

N.º	CE ₅₀ (uM)	% máx.
21.54	--	46 %
21.55	--	43,8
21.56	--	41 %
21.57	--	64,1 %
21.58	--	46,1
21.59	--	42,5 %
21.60	--	78 %
21.61	33,1	131 %
21.62	--	45,6 %
21.63	--	124 %
21.64	--	120 %
21.65	--	96,3 %
21.66	--	92,4 %
21.67	--	75 %
21.68	4,2	111 %
22.1	--	96,9 %
22.2	--	41,4 %
23.1	18,1	124 %
23.2	2,6	134 %
23.3	14,8	133 %
23.4	6,5	124 %
24.1	--	78,5 %
24.2	--	116 %
24.3	--	87,7 %
24.4	15,3	103 %
24.5	--	59,3 %
24.6	--	50,5
24.7	--	47,4 %
24.8	8,9	94,8 %
24.9	--	48,5 %
25.1	18,7	86,2 %
25.2	15,2	140 %
26.1	--	80,6 %
26.2	9	71 %
27.1	--	45,6 %
27.2	--	83,2 %
27.3	--	93,3 %
27.4	--	58,4 %
27.5	30,4	53,2 %
27.6	--	91,6 %
27.7	26,5	68,5 %
27.8	30,4	53,2 %
27.9	--	47,8 %
27.10	29,1	131 %
27.11	25,3	93,8 %

ES 2 690 355 T3

N.º	CE ₅₀ (uM)	% máx.
27.12	40,8	41,4 %
27.13	--	48,8 %
27.14	44,5	93 %
27.15	--	65,3 %

Los datos adicionales para los compuestos sometidos a prueba en este ensayo se muestran en la tabla 3.

Tabla 3.

5

Ej.	CE ₅₀ (uM)	% máx.
1	0,932	84,0
2	33,7	50,6
3	10,9	55,9
4	3,88	47,5
5	15,1	105
6	0,753	66,8
7	9,73	77,9
8	2,55	86,5
9	8,04	86,4
10	0,471	138
11	1,14	78,9
12	2,05	113
13	0,858	89,9
14	1,56	56,2
15	9,02	91,5
16	15,5	88,0
17	7,04	176
18	2,25	192
19	5,45	99,5
20	10,2	136
21	7,88	112
22	4,13	172
23	3,48	90,0
24	1,33	129
25	0,292	204
26	4,82	130
27	10,6	126
28	0,388	125
29	1,76	165
30	2,57	106
31	4,17	111
32	5,95	110
33	6,43	75,8
34	24,5	78,4
35	3,99	70,7
36	1,72	80,5

ES 2 690 355 T3

Ej.	CE ₅₀ (uM)	% máx.
37	9,02	69,4
38	0,533	129
39	6,1	101
40	1,32	61,4
41	4,78	101
42	1,57	105
43	0,362	131
44	0,685	114
45	1,25	130
46	7,04	123
47	5,14	89,3
48	7,66	92,3
49	17,5	85,2
50	6,4	95,2
51	3,16	62,5
52	8,76	129
53	0,635	162
54	2,2	96,2
55	1,16	136
56	2,27	139
57	0,627	174
58	6,53	126
59	8,22	96,7
60	3,22	106
61	8,06	127
62	24,6	108
63	3,71	94,5
64	12,1	114
65	0,551	128
66	1,69	149
67	36,6	119
68	30,4	105
69	11,2	114
70	2,92	68,7
71	1,37	61,6
72	62,6	41,0
73	40,1	53,9
74	0,507	148
75	28,9	71,9
76	0,436	145
77	0,271	129
78	2,96	174
79	14,3	56,5
80	12,2	43,1
81	52,0	53,8

ES 2 690 355 T3

Ej.	CE ₅₀ (uM)	% máx.
82	0,0787	192
83	0,154	185
84	11,2	109
85	2,39	128
86	10,5	114
87	42,0	92,4
88	3,7	118
89	9,04	79,2
90	1,22	45,7
91	1,03	89,4
92	47,1	94,5
93	1,83	120
94	2,08	125
95	9,2	135
96	1,21	119
97	5,11	154
98	1,57	130
99	3,69	148
100	11,6	94,1
101	3,71	107
102	0,0547	129
103	0,251	151
104	0,0341	137
105	3,9	96,1
106	3,4	69,7
107	0,994	121
108	0,247	111
109	0,734	121
110	1,88	126
111	6,0	143
112	0,825	55,7
113	2,37	69,3
114	1,34	116
115	2,75	128
116	0,351	101
117	1,03	107
118	0,169	128
119	0,325	131
120	0,995	151
121	17,6	38,0
122	9,14	109
123	2,59	110
124	5,9	108
125	0,0278	154
126	0,249	125

ES 2 690 355 T3

Ej.	CE ₅₀ (uM)	% máx.
127	4,87	155
128	0,682	108
129	0,774	149
130	6,86	102
131	0,681	113
132	2,04	119
133	10,1	135
134	0,501	76,6
135	0,397	115
136	0,0391	142
137	0,42	129
138	0,775	104
139	6,36	124
140	0,147	129
141	0,328	131
142	2,09	126
143	12,0	137
144	0,0411	151
145	0,132	175
146	0,156	140
147	1,98	179
148	20,8	159
149	0,729	107
150	17,3	114
151	0,538	115
152	2,85	140
153	73,5	100
154	0,504	126
155	0,0616	136
156	1,47	74,2
157	13,0	99,8
158	1,42	130
159	7,59	149
160	0,753	133
161	1,49	141
162	0,199	130
163	0,359	143
164	0,562	131
165	1,37	46,3
166	2,69	126
167	5,26	132
168	34,1	73,3
169	7,46	108
170	0,814	135
171	1,21	67,5

ES 2 690 355 T3

Ej.	CE ₅₀ (uM)	% máx.
172	27,6	83,3
173	24,7	78,6
174	1,67	90,5
175	0,864	90,6
176	8,92	131
177	0,123	133
178	0,354	163
179	0,698	54,1
180	2,94	59,1
191	7,34	120
182	0,175	169
183	5,29	129
184	9,99	118
185	17,8	97,9
186	3,85	94,1
187	11,1	104
188	3,14	129
189	7,45	121
190	0,779	136
191	0,172	187
192	0,198	96,3
193	0,243	80,9
194	1,28	117
195	0,0742	177
196	0,0642	171
197	0,327	89,8
198	0,201	108
199	1,39	119
200	3,13	124
201	1,4	88,4
202	23,9	100
203	5,85	135
204	5,12	137
205	1,12	163
206	7,19	121
207	0,0074	150
208	0,37	120
209	0,0666	157
210	8,92	161
211	0,31	123
212	5,84	133
213	0,066	152
214	0,18	154
215	0,0911	95,6
216	0,0594	64,9

ES 2 690 355 T3

Ej.	CE ₅₀ (uM)	% máx.
217	4,74	125
218	83,0	112
219	10,5	118
220	47,0	95,6
221	3,76	96,5
222	2,92	115
223	10,9	128
224	0,366	115
225	8,69	99,6
226	1,42	48,4
227	13,0	59,3
228	32,2	66,5
229	6,46	107
230	6,86	130
231	61,3	116
233	6,14	98,6
234	0,0342	163
235	21,2	127
236	44,5	103
237	0,889	98,7
238	2,32	123
239	14,2	131
240	37,1	120
241	0,313	134
242	11,4	134
243	0,864	122
244	0,392	134
245	0,409	139
246	0,0999	148
247	7,7	108
248	1,45	124
249	6,33	99,2
250	13,8	111
251	0,42	133
251A	2,62	106
252	5,76	140
253	9,95	111
254	1,37	104
255	7,86	66,2
256	0,611	145
257	20,5	93,5
258	0,227	133
259	0,749	159
260	2,45	138
261	1,54	126

ES 2 690 355 T3

Ej.	CE ₅₀ (uM)	% máx.
262	1,11	112
263	0,501	117
264	5,09	82
265	4,84	101
266	0,0249	158
267	0,157	141
268	0,182	166
269	0,0831	144
270	0,518	120
271	3,57	136
272	0,252	143
273	2,08	124
274	0,012	
275	0,0737	
276	0,0364	156
277	0,155	140
278	10,6	129
279	1,82	141
280	--	28,3
281	--	30,9
282	--	41,2
283	--	56,2
284	--	149
285	--	38,0
286	--	59,0
287	--	123
288	--	121
289	--	129
290	--	50,5
291	--	86,6
292	--	46,3
293	--	96,3
294	--	82,8
295	--	49,4
296	--	111
297	--	93,1
298	--	82,3
299	--	53,1
300	--	72,1
301	--	35,8
302	--	85,4
303	--	116
304	--	34,8
305	--	32,9
306	--	32,2

ES 2 690 355 T3

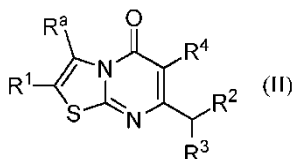
Ej.	CE ₅₀ (uM)	% máx.
307	--	41,7
308	--	35,3
309	--	47,5
310	--	32,5
311	--	28,9
312	--	67,0
313	--	88,2
314	--	98,4
315	--	54,4
316	--	49,0
317	--	51,1
318	--	27,0
319	--	28,2
320	--	26,9
321	--	26,6
322	--	36,1
323	--	53,7
324	--	62,2
325	--	30,9
326	--	36,2
327	--	35,5
328	--	39,3
329	--	29,3
330	--	38,3
331	--	47,5
332	--	75,4
333	--	42,3
334	--	48,0
335	--	53,8
336	--	81,5
337	--	103
338	--	65,5
339	--	71,5
340	--	131
341	--	95,2
342	--	66,1
343	--	103
344	--	38,4
345	--	32,3
346	--	51,1
347	--	41,1
348	--	82,1
349	--	35,4
350	--	87,9
351	3,76	96,5

ES 2 690 355 T3

Ej.	CE ₅₀ (uM)	% máx.
352	--	83,7
353	--	34,9
354	--	NT
355	--	46,9

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II):



en la que

R^a es alquilo C₁₋₆ alquienilo C₂₋₆, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^b; alquinilo C₂₋₆;

halo; -C(O)R^c; -NR^dR^e; -C(O)NR^dR^e; -C(S)NR^dR^e; -C(=N-OH)-alquilo C₁₋₄; -Oalquilo C₁₋₄; -Ohaloalquilo C₁₋₄; -Salquilo C₁₋₄; -SO₂alquilo C₁₋₄; ciano; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^f; o un fenilo, heteroarilo monocíclico o anillo de heterocicloalquilo, cada anillo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^g;

en el que cada sustituyente R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, -alcoxi C₁₋₄, -NR^dR^e, -C(O)NR^dR^e, -Salquilo C₁₋₄, -SO₂alquilo C₁₋₄, ciano, halo, cicloalquilo C₃₋₆ y heteroarilo monocíclico;

R^c es alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o un heterocicloalquilo monocíclico unido por carbono;

R^d es H o alquilo C₁₋₄;

R^e es H; alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con -CN, -CF₃, -OH o un heterocicloalquilo monocíclico; cicloalquilo C₃₋₆; -OH; u -Oalcoxi C₁₋₄;

o R^d y R^e, tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están enlazados, forman un heterocicloalquilo, sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₄ u -OH;

cada sustituyente R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con -OH, ciano o alcoxi C₁₋₄; -OH; halo; haloalquilo C₁₋₄; -CONH₂; y ciano; y

cada sustituyente R^g se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, -CF₃, halo, -NH₂,

-OCH₃, ciano y -OH;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, halo, -Oalquilo C₁₋₄, -Ohaloalquilo C₁₋₄, ciano y -C(O)alquilo C₁₋₄; o R^a y R¹, tomados conjuntamente con los carbonos a los que están enlazados, forman un anillo de 5 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un O o NH, y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^h;

en el que cada sustituyente R^h es independientemente -C(O)NRⁱR^j, ciano, o es alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con -OH, -OCH₃, ciano, o -C(O)NRⁱR^j; o dos grupos R^h, enlazados al mismo carbono y tomados conjuntamente con el carbono al que están enlazados, forman un carbonilo o un cicloalquilo C₃₋₆;

en el que Rⁱ y R^j son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₄;

R² es -R^m, -OR^m o -NR^mRⁿ;

en el que R^m es fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^s; en el que cada sustituyente R^s se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquienilo C₂₋₄ (sustituido opcionalmente con halo), alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-OH, haloalcoxi C₁₋₄, halo, ciano, cicloalquilo C₃₋₆ (sustituido opcionalmente con -OH o halo), heteroarilo monocíclico, -NH₂, -NO₂, -NHSO₂alquilo C₁₋₄ y -SO₂alquilo C₁₋₄;

Rⁿ es H, haloalquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con -OH o alcoxi C₁₋₄;

o R^m y Rⁿ, tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo de pirrolidina o piperidina, sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₄ y fusionado opcionalmente a fenilo, en el que dicho fenilo está sustituido opcionalmente con halo;

R³ es H o metilo; y

R⁴ es H o fluoro;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^a es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo o isopentilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^b.

10 3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que cada R^b es independientemente -OH, metoxi, etoxi, -NR^dR^e, -C(O)NR^dR^e, tiometilo, tioetilo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, ciano, fluoro, cloro, bromo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo o tiazolilo.

15 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que cada R^b es independientemente -OH, -C(O)NHCH₃, -CF₃, metoxi, etoxi, fluoro, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, metanosulfonilo, tiometilo, ciano, pirazolilo, 6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptan-1-ilo, azetidino, 3-hidroxiacetidinilo, pirrolidinilo o hidroxietilamino.

20 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^a es etenilo, isopropenilo o propinilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^a es halo.

25 7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^c es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^d es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o *terc*-butilo.

30 9. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 7-8, en el que R^e es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, cianometilo, trifluoroetilo, hidroxietilo, 2-hidroxi-1-metiletilo, hidroxipropilo, ciclopropilo, hidroxi, metoxi u oxetanilmetilo.

35 10. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 7, en el que R^d y R^e, tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están enlazados, forman azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o 6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptan-1-ilo, cada uno sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₄ u -OH.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^a es ciano.

40 12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^a es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^f.

45 13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada R^f es independientemente hidroximetilo, metilo, ciano, trifluorometilo, cianometilo, metoximetilo, fluorometilo, hidroximetilo, 1-hidroxi-1-metil-etilo o -CONH₂.

14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^a es un fenilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^g.

50 15. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 14, en el que cada R^g es independientemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CF₃, fluoro, cloro, -NH₂, -OCH₃, ciano u -OH.

55 16. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^a y R¹, tomados conjuntamente con los carbonos a los que están enlazados, forman ciclopentenilo, ciclohexenilo, dihidrofuranilo, dihidropiranilo, dihidropirrolilo o tetrahidropiridina, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^h.

17. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada R^h es independientemente hidroxipropilo, hidroxietilo, hidroximetilo, metilo, ciano, metoximetilo, -C(O)NH₂ o -CH₂C(O)N(CH₃)₂.

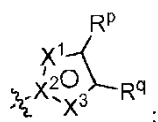
60 18. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 16, en el que dos grupos R^h enlazados al mismo carbono se toman conjuntamente con el carbono al que están enlazados para formar ciclopentilo o un carbonilo.

65 19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el que R¹ es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, fluorometilo, fluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, trifluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que R^m es fenilo, naftilo, piridilo, indazolilo, isoquinolinilo o pirazolilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R^s .

21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que cada R^s es independientemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, trifluoroetilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, trifluorometoxi, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-NHSO_2$ alquilo C_{1-2} o $-SO_2$ alquilo C_{1-2} .

22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que R^2 es R^m y R^m es



en la que al menos uno de X^1 , X^2 y X^3 es N y los otros dos son independientemente N, NR^f , O, S o $C-R^f$;

R^p y R^f son cada uno independientemente H; haloalquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con -OH; halo; ciano; o cicloalquilo C_{3-6} ; y

R^q es H o fluoro;

o R^q y R^f , tomados conjuntamente con los carbonos a los que están enlazados, forman fenilo, sustituido opcionalmente con halo.

23. El compuesto de la reivindicación 22, en el que X^1 , X^2 y X^3 son cada uno N.

24. El compuesto de la reivindicación 22, en el que R^p y R^f son cada uno independientemente H, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, trifluoroetilo, metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, cloro, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

25. El compuesto de la reivindicación 22-24, en el que R^q es H o fluoro.

26. El compuesto de la reivindicación 22, en el que R^q y R^f , tomados conjuntamente con los carbonos a los que están enlazados, forman fenilo, sustituido opcionalmente con fluoro.

27. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en el que R^n es H, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo o trifluoroetilo, o es metilo o etilo sustituido opcionalmente con -OH, metoxi o etoxi.

28. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que R^m y R^n , tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están enlazados, forman dihidroindol, sustituido opcionalmente con metilo o fluoro.

29. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en el que R^3 es H o metilo.

30. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en el que R^4 es H o fluoro.

31. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 seleccionado del grupo que consiste en N-(cianometil)-7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;

7-(4-fluorofenoximetil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;

3-[(azetidin-1-il)carbonil]-7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

N-etil-7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;

7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;

7-(3,4-difluorofenoximetil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;

N-etil-7-(4-fluorofenoximetil)-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;

7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;

7-((4-fluorofenoxi)metil)-N-hidroxi-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;

- 7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-N-(propan-2-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 5 7-(4-fluorofenoximetil)-N-(2-hidroxietyl)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-(4-fluorofenoximetil)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-N-(oxetan-3-ilmetil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 10 7-((4-fluorofenoxi)metil)-N-(3-hidroxiopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- N-ciclopropil-7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-((4-fluorofenoxi)metil)-N-metoxi-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 15 7-(4-fluorofenoximetil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-3-propionil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 20 7-((4-fluorofenoxi)metil)-3-(1-hidroxiopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-(4-fluorofenoximetil)-3-(1-hidroxietyl)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-(4-fluorofenoximetil)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 25 3-acetil-7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 2-(7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)-N-metilacetamida;
- 30 3-ciclopropanocarbonil-7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-(4-fluorofenoximetil)-3-[1-(hidroxiimino)etil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-3-(oxetano-3-carbonil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 35 7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietyl)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-3-(trifluoroacetil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 40 2-ciclopropil-N-etil-7-((4-fluorofenoxi)metil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-(4-fluorofenoximetil)-N-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 2-ciclopropil-7-(4-fluorofenoximetil)-N-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 45 N-etil-7-(4-fluorofenoximetil)-5-oxo-2-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-((4-fluorofenoxi)metil)-N-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 50 N-etil-7-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-(4-fluorofenoximetil)-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-(4-fluorofenoximetil)-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 55 7-((3-fluorofenoxi)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-((4-fluorofenoxi)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 60 7-(2,4-difluorofenoximetil)-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-(3,4-difluorofenoximetil)-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-(4-clorofenoximetil)-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 65 7-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

- 3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-7-((4-(trifluorometil)fenoksi)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-((4-fluorofenoksi)metil)-2-metil-3-(oxazol-2-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 5 7-((2-fluorofenoksi)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 4-((3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metoksi)benzonitrilo;
 10 7-((4-fluorofenoksi)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-((4-fluorofenoksi)metil)-2-metil-3-(1H-pirazol-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-((4-fluorofenoksi)metil)-2-metil-3-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 15 3-ciclopropil-7-[(4-fluorofenoksi)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 cis-2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropano-1-carbonitrilo;
 20 trans-2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropano-1-carbonitrilo;
 cis-2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropano-1-carbonitrilo;
 trans-2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropano-1-carbonitrilo;
 25 7-(4-fluorofenoximetil)-3-[cis-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 trans-7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 30 7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-3-(2-metilciclopropil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 trans-2-[2-[7-(4-fluorofenoximetil)-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil]acetonnitrilo;
 7-(4-fluorofenoximetil)-3-[2-(metoximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 35 3-(2-(fluorometil)ciclopropil)-7-((4-fluorofenoksi)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 6-fluoro-7-((4-fluorofenoksi)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 40 7-(4-fluorofenoximetil)-3-(3-hidroxipropil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-(4-fluorofenoximetil)-3-(metoximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-((4-fluorofenoksi)metil)-3-(3-hidroxioxetan-3-il)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 45 7-(4-fluorofenoximetil)-3-(4-hidroxibutan-2-il)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-(4-fluorofenoximetil)-3-[2-(2-hidroxipropan-2-il)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 50 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-pirimidin-5-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-(((4-fluorofenil)(metil)amino)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-(((4-fluorofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 55 7-(((3,4-difluorofenil)(etil)amino)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-((etil(3-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 60 7-(((2,2-difluoroetil)(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-((etil(piridin-2-il)amino)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(tiazol-2-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 65 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(tiofen-2-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

- 3-(etil((2-metil-5-oxo-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)amino)benzonitrilo;
- 5 3-(2-aminopiridin-3-il)-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-((etil(piridin-2-il)amino)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-((4-fluorofenilamino)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 10 3-butil-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 2-ciclopropil-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-pirimidin-5-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 2-etil-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 15 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 20 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-tiazol-4-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-(3-piridil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-fenil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 25 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2,3-dimetil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(5-fluoro-3-piridil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 30 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(2-fluoro-3-piridil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 3-ciclopropil-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-pirazin-2-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 35 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-isopropenil-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 40 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-piridazin-4-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 3-(5-cloro-3-piridil)-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-(4-piridil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 45 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-(1-metilpirazol-4-il)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-(1H-pirazol-4-il)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 50 5-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]piridin-3-carbonitrilo;
- 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-[5-(trifluorometil)-3-piridil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-oxazol-2-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 55 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(trifluorometil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(trans-2-(fluorometil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 60 3-etil-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-propil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[4-fluoro-N-(2-fluoroetil)anilino]metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 65 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(furan-3-il)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

- 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(furan-2-il)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 5 7-((5-fluoro-2-metilindolin-1-il)metil)-3-(furan-2-il)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(tiofen-3-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-((5-fluoro-2-metilindolin-1-il)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 10 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(4-metiltiazol-2-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 15 3-(6-aminopiridin-3-il)-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(prop-1-inil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-vinil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 20 3-bromo-2-ciclopropil-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 3-(3,5-difluorofenil)-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-(1-metilpirazol-3-il)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 25 3-(2-amino-4-piridil)-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(5-metoxi-3-piridil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 30 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-morfolino-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 3-(dimetilamino)-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 35 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-(pirrolidin-1-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-(((3,4-difluorofenil)(etil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo;
- 7-((etil(3-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo;
- 40 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo;
- 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo;
- 7-((5-fluoro-2-metilindolin-1-il)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo;
- 45 7-(((3-cianofenil)(etil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo;
- 7-((etil(piridin-2-il)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo;
- 50 2-metil-7-((2-metilindolin-1-il)metil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo;
- 7-(((3,5-difluorofenil)(etil)amino)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo;
- 55 6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona;
- 2-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-6,7,8,9-tetrahidropirimido[2,1-b][1,3]benzotiazol-4-ona;
- 6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona;
- 60 6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona;
- 6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]spiro[2,3-dihidrociclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-1,1'-ciclopentano]-8-ona;
- 6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2,3-dihidrociclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-1,8-dione;
- 65 6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-1,1-dimetil-2,3-dihidrociclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona;

- 2-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-8,9-dihidro-6H-pirano[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-4-ona;
- 2-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-7-metil-8,9-dihidro-6H-pirido[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-4-ona;
- 5 6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-8-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-1-carboxamida;
- 6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-8-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-1-carbonitrilo;
- 10 2-[6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-8-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-1-il]acetoniitrilo;
- 6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-1-(2-idroxietyl)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona;
- 2-((etyl(4-fluorofenil)amino)metil)-6-(metoximetil)-7,8-dihidrociclopenta[4,5]tiazolo[3,2-a]pirimidin-4(6H)-ona;
- 15 2-[6-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-8-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-1-il]acetamida;
- 3-ciclohexil-7-[[etyl(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 20 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-isopropil-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 3-ciclopentil-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 25 3-ciclobutil-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 3-*terc*-butil-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 30 3-acetil-7-((etyl(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(1-idroxi-1-metil-etyl)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 35 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(1-idroxietyl)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 3-[(dimetilamino)metil]-7-[[etyl(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 40 3-(azetidil-1-ilmetil)-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-[(3-idroxiacetidin-1-il)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 45 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-etyl)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-((etyl(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(idroximetil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 50 7-[[etyl(4-fluorofenil)amino]metil]-3-(metoximetil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[[etyl(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-3-(1H-pirazol-1-ilmetil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-(metilsulfonilmetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 55 3-(etoximetil)-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 2-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]acetoniitrilo;
- 60 3-*terc*-butil-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(1-idroxi-1-metil-etyl)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(1-idroxietyl)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 65 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-(6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptan-1-ilmetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

- 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-[(2-hidroxi-etilamino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 3-(etil((3-(hidroximetil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)amino)benzonitrilo;
 5 3-[etil-[[3-(metoximetil)-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]amino]benzonitrilo;
 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-3-((metiltio)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 10 3-cloro-7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-fluoro-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 15 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-yodo-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 3-cloro-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 20 7-[(N-etilanilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 3-(1,3-dihidroxi-propil)-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(1-fluoro-3-hidroxi-propil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 25 3-(1,3-dihidroxi-propil)-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 3-(1,2-dihidroxi-etil)-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 30 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-3-(3-hidroxi-propil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(3-metoxi-propil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(4-hidroxi-butil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 35 7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-3-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-3-(2-metoxi-etil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 40 3-(7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)propanamida;
 3-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]propanonitrilo;
 3-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N,N-dimetil-propanamida;
 45 7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 2-(7-[[etil(4-fluorofenil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropano-1-carbonitrilo;
 50 7-((5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-((3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 55 7-((3-cloro-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-((5-cloro-3-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-7-((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 60 7-((1H-indazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-((5-(2-hidroxi-etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 65

- 7-((3-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 5 7-((3-ciclopropil-4-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-((5-ciclopropil-4-fluoro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 10 7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-((3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 15 7-[(5-ciclopropil-3-metil-pirazol-1-il)metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[(3-ciclopropil-5-metil-pirazol-1-il)metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 20 7-[(3,5-diciclopropilpirazol-1-il)metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-((3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil)-6-fluoro-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 25 1-((3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carbonitrilo;
- 7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-6-fluoro-3-(trans-2-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 30 1-[[3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;
- 7-[[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 35 7-[(6-fluoroindazol-1-il)metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-isopropil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 40 7-[(3,5-dimetilpirazol-1-il)metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[(5-fluoroindazol-1-il)metil]-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 45 5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-((3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 50 7-((3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 2-metil-3-(pirimidin-5-il)-7-((5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 2-metil-7-((5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 55 7-((3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-((1H-indazol-1-il)metil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 60 7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-((3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 65

- 7-((3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 5 7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-N-etil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 2-ciclopropil-7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-N-etil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 10 2-ciclopropil-7-((3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-N-etil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 2-metil-5-oxo-7-((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo;
- 15 7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo;
- 7-((3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo;
- 3-(1-idroxiutil)-2-metil-7-((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 20 3-acetil-7-((5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 3-acetil-7-((3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 25 3-(2-idroxiopropan-2-il)-2-metil-7-((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-((5-fluoro-3-metil-1H-indazol-1-il)metil)-3-(1-idroxiutil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 30 7-(1-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(trans-2-(idroximetil)ciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-(1-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(2-(idroximetil)-1-metilciclopropil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 35 3-((3-(trans-2-(idroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo;
- 3-((6-fluoro-3-(2-(idroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo;
- 2-fluoro-3-((3-(trans-2-(idroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo;
- 40 3-(trans-2-(idroximetil)ciclopropil)-7-(isoquinolin-4-ilmetil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 3-(trans-2-(idroximetil)ciclopropil)-2-metil-7-(3-(trifluorometil)bencil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 45 3-((3-(trans-2-(idroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)-4-metilbenzonitrilo;
- 4-fluoro-3-((3-(trans-2-(idroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo;
- 3-fluoro-5-((3-(trans-2-(idroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo;
- 50 2-fluoro-5-((3-(trans-2-(idroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo;
- 3-[[3-[trans-2-(idroximetil)ciclopropil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]-4-metoxi-benzonitrilo;
- 55 3-(2-(idroximetil)ciclopropil)-2-metil-7-(4-(trifluorometil)bencil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 4-((3-(trans-2-(idroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)picolinonitrilo;
- 4-ciclopropil-3-((3-(trans-2-(idroximetil)ciclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo;
- 60 7-(3-cianobencil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-(3-ciano-2-fluorobencil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-(3-cloro-2-fluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 65 N-metil-7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;

- N-etil-7-(2-fluoro-3-metilbencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 5 7-(2-cloro-5-cianobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- N-etil-2-metil-5-oxo-7-(3-(trifluorometil)bencil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-(3-cianobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 10 7-(3-ciano-2-fluorobencil)-2-ciclopropil-N-etil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-(3-ciano-5-fluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 15 N-etil-7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-(3-ciano-2-fluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 20 N,2-dimetil-5-oxo-7-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[(3-clorofenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[2-ciclopropil-5-(trifluorometil)fenil]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 25 N-etil-2-metil-5-oxo-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- N-etil-7-(2-etil-4,5-difluorobencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 30 7-[[3-(difluorometil)-2-fluoro-fenil]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-((6-cianopiridin-2-il)metil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[3-(difluorometil)-2-fluoro-fenil]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 35 7-[[2-fluoro-3-(idrossimetil)fenil]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-(3-ciclopropil-2-fluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 40 7-(3-ciano-2-fluorobencil)-N-etil-6-fluoro-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-(3-ciano-2-fluorobencil)-6-fluoro-N,N-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 45 7-(3-ciano-2-fluorobencil)-N-etil-6-fluoro-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 6-fluoro-7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-(5-ciano-2-metilbencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 50 7-(5-ciano-2-fluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-(2-cloro-5-fluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-(3-ciano-2-fluorobencil)-N-etil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 55 N-etil-7-(5-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- N-etil-2-metil-7-(naftalen-1-ilmetil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 60 N-etil-7-(5-fluoro-2-metilbencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-(3-ciano-4-fluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- N-etil-2-metil-7-((1-metil-1H-indazol-4-il)metil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 65 N-etil-2-metil-7-(3-(metilsulfonamido)bencil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;

- 7-(5-ciano-2-(trifluorometil)bencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 5 7-(4-cloro-2-metilbencil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-(2,5-difluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-(3-cianobencil)-2-ciclopropil-N-etil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 10 N-etil-7-(2-fluorobencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-(2,3-difluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- N-etil-7-(3-fluorobencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 15 7-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[(2,5-diclorofenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 20 N,2-dimetil-5-oxo-7-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[(5-ciano-2-fluoro-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[(3-cloro-5-ciano-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 25 7-[(3-ciclopropilfenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[(2,5-difluorofenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 30 7-[(3,4-difluorofenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[(2,3-difluorofenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 35 7-[(2,4-diclorofenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[(3-fluoro-4-metil-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 40 7-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[(2-ciclopropil-4-fluoro-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-(5-ciano-2-(2-fluoroetil)bencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 45 7-(2-cloro-3-cianobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- N-etil-7-(6-etil-2,3-difluorobencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 50 7-(5-ciano-2-etilbencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-(2-ciclopropil-5-fluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-(5-ciano-2-ciclopropilbencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 55 N-etil-7-(5-fluoro-2-propilbencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[2-fluoro-3-(fluorometil)fenil]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 60 N-etil-7-(1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- N-etil-7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-N,2-dimetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 3-((3-(2-cianociclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo;
- 65 3-((3-(2-cianociclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo;

- 6-((3-(2-cianociclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)picolinonitrilo;
- 3-((3-(2-cianociclopropil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)-4-metoxibenzonitrilo;
- 2-metil-3-(pirimidin-5-il)-7-(3-(trifluorometil)bencil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 2-fluoro-3-((2-metil-5-oxo-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo;
- 3-((3-ciclopropil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo;
- 7-(isoquinolin-4-ilmetil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 3-((2-metil-5-oxo-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo;
- 7-(5-fluoro-2-metoxibencil)-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 2-fluoro-3-((3-(furan-2-il)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo;
- 3-bromo-2-metil-7-(3-(metilsulfonil)bencil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-(3-ciano-2-fluorobencil)-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- N-(cianometil)-7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-(3-cianobencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo;
- 7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo;
- 10-(4-fluorofenoximetil)-3-(hidroximetil)-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona;
- 10-(4-fluorofenoximetil)-3-(2-hidroxietil)-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona;
- 7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-3-metilsulfonil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 3-(hidroximetil)-10-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona;
- 10-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona;
- 10-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona;
- 10-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-3,3-dimetil-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona;
- 10-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-3,3-dimetil-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona;
- 10-[[3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-3,3-dimetil-7-tia-1,9-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),8,10-trien-12-ona;
- 3-((3-acetil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo;
- 7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-3-(1-hidroxietil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 3-((3-acetil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil)benzonitrilo;
- 7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-3-(hidroximetil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-3-((metilamino)metil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[[3-ciclopropil-2-fluoro-fenil]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;

- N-etil-2-metil-5-oxo-7-[(2,3,6-trifluorofenil)metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 5 2-fluoro-3-[(2-metil-3-oxazol-2-il-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)metil]benzonitrilo;
- 7-[(5-ciano-3-ciclopropil-2-fluoro-fenil)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- N-etil-7-[(2-fluoro-3-metoxi-fenil)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 10 7-[(3-ciclopropil-2-fluoro-fenil)metil]-6-fluoro-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 2-[7-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida;
- 7-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)metil]-N-etil-6-fluoro-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 15 7-[(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 2-fluoro-3-[[2-metil-3-(2-metilciclopropil)-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]benzonitrilo;
- 20 2-[7-[(3-ciclopropil-2-fluoro-fenil)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida;
- N-etil-6-fluoro-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 25 7-[(3-ciano-2-fluoro-fenil)metil]-6-fluoro-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[(2-cloro-4,5-difluoro-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 30 7-[[4,5-difluoro-2-(2-fluoroetil)fenil]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 2-[7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida;
- 2-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida;
- 35 7-[(5-cloro-3-metil-pirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[(3-cloro-5-metil-pirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 40 7-[(3-cloro-5-ciclopropil-pirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[(5-cloro-3-ciclopropil-pirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-7-[[4-(trifluorometil)tiazol-2-il]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 45 2-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida;
- N-etil-2-metil-7-[[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 50 N-etil-2-metil-7-[[3-metil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 55 7-[[3-(difluorometil)-2-fluoro-fenil]metil]-6-fluoro-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[3-(difluorometil)-2-fluoro-fenil]metil]-N-etil-6-fluoro-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 60 7-(4-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienilmetil)-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- N-etil-7-[[2-fluoro-3-(1-idroxiciclopropil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- N-etil-7-[[2-fluoro-3-(1-fluorociclopropil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 65 N-etil-7-[[2-fluoro-3-[1-(fluorometil)vinil]fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;

- 7-[(2-etinil-4,5-difluoro-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 5 2-fluoro-3-[[2-metil-5-oxo-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]benzonitrilo;
- 3-[[3-(2,2-difluorociclopropil)-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]-2-fluoro-benzonitrilo;
- N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 10 7-[(3-ciano-2-fluoro-fenil)metil]-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[3-(difluorometil)-2-fluoro-fenil]metil]-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 15 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- N-etil-7-[[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 20 N-etil-7-[[3-metil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-3-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 25 7-[(3-ciano-2-fluoro-5-metil-fenil)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)metil]-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 30 2-metil-7-[[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 35 7-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 40 7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 45 2-cloro-N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- N-metil-7-[[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 50 N-metil-7-[[3-metil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)metil]-N-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 55 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 60 2-metil-7-[[3-metil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 2-cloro-7-[(3-ciano-2-fluoro-fenil)metil]-N-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[(3-ciano-2-fluoro-fenil)metil]-N-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 65 N-etil-2-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]acetamida;

- N,2-dimetil-5-oxo-7-[[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 3-[[2-cloro-5-oxo-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]-2-fluoro-benzonitrilo;
- 2-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida;
- 7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 2-[7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida;
- 2-[7-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida;
- 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-3-(metilsulfonilmetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-3-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- N-etil-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- N-etil-7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 2-fluoro-3-[[3-(2-metilciclopropil)-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]benzonitrilo;
- 3-[[2-cloro-3-(2-metilciclopropil)-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]-2-fluoro-benzonitrilo;
- N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-isopropil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 2-fluoro-3-[[5-oxo-2-(trifluorometil)-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]benzonitrilo;
- 6-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona;
- 6-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona;
- N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metoxi-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 6-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona;
- 2-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 2-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo;
- 6-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona;
- 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida;
- 2-[7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida;
- 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-3-(2-idroxiciclopropil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo;
- 2-ciano-N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-N-isopropil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;

- 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(1-idroxi-1-metil-etil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(1-idroxi-1-metil-etil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 5 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(1-idroxi-1-metil-etil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(1-idroxi-1-metil-etil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 10 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-N-sec-butil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
 3-[[3-(azetidina-1-il)-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]-2-fluoro-benzonitrilo;
 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo;
 15 7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo;
 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-ciclopropil-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-ciclopropil-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 20 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(2-metilciclopropil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 3-acetil-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 25 3-acetil-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 2-cloro-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-3-(2-metilciclopropil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-pirimidin-5-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 30 7-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
 7-[[5-cloro-2-piridil]-metil-amino]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
 35 7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metoxi-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metoxi-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
 7-[[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metoxi-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
 40 7-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metoxi-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
 2-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo;
 45 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(1H-pirazol-5-il)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(1H-pirazol-5-il)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(3-piridil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 50 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-isopropenil-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(5-fluoro-3-piridil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 55 7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(5-fluoro-3-piridil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-propanoil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-propanoil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 60 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-tiazol-2-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 N-etil-7-[[5-fluoro-2-piridil]-metil-amino]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
 65 2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo;

2-[7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo;

- 5 N-etil-7-[[etil-(5-fluoro-2-piridil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
N-etil-7-[[etil(2-piridil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 10 3-(5-cloro-3-piridil)-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
3-(5-cloro-3-piridil)-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-tiazol-4-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 15 7-[[5-cloro-2-piridil)-etil-amino]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
7-[(5-ciclopropilpirazol-1-il)metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-[2-metilciclopropil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 20 2-etoxi-N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(2-fluoro-3-piridil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 25 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-oxazol-2-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-oxazol-2-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 30 7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
7-[[5-cloro-2-piridil)-metil-amino]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 35 7-[(3,5-dicloropirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
N-etil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 40 3-acetil-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
3-acetil-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
3-[(4-cloropirazol-1-il)metil]-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 45 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-isopropenil-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-pirimidin-5-il-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 50 7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-pirimidin-5-il-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(3-piridil)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 55 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-5-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-etoxi-N-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-etoxi-N-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 60 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(2-metilpropanoil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(2-metilpropanoil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 65 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-N-[(1R)-1-metilpropil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;

- 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-N-[(1S)-1-metilpropil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
 7-[[4-cloro-2-piridil]-etil-amino]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
 5 7-[[5-fluoro-2-piridil]-metil-amino]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(metoximetil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 10 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-ciclopropil-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(metilsulfonilmetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(pirazol-1-ilmetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 15 2-[7-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo;
 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-ciclobutil-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-ciclobutil-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 20 2-[7-[[5-cloro-2-piridil]-metil-amino]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo;
 7-[[etil-(5-fluoro-2-piridil)amino]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 25 3-cloro-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 3-cloro-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 2-[7-[[4,5-difluoro-2-metoxi-fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo;
 30 2-[7-[[etil-(5-fluoro-2-piridil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo;
 7-[[5-cloro-2-piridil]-etil-amino]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 35 5-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]piridin-3-carbonitrilo;
 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(2,2,2-trifluoroacetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(2-metilciclopropil)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 40 7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(2-metilciclopropil)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-pirimidin-5-il-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 45 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-etil-3-(3-piridil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-3-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-etil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[[5-bromo-2-piridil]-etil-amino]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
 50 N-etil-7-[[etil-(5-fluoro-2-piridil)amino]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
 3-(azetidin-1-il)-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 55 2-[7-[[5-metoxi-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo;
 2-[7-[[3-metoxi-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo;
 3-acetil-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-etil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 60 3-acetil-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-etil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo;
 65 2-[7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo;

- 3-bromo-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 3-bromo-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 5 3-cloro-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metoxi-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 3-cloro-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metoxi-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-metilsulfanil-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 10 2-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-1-(hidroximetil)ciclopropanocarbonitrilo;
 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(ciclopropilmetil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 15 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(2-hidroxi-1-metil-etil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(2-hidroxi-1-metil-etil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(ciclopropanocarbonil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 20 3-bromo-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 3-bromo-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 25 7-[(3-amino-5-cloro-pirazol-1-il)metil]-3-bromo-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[(5-amino-3-cloro-pirazol-1-il)metil]-3-bromo-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]acetonitrilo;
 30 N-etil-7-[[5-fluoro-2-piridil]-metil-amino]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 35 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metoxi-3-(3-piridil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 2-[7-[[5-bromo-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo;
 3-cloro-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 40 3-cloro-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 2-acetil-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
 45 2-acetil-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 50 2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo;
 3-acetil-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 55 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 3-acetil-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metoxi-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 3-acetil-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metoxi-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 60 3-bromo-7-[(5-cloro-3-nitro-pirazol-1-il)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(1H-pirazol-5-il)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 65 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-tiazol-4-il-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

- 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(5-fluoro-3-piridil)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-propanoil-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 5 2-[7-[(3,5-dicloropirazol-1-il)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo;
 2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]propanonitrilo;
 10 2-[7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]propanonitrilo;
 2-fluoro-3-[[3-[2-metilciclopropil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]benzonitrilo;
 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(3-fluoroazetidin-1-il)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 15 3-(5-cloro-3-piridil)-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 7-[(3,5-dicloropirazol-1-il)metil]-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
 3-[[3-acetil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]-2-fluoro-benzonitrilo;
 20 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-(difluorometil)-N-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
 7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-(difluorometil)-N-etil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
 25 (Z)-3-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]prop-2-enenitrilo;
 (E)-3-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]prop-2-enamida;
 (E)-3-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]prop-2-enenitrilo;
 30 (Z)-3-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]prop-2-enenitrilo;
 (E)-3-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]prop-2-enamida;
 35 N-etil-7-[[5-isobutil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
 2-[2-cloro-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo;
 2-[2-cloro-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo;
 40 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 2-[7-[(4-cloro-1-metil-pirazol-3-il)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo;
 45 2-[2-metil-5-oxo-7-[[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo;
 2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-6-fluoro-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo;
 50 2-[2-metil-7-[[1-metil-4-(trifluorometil)imidazol-2-il]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo;
 (E)-3-[7-[(N-etil-4-fluoro-anilino)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]prop-2-enenitrilo;
 7-[(4-fluorofenoxi)metil]-3-[[2-hidroxietyl(metil)amino]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 55 7-[(4-fluorofenoxi)metil]-3-[[2-hidroxietyl(amino)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 2-[7-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N,N-dimetil-acetamida;
 60 7-[(2-ciano-4,5-difluoro-fenil)metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
 7-[(2-ciclopropil-4,5-difluoro-fenil)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
 3-[2-(azetidin-1-il)-2-oxo-etil]-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 65 7-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-3-(4H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

- 2-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-propanamida;
- 3-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-propanamida;
- 7-[[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[5-etil-1,3-benzoxazol-6-il]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[3-cloropirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[5-cloropirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 2-[7-[[3-ciano-2-fluoro-fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida;
- N-etil-7-[[2-fluoro-3-(1-idroxiampil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[4,5-difluoro-2-oxazol-2-il-fenil]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 2-fluoro-3-[[2-metil-5-oxo-3-propanoil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]benzonitrilo;
- 7-[[4,5-difluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-N,2-dimetil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-N-etil-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 3-[[2-cloro-3-ciclopropil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]-2-fluoro-benzonitrilo;
- 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-3-(pirazol-1-ilmetil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- N,2-dimetil-7-[[3-metil-4-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- N,2-dimetil-7-[[5-metil-4-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 2-fluoro-3-[[8-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-6-il]metil]benzonitrilo;
- 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-3-[hidroxi(tiazol-2-il)metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 2-fluoro-3-[[3-metil-8-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-6-il]metil]benzonitrilo;
- 2-[7-[[4-fluorofenoksi]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]-N-metil-acetamida;
- 2-fluoro-3-[[1-(hidroxiampil)-8-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-6-il]metil]benzonitrilo;
- 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-N-(2-idroxi-1-metil-etil)-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 3-[[3-(2,3-dimetilciclopropil)-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]-2-fluoro-benzonitrilo;
- 6-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-1-(hidroxiampil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[3,4]tiazolo[1,4-a]pirimidin-8-ona;
- 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- N-etil-6-fluoro-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[4-fluorofenoksi]metil]-5-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- N-ciclopentil-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[4,5-dicloropirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[3,4-dicloropirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;

- N-etil-2-metil-7-[[metil(tiazol-2-il)amino]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[(4-cloropirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 5 N-etil-2-metil-7-[[metil-(1-metilpirazol-4-il)amino]metil]-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[(4-fluorofenoksi)metil]-2-(trifluorometil)-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 10 7-[[3-etoksi-2-piridil]-metil-amino]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[3,5-dimetilisoxazol-4-il)-metil-amino]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 3-ciclopropil-7-[(4-fluorofenoksi)metil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 15 7-[(4-fluorofenoksi)metil]-3-pirimidin-5-il-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[(4-fluorofenoksi)metil]-3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 20 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-3-(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- N-etil-7-[[etil(4-piridil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- N-etil-7-[[etil(3-piridil)amino]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 25 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(2-metoksi-3-piridil)-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-isopropenil-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 30 3-(5-cloro-3-piridil)-7-[[5-cloro-2-piridil)-metil-amino]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(3-piridil)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-5-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetoksi)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 35 7-[[3-cloro-6-(trifluorometil)-2-piridil]metil]-2-metil-3-(2-metilciclopropil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[[5-cloro-2-piridil)oximetil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-etil-3-(3-piridil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 40 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-pirrolidin-1-il-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- N-etil-7-[[5-metoksi-2-piridil)-metil-amino]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 45 3-(2-cloro-3-piridil)-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 3-(2-cloro-3-piridil)-7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 50 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(3-piridil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(3-piridil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(3-metoxiazetidin-1-il)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 55 5-[7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]piridin-3-carbonitrilo;
- 7-[(3,5-diisopropilpirazol-1-il)metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
- 2-[7-[(4-cloro-2-metil-pirazol-3-il)metil]-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo;
- 60 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-(2-metilazetidin-1-il)-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 2-[7-[(3,5-dicloropirazol-1-il)metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo;
- 65 7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-3-[2-(2-hidroxietil)ciclopropil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

- 3-cloro-7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
 5-cloro-1-[[3-[2-metilciclopropil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]pirazol-3-carbonitrilo;
 5 5-cloro-2-[[3-[(2-metilciclopropil)-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]metil]pirazol-3-carbonitrilo;
 7-[[5-etoxi-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-N-etil-2-metil-5-oxo-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida;
 N-etil-7-[[5-isobutil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida; y
 10 2-[2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil]acetonitrilo;
 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
 15 32. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, que es 2-[7-[[5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]-5-oxo-2-(trifluorometil)tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 20 33. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, que es 7-(4-fluorofenoximetil)-3-[trans-2-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 25 34. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, que es 3-acetil-7-((etil(4-fluorofenil)amino)metil)-2-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 35 35. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, que es 7-(3-ciano-2-fluorobencil)-N-etil-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 30 36. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, que es N-etil-7-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 37. Una composición farmacéutica que comprende: (a) una cantidad eficaz de al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-36; y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.
 35 38. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-37 para su uso como un medicamento.
 40 39. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-37 para su uso en el tratamiento del dolor, dolor neuropático, dolor inflamatorio, neuropatía periférica, apoplejía, epilepsia, neurodegeneración, esquizofrenia, toxicomanías, trastornos del estado de ánimo, trastorno por estrés postraumático, crisis epilépticas, convulsiones, deterioro de la memoria asociado a la edad, depresión, apoplejía, traumatismo craneoencefálico, isquemia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
 45