

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 697 051**

(51) Int. Cl.:

A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 473/00 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2011 PCT/EP2011/058276**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2011 WO11147753**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2011 E 11720777 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 2575969**

(54) Título: **Actividad antiviral de heterociclos bicíclicos**

(30) Prioridad:

**02.08.2010 GB 201012889
26.05.2010 US 396474 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.01.2019

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**DE JONGHE, STEVEN;
GAO, LING-JIE;
HERDEWIJN, PIET;
HERMAN, JEAN;
JANG, MIYEON;
LEYSEN, PIETER;
LOUAT, THIERRY;
NEYTS, JOHAN;
PANNECOUQUE, CHRISTOPHE y
VANDERHOYDONCK, BART**

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 697 051 T3

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

DESCRIPCIÓN

Actividad antiviral de heterociclos bicíclicos

Campo de la invención

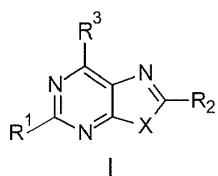
5 La presente invención se refiere a una clase de tiazolo[5,4-d]pirimidinas para el uso para tratar o prevenir infecciones víricas, particularmente infecciones con virus de ARN que pertenecen a la familia de los Retroviridae, la familia de los Flaviviridae y la familia de los Picornaviridae y más preferiblemente infecciones con Virus de Inmunodeficiencia Humana 1 (VIH1), Virus de Inmunodeficiencia Humana 2 (VIH2), virus de la Hepatitis C (VHC), virus del Dengue, y enterovirus como virus de Coxsackie, Rhinovirus y Poliovirus.

Antecedentes de la invención

- 10 Las tiazolo[5,4-d]pirimidinas pueden considerarse como análogos estructurales de las purinas, en donde el resto imidazol se sustituye por un sistema anular 1,3-tiazol. Aunque la química de la purina se describe de forma extensa en la bibliografía, el número de artículos de química médica que describen la síntesis y evaluación biológica de las tiazolopirimidinas es limitado. Aparentemente, el andamiaje de tiazolopirimidina no se usa muy frecuentemente en los programas de descubrimiento de fármacos.
- 15 Sin embargo, se han presentado actividades biológicas de ciertas tiazolo[5,4-d]pirimidinas. Se encontró que la 2,5-diaminotiazolo[5,4-d]pirimidin-7(6H)-ona, un tio-isóstero de 8-amino-guanina, es un inhibidor débil de la nucleósido de purina fosforilasa (J. C. Sircar et al. J. Med. Chem. 1986, 29, 1804-1806). Las tiazolo[5,4-d]pirimidinas se incluyeron en varias solicitudes de patente como activadores de caspasas e inductores de la apoptosis (documento WO2008/057402), agentes anti-angiogénicos (documento WO2004/01314), inhibidores del receptor del factor de crecimiento (documento EP1731523), inhibidores de la proteína de choque térmico 90 (documento WO2008/059368) e inhibidores de xantina oxidasa (documento WO2007/004688). El documento WO2008/152390 describe tiazolo[5,4-d]pirimidinas y su uso como inhibidores de la fosfatidilinositol-3 quinasa. El documento WO 2008/005303 describe análogos de tiazolo[5,4-d]pirimidina que modulan el receptor vaniloide 1 (TRPV1) y su uso para el tratamiento de enfermedades, tales como dolor, artritis, picor, tos, asma o enfermedad inflamatoria intestinal.
- 20 25 Sin embargo hay una continua necesidad en la técnica de compuestos específicos y altamente terapéuticamente activos, tales como, aunque no limitados a, fármacos para tratar las infecciones/enfermedades víricas tales como polio, sida, hepatitis C, fiebre del Dengue e infecciones con Rhinovirus. En particular, hay una necesidad en la técnica de proporcionar compuestos antivirales, que sean activos en una dosis mínima para sustituir los fármacos existentes que tienen significativos efectos secundarios y para disminuir los costes del tratamiento. Por consiguiente, 30 en vista de las relativamente pocas oportunidades de agentes antivirales efectivos en bajas dosis con bajos perfiles de toxicidad y efectos secundarios razonables, existe una necesidad en la técnica de la identificación de agentes antivirales alternativos para varias enfermedades víricas.

Compendio de la invención

- 35 La presente invención se basa en el descubrimiento inesperado de que ciertas combinaciones de sustituyentes en diferentes posiciones del sistema anular tiazolo[5,4-d]pirimidina, dichas combinaciones no estando sugeridas por la técnica anterior, son capaces de satisfacer una o más de las necesidades médicas enumeradas anteriormente en la presente memoria y mostrar propiedades biológicas inesperadas, en particular tienen una significativa actividad antiviral. El alcance de la invención se define por las reivindicaciones. Cualquier tema que se salga del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con propósitos informativos. Cualquier referencia en la descripción a 40 métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para usar en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia. La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



en donde

- 45 - X es S;

- R¹ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, ácido carboxílico, acilo, tioacilo, alcoxcarbonilo, aciloxi, carbonato, carbamato, arilo, amino, acetamido, amino N-protectido, (mono- o di) alquil C₁₋₇ amino, (mono- o di) arilamino, (mono- o di) cicloalquil C₃₋₁₀ amino, (mono- o di) hidroxialquil C₁₋₇ amino, (mono- o di) alquil C₁₋₄ arilamino, mercaptoalquilo C₁₋₇, alquil C₁₋₇ oxi;

- R³ se selecciona del grupo que consiste en (mono- o di-) alquilo C₁₋₁₂ amino; monoarilamino; diarilamino; (mono- o di-) cicloalquil C₃₋₁₀ amino; (mono- o di-) hidroxialquil C₁₋₇ amino; (mono- o di-) alquil C₁₋₄ arilamino; (mono- o di-) arilalquil C₁₋₄ amino; morfolinilo; mercaptoalquilo C₁₋₇; alcoxi C₁₋₇, aralquilitio, piperidinilo, pirrolidinilo, homopiperazinilo y piperazinilo, en donde dicho piperidinilo, pirrolidinilo, homopiperazinilo o piperazinilo está opcionalmente N-sustituido con un sustituyente R²⁰ seleccionado del grupo que consiste en formilo, acilo, tioacilo, amida, tioamida, sulfonilo, sulfinilo, carboxilato, tiocarboxilato, acilo amino-sustituido, alcoxialquilo, cicloalquil C₃₋₁₀ - alquilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, dialquilaminoalquilo, alquilo sustituido con heterociclo, alquilo sustituido con acilo, alquilo sustituido con tioacilo, alquilo sustituido con amido, alquilo sustituido con tioamido, alquilo sustituido con carboxilato, alquilo sustituido con tiocarboxilato, (acilo sustituido con amino)alquilo, heterocíclico, éster de ácido carboxílico, ω -cianoalquilo, éster de ácido ω -carboxílico-alquilo, haloalquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, arilalquenilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo, en donde el resto arilo de cada uno de dichos radicales arilalquenilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, haloalquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, arloxi, arilalquiloni, oxiheterocíclico, alquiloni sustituido con heterocíclico, tioalquilo C₁₋₇, tiocicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tio-heterocíclico, arilalquilitio, alquilitio sustituido con heterocíclico, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ácido carboxílico o ésteres o tioésteres o haluros o anhídridos o amidas de los mismos, ácido tiocarboxílico o ésteres o tioésteres o haluros o anhídridos o amidas de los mismos, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino y fenilhidrazino; y
- R² se selecciona del grupo que consiste en grupos heteroarilo y arilo; halógeno; alquilo C₁₋₇; alquenilo C₂₋₇; alquinilo C₂₋₇; haloalquilo C₁₋₇; cicloalquilo C₃₋₁₀; carboxialquilo C₁₋₇; carboxiarilo; alcoxi C₁₋₇; cicloalcoxi C₃₋₁₀; arloxi; arilalquiloni; oxiheterocíclico; alquiloni sustituido con heterocíclico; tioalquilo C₁₋₇; tiocicloalquilo C₃₋₁₀; tioarilo; tioheterocíclico; arilalquilitio; alquilitio sustituido con heterocíclico; hidroxilamino; tioacilamino; alcoxiamino; tioalquilamino; acetil; tioacetal; ácido carboxílico; ésteres de ácido carboxílico, ácido tiocarboxílico; ésteres, tioésteres, haluros, anhídridos, amidas y tioamidas de ácido tiocarboxílico; hidroxilo; sulfhidrilo; nitro; ciano; carbamoilo; tiocarbamoilo; ureido; tioureido; amino; alquilamino; cicloalquilamino; alquenilamino; cicloalquenilamino; alquinilamino; arilamino; arilalquilamino; hidroxialquilamino; mercaptoalquilamino; amino heterocíclico; arilamino sustituido con heterocíclico; alquilmamino sustituido con heterocíclico; oximino; alquilogimino; hidrazino; alquilhidrazino; fenilhidrazino; ésteres, tioésteres, haluros, anhídridos, amidas y tioamidas de los mismos; sustituyentes aromáticos o heterocíclicos sustituidos con un espaciador alifático entre el anillo de tiazolo[5,4-d]pirimidina y el sustituyente aromático o heterocíclico, en donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, haloalquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, arloxi, arilalquiloni, oxiheterocíclico, alquiloni sustituido con heterocíclico, tioalquilo C₁₋₇, tiocicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tioheterocíclico, arilalquilitio, alquilitio sustituido con heterocíclico, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ácido carboxílico o ésteres o haluros o anhídridos o amidas del mismo, ácido tiocarboxílico o ésteres o tioésteres o haluros o anhídridos o amidas del mismo, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico; en donde dicho espaciador alifático es una cadena alifática ramificada o lineal, saturada o insaturada, de 1 a 7 átomos de carbono que contiene opcionalmente una o más funciones, átomos o radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, hidroxilo, tiol, éter, tioéter, acetal, tioacetal, amino, imino, oximino, alquilogimino, aminoácido, ciano, acilamino, tioacilamino, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, ácido carboxílico o éster o haluro o anhídrido o amida, ácido tiocarboxílico o éster o tioéster o haluro o anhídrido o amida, nitro, tioalquilo C₁₋₇, tiocicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxilamino, mercaptoamino, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido con heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido con heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfonilo, sulfinilo y sulfonamido;
- 50 en donde el grupo acilo se refiere a un grupo carbonilo adyacente a un alquilo C₁₋₇, un cicloalquilo C₃₋₁₀, un arilo, un arilalquilo o un grupo heterocíclico o se selecciona del grupo que comprende alcanoilo, cicloalcanoilo, cicloalquilcanoilo, alquenoilo, alquiltioalcanoilo, alcanosulfonilo, aloxicarbonilo, alquilcarbamoi, alquilcarbamidoilo, alcoxialilo, aroilo, aralcanoilo, aralquenoilo, araloxialcanoilo, ariltioalcanoilo, arilaminoalcanoilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, arilcarbamoi, arilgioxiloilo, ariltiocarbamoilo, arilcarbamidoilo, carbonilo heterocíclico, alcanoilo heterocíclico, en donde dicho grupo heterocíclico es un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 a 7 miembros con uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre en dicho anillo;
- 55 y/o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un estereoisómero del mismo y/o un solvato del mismo;
- 60 para usar en la prevención o tratamiento de una infección vírica en un animal, mamífero o ser humano.

La presente invención también se refiere a un compuesto que tiene la fórmula I para usar en la prevención o tratamiento de trastornos víricos, que incluyen infección vírica, en un animal, preferiblemente un mamífero, y más

preferiblemente un ser humano.

En realizaciones más específicas de la invención, dicha infección vírica es una infección con un virus de la familia de los Retroviridae, la familia de los Flaviviridae o la PicoRNAAviridae. En realizaciones más particulares de la invención, dicha infección vírica es una infección con un virus del género Lentivirus, Hepacivirus, Flavivirus o Enterovirus. En

5 realizaciones incluso más particulares de la invención, dicha infección vírica es una infección con un virus de las especies VIH1, VIH2, VHC, virus del Dengue, Poliovirus, Rhinovirus o virus Coxsackie.

También puede proporcionarse una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que tiene la fórmula I y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para usar en la prevención o tratamiento de una infección vírica en un animal, mamífero o ser humano. Dicha composición puede 10 comprender además uno o más fármacos biológicamente activos que se seleccionan del grupo que consiste en fármacos inmunosupresores y/o immunomoduladores, y/o fármacos antineoplásicos, y/o fármacos antivirales.

La presente invención se describirá ahora adicionalmente. En los siguientes pasos, diferentes aspectos de la 15 invención se definen en más detalle. Cada aspecto así definido puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica que sea preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características indicadas como que son preferidas o ventajosas.

Descripción detallada de la invención

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para el uso según la invención, en donde, R³ y 20 R² tienen cualquiera de los valores que se describen en esta memoria y R¹ se selecciona del grupo extendido que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇, amino, halógeno, ciano, ácido carboxílico, acilo, tioacilo, aloxicarbonilo, aciloxi, carbonato, carbamato, arilo, acetamido, amino N-protégido, (mono- o di) alquil C₁₋₇ amino, (mono- o di) arilamino, (mono- o di) cicloalquil C₃₋₁₀ amino, (mono- o di) hidroxialquil C₁₋₇ amino, (mono- o di) alquil C₁₋₄-arilamino, mercaptoalquilo C₁₋₇, y alquil C₁₋₇ oxi.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para el uso según la invención, en donde, R³ y 25 R² tienen cualquiera de los valores que se describen en esta memoria y R¹ se selecciona del grupo que comprende arilo, amino, acetamido, amino N-protégido, (mono- o di) alquil C₁₋₇ amino, (mono- o di) arilamino, (mono- o di) cicloalquil C₃₋₁₀ amino, (mono- o di) hidroxialquil C₁₋₇ amino, (mono- o di) alquil C₁₋₄-arilamino; preferiblemente, dicho R¹ se selecciona del grupo que comprende amino, amino N-protégido, (mono- o di) alquil C₁₋₇ amino, (mono- o di) arilamino, (mono- o di) cicloalquil C₃₋₁₀ amino, (mono- o di) alquil C₁₋₄-arilamino; preferiblemente, dicho R¹ se 30 selecciona del grupo que comprende amino, (mono- o di) alquil C₁₋₇ amino, (mono- o di) arilamino; preferiblemente, dicho R¹ se selecciona del grupo que comprende amino, y (mono- o di) alquil C₁₋₇ amino; más preferiblemente R¹ es amino.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para el uso según la invención, en donde, R³ y 35 R¹ tienen cualquiera de los valores como se describen en esta memoria y R² se selecciona del grupo extendido que consiste en grupos hidrógeno, acilamino, heteroarilo y arilo; halógeno; alquilo C₁₋₇; alquenilo C₂₋₇; alquinilo C₂₋₇; haloalquilo C₁₋₇; cicloalquilo C₃₋₁₀; carboxialquilo C₁₋₇; carboxiarilo; alcoxi C₁₋₇; cicloalcoxi C₃₋₁₀; ariloxi; arilalquilo; oxiheterocíclico; alquilo sustituido con heterocíclico; tioalquilo C₁₋₇; tiocicloalquilo C₃₋₁₀; tioarilo; tioheterocíclico; 40 arilalquilitio; alquilitio sustituido con heterocíclico; hidroxilamino; tio-acilamino; alcoxiamino; tioalquilamino; acetal; tioacetal; ácido carboxílico; ésteres de ácido carboxílico, ácido tiocarboxílico; ésteres, tioésteres, haluros, anhídridos, amidas y tioamidas de ácido tiocarboxílico; hidroxilo; sulfhidrilo; nitro; ciano; carbamoilo; tiocarbamoilo; ureido; 45 tioureido; amino; alquilamino; cicloalquilamino; alquenilamino; cicloalquenilamino; alquinilamino; arilamino; arilalquilamino; hidroxialquilamino; mercaptoalquilamino; amino heterocíclico; arilamino sustituido con heterocíclico; alquilamino sustituido con heterocíclico; oximino; alquinoximino; hidrazino; alquilhidrazino; fenilhidrazino; ésteres, 50 tioésteres, haluros, anhídridos, amidas y tioamidas de los mismos; sustituyentes aromáticos o heterocíclicos sustituidos con un espaciador alifático entre el anillo de tiazolo[5,4-d]pirimidina y el sustituyente aromático o heterocíclico, en donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, haloalquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo; oxiheterocíclico, 55 alquilo sustituido con heterocíclico, tioalquilo C₁₋₇, tiocicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tio-heterocíclico, arilalquilitio, alquilitio sustituido con heterocíclico, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxiamino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ácido carboxílico o ésteres o tioésteres o haluros o anhídridos o amidas del mismo, ácido tiocarboxílico o ésteres o tioésteres o haluros o anhídridos o amidas del mismo, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico; en donde dicho espaciador alifático es una cadena 60 alifática ramificada o lineal, saturada o insaturada, de 1 a 7 átomos de carbono que contiene opcionalmente una o más funciones, átomos o radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, hidroxilo, tiol, éter, tioéster, acetal, tioacetal, amino, imino, oximino, alquinoximino, aminoácido, ciano, acilamino, tioacilamino, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, ácido carboxílico o éster o haluro o anhídrido o amida, ácido tiocarboxílico o éster o tioéster o haluro o anhídrido o amida, nitro, tioalquilo C₁₋₇, tiocicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxilamino, mercaptoamino, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino,

alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido con heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido con heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfonilo, sulfinilo o sulfonamido.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I, una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un estereoisómero del mismo y/o un solvato del mismo, para el uso según la invención, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en amino, acetamido, amino N-protegido, (mono- o di) alquil C₁₋₇ amino, (mono- o di) arilamino, (mono- o di) cicloalquil C₃₋₁₀ amino, (mono- o di) hidroxialquil C₁₋₇ amino, (mono- o di) alquil C₁₋₄-arilamino.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para el uso según la invención, en donde, R¹ y R² tienen cualquiera de los valores descritos en esta memoria y R³ se selecciona del grupo que consiste en monoarilamino; diarilamino; (mono- o di-) arilalquil C₁₋₄ amino; morfolinilo; alcoxi C₁₋₇, aralquistio, piperidinilo, pirrolidinilo, homopiperazinilo y piperazinilo, en donde dicho piperidinilo, pirrolidinilo, homopiperazinilo o piperazinilo está opcionalmente N-sustituido con un sustituyente R²⁰, en donde R²⁰ tiene el mismo significado que se define en esta memoria.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para el uso según la invención, en donde, R¹ y R³ tienen cualquiera de los valores como se describen en esta memoria y R² se selecciona del grupo que consiste en grupos heteroarilo y arilo; alquilo C₁₋₇; cicloalquilo C₃₋₁₀; haloalquilo C₁₋₇; carboxialquilo C₁₋₇; carboxiarilo; alcoxi C₁₋₇; cicloalcoxi C₃₋₁₀; ariloxi; arilalquilo; alquilo sustituido con heterocíclico; tioalquilo C₁₋₇; tiocicloalquilo C₃₋₁₀; tioarilo; tioheterocíclico; arilalquistio; alquistio sustituido con heterocíclico; hidroxilamino; acilamino; tioacilamino; alcoxiamino; carbamoilo; tiocarbamoilo; sustituyentes aromáticos o heterocílicos sustituidos con un espaciador alifático entre el anillo de tiazolo[5,4-d]pirimidina y el sustituyente aromático o heterocíclico, en donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo; tioalquilo C₁₋₇; tiocicloalquilo C₃₋₁₀; tioarilo; tioheterocíclico, arilalquistio, alquistio sustituido con heterocíclico, carbamoilo, tiocarbamoilo, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, acilamino, tioacilamino, ciano, en donde dicho espaciador alifático es una cadena alifática ramificada o lineal, saturada o insaturada de 1 a 7 átomos de carbono que contiene opcionalmente una o más funciones, átomos o radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, tiol, éter, tioéter, amino, ciano, acilamino, nitro, tioalquilo C₁₋₇.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para el uso según la invención, en donde R³ es homopiperazinilo o piperazinilo, en donde dicho homopiperazinilo o piperazinilo está cada uno respectivamente opcionalmente N-sustituido con un sustituyente R²⁰, en donde R²⁰ tiene el mismo significado que se define en esta memoria.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para el uso según la invención, en donde R¹ es amino.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para el uso según la invención, en donde, R¹ y R³ tienen cualquiera de los valores como se describen en esta memoria y R² se selecciona del grupo que consiste en fenilo; piridin-3-ilo; piridin-2-ilo; piridin-4-ilo; 4-fluorofenetilo; 4-fluorofenilo; 4-bromofenetilo; pentilo; tolilo; (4-fluorofenil)butilo; (4-fluorofenil)propilo; 4-clorofenilo; 4-metilfenetilo; 3,4-dimetoxifenetilo; 3-metoxifenetilo; furan-2-ilo; 2-feniletilo; ciclohexilo; metoxilmetilo; ciclopropilo; 2-tiofen-2-iletilo; ciclopentil-(4-fluorofenil)metilo; 1-(4-fluorofenil)propilo; 4-fluorofenilamino; metilsulfinilo; 1-(4-clorofenil)etilo; 3-metoxifenilo; 4-clorofenilo; 4-clorofenilmetilo; N-oxopiridina-3-ilo; 1-(4-clorofenil)ciclopropilo; 3,4-diclorofenilo; metiltio; 1-fenilciclopropilo; 1-(4-fluorofenil)etilo; 1-(4-fluorofenil)-2-feniletilo; 2-(4-fluorofenoxy)etilo; morfolino; preferiblemente 4-fluorofenilo, 4-fluorobencilo, 4-fluorofenetilo, 2-(4-fluorofenoxy)etilo, 1-(4-fluorofenil)etilo, 1-(4-fluorofenil)-2-feniletilo, 3-piridilo, 3-metoxifenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, 3,4-diclorofenilo, 1-fenilciclopropilo, 1-(4-clorofenil)ciclopropilo, 2-tiofen-2-iletilo, pentilo y 2-feniletilo.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para el uso según la invención, en donde, R¹ y R² tienen cualquiera de los valores descritos en esta memoria y R³ se selecciona del grupo que consiste en piperazinil-1-carboxilato de p-tolilo; N-metil-N-p-tolilpiperazinil-1-carboxamida; N-p-tolilpiperazinil-1-carbotioamida; N-hexilpiperazinil-1-carboxamida; 4-(N-4-fluorofenilcarboxamida)piperazin-1-ilo; N-ciclohexilpiperazinil-1-carboxamida; N-fenilpiperazinil-1-carboxamida; N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazinil-1-carboxamida, piperazin-1-il-2-(4-

clorofenoxy)etanona; piperazin-1-il-2-(4-metoxifenoxi)etanona; bencilsulfonilpiperazin-1-ilo; N-(4-cianofenil)piperazinil-1-carboxamida; N-(4-metoxibencil)piperazinil-1-carboxamida; N-(4-clorofenil)piperazinil-1-carboxamida; N-m-

tolilpiperazinil-1-carboxamida; piperazin-1-il-2-(m-toliloxi)etanona; piperazin-1-il-2-(4-clorofenoxy)-2-metilpropan-1-

ona; piperazin-1-il-2-(4-trifluorometoxifenoxi)etanona; piperazin-1-il-2-(4-fluorofenoxy)etanona; piperazin-1-il-2-(4-

bromofenoxy)etanona; piperazin-1-il-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona; piperazin-1-il-2-(3-clorofenoxy)etanona; 4-

acetilfenoxi-piperazin-1-il-etafona; piperazin-1-il-2-oxoetoxi)benzoato; piperazin-1-il-2-(4-hidroxifenoxi)etanona; piperazin-1-il-3-(4-bromofenil)propan-1-ona; N-(2-metoxifenil)piperazinil-carboxamida; N-(4-bromofenil)piperazinil-

carboxamida; N-(2,4-difluorofenil)piperazinil-carboxamida; piperazin-1-il-2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etanona; piperazin-1-il-2-(2,4-diclorofenoxy)etanona; (metilfenilcarbamoil)metil]piperazin-1-ilo; (fenoxietil)piperazin-1-ilo; [(4-

clorofenil)acetil]-piperazin-1-ilo; [(4-clorofenil)acetil]-piperazin-1-ilo; [2-(3-nitrofenoxi)acetil]-piperazin-1-ilo; 4-(2-metoxietil)-piperazin-1-ilo; 4-acetilpiperazin-1-ilo; 4-isobutylpiperazin-1-ilo; 3-cloro-4-fluorofenilamino; 4-(2-fenoxietil)piperazin-1-ilo; 4-benzoylpiperidina-1-ilo; (4-clorofenoxyacetil)pirrolidin-3-(S)-ilamino; 1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-(S)-ilamino; 1-benciloxicarbonilpiperidin-3-ilamino; 3-(R)-(4-clorobenzolamino)-pirrolidin-1-ilo; 3-(R)-[2-(4-clorofenoxi)-acetilamino]pirrolidin-1-ilo; 3-(R)-terc-butoxicarbonilamino; 4-(fenetilcarbamoil-metil)piperazin-1-ilo; 4-tiazol-2-il-piperazina-1-ilo; 4-[metilfenilcarbamoil]-metil)piperazin-1-ilo; [(4-clorofenoxi)acetil]homopiperazin-1-ilo; 4-fenilmetanosulfonilpiperazin-1-ilo; 4-(3-fenilpropionil)piperazin-1-ilo; 4-[2-fenoxiacetyl]piperazin-1-ilo; 4-[2-(4-clorofenil)acetil]piperazin-1-ilo; 4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]piperazin-1-ilo; 4-(fenilsulfonil)piperazin-1-ilo; pirimidin-7-il-piperazinil-1-carboxilato; 4-bencilpiperazin-1-ilo; piperazin-1-il-1-10 morfolinoetanona; 4-pentilpiperazin-1-ilo; 4-(tiazol-2-il)piperazin-1-ilo; 4-m-tolilpiperazin-1-ilo; 3-metoxipropilamino; etoxi; 2-metoxietoxi; benciltio; bencilamino; preferiblemente metiltio, piperazin-1-ilo, etoxi, morfolino, 4-m-tolilcarbamoil-piperazin-1-ilo, 4-(4-clorofenoxyacetil)piperazin-1-ilo, 4-[2-(4-bromofenoxi)acetil]-piperazin-1-ilo, 4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]-piperazin-1-ilo, y 4-(2-fenoxyacetil)-piperazin-1-ilo.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto para el uso según la invención, en donde R² se 15 selecciona del grupo que consiste en 4-fluorofenilo, 4-fluorobencilo, 4-fluorofenetilo, 2-(4-fluorofenoxi)etilo, 1-(4-fluorofenil)etilo, 1-(4-fluorofenil)-2-feniletilo, 3-piridilo, 3-metoxifenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, 3,4-diclorofenilo, 1-fenilciclopropilo, 1-(4-clorofenil)ciclopropilo, 2-tiofen-2-iletilo, pentilo y 2-feniletilo; R¹ es amino; y R³ se selecciona del 20 grupo que consiste en metiltio, piperazin-1-ilo, etoxi, morfolino, 4-m-tolilcarbamoil-piperazin-1-ilo, 4-(4-clorofenoxyacetil)piperazin-1-ilo, 4-[2-(4-bromofenoxi)acetil]-piperazin-1-ilo, 4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]-piperazin-1-ilo y 4-(2-fenoxyacetil)-piperazin-1-ilo.

En una realización, la presente invención abarca un derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina que tiene la fórmula general I, para el uso según la invención, en donde

- X es S;

- R¹ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, ácido carboxílico, acilo, tioacilo, alcoxycarbonilo, 25 aciloxi, carbonato, carbamato, arilo, amino, acetamido, amino N-protectido, (mono- o di) alquil C₁₋₇ amino, (mono- o di) arilamino, (mono- o di) cicloalquil C₃₋₁₀ amino, (mono- o di) hidroxialquil C₁₋₇ amino, (mono- o di) alquil C₁₋₄ arilamino, mercaptoalquilo C₁₋₇, alquil C₁₋₇ oxi;

- R³ se selecciona del grupo que consiste en (mono- o di-) alquilo C₁₋₁₂ amino; monoarilamino; diarilamino; (mono- o di-) cicloalquil C₃₋₁₀ amino; (mono- o di-) hidroxialquil C₁₋₇ amino; (mono- o di-) alquil C₁₋₄ arilamino; (mono- o di-) arilalquil C₁₋₄ amino; morfolinilo; mercaptoalquilo C₁₋₇; alcoxi C₁₋₇, homopiperazinilo y piperazinilo,

en donde dicho homopiperazinilo o piperazinilo está opcionalmente N-sustituido con un sustituyente R²⁰ 30 seleccionado del grupo que consiste en formilo, acilo, tioacilo, amida, sulfonilo, sulfinilo, carboxilato, tiocarboxilato, acilo sustituido con amino, alcoxialquilo, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, dialquilaminoalquilo, alquilo sustituido con heterocíclico, alquilo sustituido con acilo, alquilo sustituido con tioacilo, alquilo sustituidos con 35 amido, alquilo sustituido con tioamido, alquilo sustituido con carboxilato, alquilo sustituido con tiocarboxilato, (acilo sustituido con amino)alquilo, heterocíclico, éster de ácido carboxílico, •-cianoalquilo, • -éster carboxílico-alquilo, haloalquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, arilalquenilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo,

en donde el resto arilo de cada uno de dichos radicales arilalquenilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo está 40 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, haloalquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilogoxi, oxiheterocíclico, alquilogoxi sustituido con heterocíclico, tioalquilo C₁₋₇, 45 tiocicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tio-heterocíclico, arilalquilito, alquilito sustituido con heterocíclico, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxiamino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ácido carboxílico o ésteres o tioésteres o haluros o anhídridos o amidas del mismo, ácido tiocarboxílico o ésteres o tioésteres o haluros o anhídridos o amidas del mismo, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino,

mercaptoalquilamino, amino heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino y fenilhidrazino; y

- R² se selecciona del grupo que consiste en grupos heteroarilo y arilo; halógeno; alquilo C₁₋₇; alquenilo C₂₋₇; alquinilo 50 C₂₋₇; haloalquilo C₁₋₇; carboxialquilo C₁₋₇; carboxiariilo; alcoxi C₁₋₇; cicloalcoxi C₃₋₁₀; ariloxi; arilalquilogoxi; oxiheterocíclico; alquilogoxi sustituido con heterocíclico; tioalquilo C₁₋₇; tiocicloalquilo C₃₋₁₀; tioarilo; tioheterocíclico; arilalquilito; alquilito sustituido con heterocíclico; hidroxilamino; tio-acilamino; alcoxiamino; tioalquil-amino; acetal; tio-acetal; ácido carboxílico; ésteres de ácido carboxílico; ácido tiocarboxílico; ésteres, tioésteres, haluros, anhídridos, amidas y tioamidas de ácido tiocarboxílico; hidroxilo; sulfhidrilo; nitro; ciano; carbamoilo; tiocarbamoilo; ureido; tioureido; amino; alquilamino; cicloalquilamino; alquenilamino; ciclo-alquenilamino; alquinilamino; arilamino; 55 arilalquilamino; hidroxialquilamino; mercaptoalquil-amino; amino heterocíclico; arilamino sustituido con heterocíclico; alquilamino sustituido con heterocíclico; oximino; alquilogoximo; hidrazino; alquilhidrazino; fenilhidrazino; ésteres, tioésteres, haluros, anhídridos, amidas y tioamidas de los mismos; sustituyentes aromáticos o heterocíclicos sustituidos con un espaciador alifático entre el anillo de tiazolo[5,4-d]pirimidina y el sustituyente aromático o

heterocíclico,

- en donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, haloalquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquiloxi, oxiheterocíclico, alquilogxi sustituido con

5 heterocíclico, tioalquilo C₁₋₇, tiocicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tio-heterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido con heterocíclico, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxiamino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ácido carboxílico o ésteres o tioésteres o haluros o anhídridos o amidas del mismo, ácido tiocarboxílico o ésteres o tioésteres o haluros o anhídridos o amidas del mismo, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico; y

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

20 una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un estereoisómero del mismo y/o un solvato del mismo.

Una realización de la presente invención se refiere a una tiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I, cualquier subgrupo de la misma, o formas estereoisoméricas de la misma, para el uso según la invención, en donde R² y R³ tienen cualquiera de los valores que se describen en esta memoria y R¹ se selecciona del grupo que consiste en amino, acetamido, amino N-protectido, (mono- o di) alquil C₁₋₇ amino, (mono- o di) arilamino, (mono- o di) cicloalquil C₃₋₁₀ amino, (mono- o di) hidroxialquil C₁₋₇ amino, (mono- o di) alquil C₁₋₄-arilamino.

Una realización de la presente invención se refiere a una tiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I, cualquier subgrupo de la misma, o formas estereoisoméricas de la misma, para el uso según la invención, en donde R² y R¹ tienen cualquiera de los valores que se describen en esta memoria y R³ es homopiperazinilo o piperazinilo.

30 Una realización de la presente invención se refiere a tiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I, cualquier subgrupo de la misma, o formas estereoisoméricas de la misma, para el uso según la invención, en donde R¹ y R³ tienen cualquiera de los valores como se describen en esta memoria y R² se selecciona del grupo que consiste en 4-fluorofenilo, 4-fluorobencilo, 4-fluorofenetilo, 2-(4-fluorofenoxy)etilo, 1-(4-fluorofenil)etilo, 1-(4-fluorofenil)-2-feniletilo, 3-piridilo, 3-metoxifenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, 3,4-diclorofenilo, 1-fenilciclopropilo, 1-(4-clorofenil)ciclopropilo, 2-tiopheno-2-ietylilo, pentilo y 2-feniletilo.

Una realización de la presente invención se refiere a una tiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I, cualquier subgrupo de la misma, o formas estereoisoméricas de la misma, para el uso según la invención, en donde R² y R³ tienen cualquiera de los valores que se describen en esta memoria y R¹ se selecciona del grupo que consiste en amino, metilo e hidrógeno.

40 Una realización de la presente invención se refiere a una tiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I, cualquier subgrupo de la misma, o formas estereoisoméricas de la misma, para el uso según la invención, en donde R² y R¹ tienen cualquiera de los valores como se describen en esta memoria y R³ se selecciona del grupo que consiste en metiltio, piperazin-1-ilo, etoxi, morfolino, 4-m-tolilcarbamoil-piperazin-1-ilo, 4-(4-clorofenoxyacetil)piperazin-1-ilo, 4-[2-(4-bromofenoxy)acetil]-piperazin-1-ilo, 4-[2-(3-nitrofenoxy)acetil]-piperazin-1-ilo y 4-(2-fenoxyacetil)-piperazin-1-ilo.

45 Una realización de la presente invención se refiere a una tiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I, cualquier subgrupo de la misma, o formas estereoisoméricas de la misma, para el uso según la invención, en donde R² se selecciona del grupo que consiste en 4-fluorofenilo, 4-fluorobencilo, 4-fluorofenetilo, 2-(4-fluorofenoxy)etilo, 1-(4-fluorofenil)etilo, 1-(4-fluorofenil)-2-feniletilo, 3-piridilo, 3-metoxifenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, 3,4-diclorofenilo, 1-fenilciclopropilo, 1-(4-clorofenil)ciclopropilo, 2-tiopheno-2-ietylilo, pentilo y 2-feniletilo.

50 Una realización de la presente invención se refiere a una tiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I, cualquier subgrupo de la misma, o formas estereoisoméricas de la misma, para el uso según la invención, seleccionándose del grupo que consiste en: 2-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amino; 2-(4-fluorobencil)-7-(metiltio)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amino; 2-(2-(4-fluorofenoxy)etil)-7-(metiltio)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amino; 2-(4-fluorofenil)-5-metil-7-metiltio-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 2-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amino; 2-(4-fluorobencil)-7-(piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amino; 2-(4-fluorofenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amino; 7-(benciltio)-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amino; 2-(4-fluorofenil)-7-(2-metoxietoxi)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amino; 7-ethoxi-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amino; 7-ethoxi-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amino; 2-(4-fluorofenil)-N-7-(3-

fenil)acetil]piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletil)-7-(4-(4-cloro-benzoil)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina; y 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletil)-7-(4-m-tolilcarbamoi)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina.

La presente invención también se refiere a una tiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I, cualquier subgrupo de la misma, o formas estereoisoméricas de la misma, para usar en la prevención o tratamiento de trastornos víricos, que incluyen infecciones víricas en un animal. En una realización, dicho animal es un mamífero. En una realización, dicho animal es un ser humano.

En realizaciones más específicas, dicha infección vírica es una infección con un virus de la familia de los Retroviridae, la familia de los Flaviviridae o la PicoRNAViridae. En realizaciones más particulares, dicha infección vírica es una infección con un virus del género Lentivirus, Hepacivirus, Flavivirus o Enterovirus. En realizaciones incluso más particulares, dicha infección vírica es una infección con un virus de las especies VIH1, VIH2, VHC, virus del Dengue, Poliovirus, Rhinovirus o virus Coxsackie.

Puede proporcionarse también una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una tiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I, cualquier subgrupo de la misma, o formas estereoisoméricas de la misma, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para usar en la prevención o tratamiento de una infección vírica en un animal, un mamífero o un humano. En una realización, dicha composición farmacéutica comprende además uno o más fármacos biológicamente activos que se seleccionan del grupo que consiste en fármacos inmunosupresores y/o immunomoduladores, y/o fármacos antineoplásicos, y/o fármacos antivirales.

En una realización particular, la presente invención se refiere también a los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I, para el uso según la invención, seleccionándose del grupo que consiste en:

- 20 - 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-fluorobencil)-7-(piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-fluorofenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-fluorofenil)-7-(2-metoxietoxi)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 7-etoxi-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 25 - 7-etoxi-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-fluorofenil)-N-7-(3-metoxipropil)tiazolo[5,4-d]pirimidina-5,7-diamina
- 2-(4-fluorofenil)-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-fluorobencil)-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-fluorofenil)-7-(4-m-tolil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 30 - 2-(4-fluorofenil)-7-(4-(tiazol-2-il)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-fluorofenil)-7-(4-pentil)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-1-morfolinoetanona
- 7-(4-bencil)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- bencil-4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxilato
- 35 - 2-(4-fluorofenil)-7-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona
- 40 - 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona
- 2-(4-clorofenoxy)-1-(4-(2-(4-fluorofenil)-5-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(2-(4-fluorofenoxy)ethyl)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona

- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona
- 5 - 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(2,4-diclorofenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenoxy)propan-1-ona
- 1-(4-(5-amino-2-(1-(4-fluorofenil)etil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona
- 4-(5-amino-2-(1-(4-fluorofenil)etil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida
- 10 - 5-amino-2-ciclopropil-7-metoxitiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-ciclopropil-7-N-piperazino-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(3,4-diclorofenil)-7-(N-piperazino)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(1-fenilciclopropil)-7-(N-piperazino)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-7-(N-piperazino)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 15 - 5-amino-7-N-piperazino-2-metiltio-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxyacetil)piperazin-1-il]-2-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxyacetil)piperazin-1-il]-2-metiltio-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxyacetil)piperazin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxyacetil)piperazin-1-il]-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 20 - 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxyacetil)piperazin-1-il]-2-(2-feniletil)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-ciclopropil-7-[4-(4-clorofenoxyacetil)piperazin-1-il]-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxyacetil)piperazin-1-il]-2-ciclohexiltiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxyacetil)piperazin-1-il]-2-(piridina-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxyacetil)piperazin-1-il]-2-(N-oxopiridina-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 25 - 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxyacetil)piperazin-1-il]-2-(4-clorofenilmethyl)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxyacetil)piperazin-1-il]-2-(4-clorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxyacetil)piperazin-1-il]-2-(3-metoxifenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxyacetil)piperazin-1-il]-2-(1-(4-clorofenil)etil)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxyacetil)piperazin-1-il]-2-(4-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 30 - 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-[2-(4-bromofenoxy)acetil]-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-[2-(3-nitrofenoxy)acetil]-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-(2-fenoxyacetil)-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(3-nitrofenoxy)acetil]-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(4-clorofenil)acetil]-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 35 - 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-m-tolilcarbamoilpiperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-fenoxyacetil]-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-[4-(4-clorobenzoil)-piperazin-1-il]-tiazolo[5,4-d]pirimidina

- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-[4-(3-fenilpropionil)piperazin-1-il]-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-[4-fenilmetanosulfonilpiperazin-1-il]-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxy)acetil]homopiperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[(metilfenilcarbamoil)-metil)piperazin-1-il]-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5 - 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-tiazol-2-il-piperazina-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-(fenetilcarbamoil-metil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-((3-(R)-terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(3-(R)-[2-(4-clorofenoxy)-acetilamino]pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(3-(R)-(4-clorobenzoylamino)-pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 10 - 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-benciloxicarbonilpiperidin-3-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-(S)-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-(4-clorofenoxyacetil)pirrolidin-3-(S)-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-benzoilpiperidina-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-(2-fenoxietil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 15 - 5-amino-2-[1-(4-fluorofenil)propil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxy)acetil)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[ciclopentil-(4-fluorofenil)metil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxy)acetil)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-piperazin-1-il-2-(2-tiofen-2-il-etyl)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletil)-7-(4-[2-(4-cloro-fenoxy)acetil)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletil)-7-(4-[2-(4-cloro-fenil)acetil)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 20 - 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletil)-7-(4-(4-cloro-benzoil)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletil)-7-(4-m-tolilcarbamoilpiperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-fenil-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(2-furil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 25 - 1-(4-(5-amino-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(furan-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(furan-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(2,4-diclorofenoxy)etanona
- 30 - 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona
- 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazina-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxamida
- 35 - 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-bromofenil)piperazina-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(2-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida

- 5-amino-7-(N-piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-3-(4-bromofenil)propan-1-ona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-hidroxifenoxy)etanona
- 5 - 4-(2-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-oxoetoxi)benzoato de metilo
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxy)etanona
- 2-(4-acetilfenoxy)-1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxy)etanona
- 4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazina-1-carboxamida
- 10 - 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxy)etanona
- 4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazina-1-carboxamida
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona
- 15 - 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)-2-metilpropan-1-ona
- 2-(3-metoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(3,4-dimetoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 20 - 2-(4-metilfenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 1-(4-(5-amino-2-(3-metoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(3-metoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(3-metoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(3,4-dimetoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxy)etanona
- 25 - 1-(4-(5-amino-2-(3,4-dimetoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-metilfenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-metilfenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-metilfenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona
- 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 30 - 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-4-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-clorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 1-(4-(5-amino-2-(4-clorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona
- 35 - 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-trifluorometoxifenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)-2-metilpropan-1-ona

- 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona
- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-nn-tolilpiperazina-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-clorofenil)piperazina-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-metoxibencil)piperazina-1-carboxamida
- 5 - 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazina-1-carboxamida
- 1-(4-(5-amino-2-(4-clorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(piridin-4-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(piridin-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona
- 2-(4-fluorofenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 10 - 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 2-(3-(4-fluorofenil)propil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-(4-fluorofenil)butil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-bromofenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-pentil-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 15 - 7-(piperazin-1-il)-2-p-toliltiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 1-(4-(5-amino-2-(3-(4-fluorofenil)propil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(3-(4-fluorofenil)propil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-(4-fluorofenil)butil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-(4-fluorofenil)butil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona
- 20 - 1-(4-(5-amino-2-p-toliltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-p-toliltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-pentiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-pentiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-bromofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona
- 25 - 1-(4-(5-amino-2-(4-bromofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona
- 1-(4-(2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona
- 1-(4-(2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona
- 1-(4-(2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona
- 1-(4-(2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona
- 30 - 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-fenilpiperazina-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-ciclohexilpiperazina-1-carboxamida
- 5-amino-7-[4-(N-4-fluorofenilcarboxamida)piperazin-1-il]-2-(piridina-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-hexilpiperazina-1-carboxamida
- 35 - 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazina-1-carbotioamida
- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-metil-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxilato de p-tolilo.

En otra realización particular, la invención se refiere a derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I, además de composiciones farmacéuticas para usar en la prevención o tratamiento de una infección vírica en un animal, mamífero o humano, comprendiendo dichas composiciones farmacéuticas dichos derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina como principio activo, representado por la fórmula estructural I mencionada anteriormente, y estando en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. La última incluye cualquier sal de adición no tóxica terapéuticamente activa cuyos compuestos representados por la fórmula estructural I son capaces de formarse con un agente formador de sal. Dichas sales de adición pueden obtenerse convenientemente tratando los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina de uso en la invención con un ácido o base formador de sal apropiado. Por ejemplo, los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina que tienen propiedades básicas pueden convertirse en la correspondiente forma de sal de adición de ácido no tóxica, terapéuticamente activa, tratando la forma de base libre con una cantidad adecuada de un ácido apropiado siguiendo procedimientos convencionales. Ejemplos de dichos ácidos formadores de sal apropiados incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos que dan por resultado la formación de sales tales como hidrohaluros (por ejemplo, hidrocloruro e hidrobromuro), sulfato, nitrato, fosfato, difosfato, carbonato, bicarbonato; y ácidos monocarboxílicos o dicarboxílicos orgánicos que dan por resultado la formación de sales tales como, por ejemplo, acetato, propanoato, hidroxiacetato, 2-hidroxipropanoato, 2-oxopropanoato, lactato, piruvato, oxalato, malonato, succinato, maleato, fumarato, malato, tartrato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzoato, 2-hidroxibenzoato, 4-amino-2-hidroxibenzoato, benceno-sulfonato, p-toluenosulfonato, salicilato, p-aminosalicilato, palmoato, bitartrato, canforsulfonato, edetato, 1,2-etanodisulfonato, fumarato, glucoheptonato, gluconato, glutamato, hexilresorcinato, hidroxinaftoato, hidroxietanosulfonato, mandelato, metilsulfato, pantotenato, esteарато, además de sales derivadas de ácidos etanodioico, propanodioico, butanodioico, (Z)-2-butenodioico, (E)-2-butenodioico, 2-hidroxibutanodioico, 2,3-dihidroxibutanodioico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico y ciclohexanosulfámico. Los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina representados por la fórmula estructural I que tienen propiedades ácidas pueden convertirse de una manera similar en la correspondiente forma de sal de adición de base no tóxica, terapéuticamente activa. Ejemplos de bases formadoras de sal apropiadas incluyen, por ejemplo, bases inorgánicas como hidróxidos metálicos tales como aquellos de metales alcalinos y alcalinotérreos como calcio, litio, magnesio, potasio y sodio, o zinc, dando por resultado la correspondiente sal metálica; bases orgánicas tales como amoniaco, alquilaminas, benzatina, hidrabamina, arginina, lisina, N₁N¹-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, procaína. Las condiciones de reacción para tratar los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina representados por la fórmula estructural I con un ácido o base formador de sal apropiado son similares a las condiciones estándar que implican al mismo ácido o base pero diferentes compuestos orgánicos con propiedades básicas o ácidas, respectivamente. Preferiblemente, en vista de su uso en una composición farmacéutica o en la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades específicas, la sal farmacéuticamente aceptable se diseñará, es decir, el ácido o base formador de sal se seleccionará de manera que de mayor solubilidad en agua, menor toxicidad, mayor estabilidad y/o velocidad de disolución más lenta al derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina de esta invención.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I para el uso para tratar o prevenir trastornos víricos, que incluyen infecciones víricas, en un animal, más específicamente un mamífero tal como un ser humano. En realizaciones más específicas, dicha infección vírica es una infección con un virus de la familia de los Retroviridae, la familia de los Flaviviridae o la PicoRNAAviridae. En realizaciones más particulares, dicha infección vírica es una infección con un virus del género Lentivirus, Hepacivirus, Flavivirus o Enterovirus. En realizaciones incluso más particulares, dicha infección vírica es una infección con un virus de las especies VIH1, VIH2, VHC, virus del Dengue, Poliovirus, Rhinovirus o virus Coxsackie.

La cantidad terapéuticamente efectiva de dicho(s) compuesto(s), especialmente para el tratamiento de infecciones víricas en humanos y otros mamíferos, preferiblemente es una cantidad que inhibe la replicación vírica. Más preferiblemente, es una cantidad que inhibe la replicación vírica del(de los) derivado(s) de fórmula I como se define en esta memoria. Dependiendo de la condición patológica a tratar y la condición del paciente, dicha cantidad efectiva puede dividirse en varias sub-unidades por día o puede administrarse en intervalos de más de un día.

Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de uso en la invención puede proporcionarse para tratar o prevenir trastornos víricos, que incluyen infecciones víricas, en un animal, más específicamente un mamífero tal como un ser humano. En realizaciones más específicas, dicha infección vírica es una infección con un virus de la familia de los Retroviridae, la familia de los Flaviviridae o la PicoRNAAviridae. En realizaciones más particulares, dicha infección vírica es una infección con un virus del género Lentivirus, Hepacivirus, Flavivirus o Enterovirus. En realizaciones incluso más particulares, dicha infección vírica es una infección con un virus de las especies VIH1, VIH2, VHC, virus del Dengue, Poliovirus, Rhinovirus o virus Coxsackie.

La presente invención proporciona además derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina representados por la fórmula estructural I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, para usar como un ingrediente biológicamente activo, es decir, principio activo, especialmente como una medicina o un agente diagnóstico o para la fabricación de un medicamento o un kit de diagnóstico. En una realización particular, dicho medicamento puede ser para la prevención o tratamiento de trastornos víricos que incluyen infecciones víricas en un animal, preferiblemente un mamífero y más preferiblemente un humano. En realizaciones más específicas, dicha infección vírica es una infección con un virus de la familia de los Retroviridae, la familia de los Flaviviridae o la PicoRNAAviridae. En realizaciones más particulares, dicha infección vírica es una infección con un virus del género Lentivirus, Hepacivirus, Flavivirus o Enterovirus. En realizaciones incluso más particulares, dicha infección vírica es una infección con un virus de las especies VIH1, VIH2, VHC, virus del Dengue, Poliovirus, Rhinovirus o virus Coxsackie.

infección con un virus de las especies VIH1, VIH2, VHC, virus del Dengue, Poliovirus, Rhinovirus o virus Coxsackie.

La presente invención proporciona además derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina representados por la fórmula estructural I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, para usar como un ingrediente biológicamente activo, es decir, principio activo tal como una cantidad que inhibe la replicación vírica de los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina representados por la fórmula estructural I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención proporciona además derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina representados por la fórmula estructural I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, para usar como un ingrediente biológicamente activo, es decir, principio activo, especialmente para tratar un trastorno vírico, que incluye una infección vírica en un animal, preferiblemente un mamífero, y más preferiblemente un humano. En realizaciones más específicas, dicha infección vírica es una infección con un virus de la familia de los Retroviridae, la familia de los Flaviviridae o la PicoRNAAviridae. En realizaciones más particulares, dicha infección vírica es una infección con un virus del género Lentivirus, Hepacivirus, Flavivirus o Enterovirus. En realizaciones incluso más particulares, dicha infección vírica es una infección con un virus de las especies VIH1, VIH2, VHC, virus del Dengue, Poliovirus, Rhinovirus o virus Coxsackie.

Las condiciones patológicas y trastornos afectados por dicho uso, y los métodos correspondientes de prevención o tratamiento, se detallan en esta memoria a continuación. Cualquiera de los usos mencionados con respecto a la presente invención puede estar restringido a un uso no médico (por ejemplo, en una composición cosmética), un uso no terapéutico, un uso no diagnóstico, un uso no humano (por ejemplo, en una composición veterinaria), o exclusivamente un uso *in vitro*, o un uso con células alejadas de un animal. También puede proporcionarse una composición farmacéutica que comprende: (a) uno o más derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina representados por la fórmula estructural I, y (b) uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

La invención también se refiere a los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina representados por la fórmula estructural I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, para usar en la inhibición de la proliferación de virus distintos de VIH1, VIH2, VHC, virus del Dengue, Poliovirus y virus Coxsackie, particularmente para usar en la inhibición de otros miembros de la familia de los Flaviviridae, que incluyen el virus de la fiebre amarilla, virus del Nilo occidental, virus de la encefalitis japonesa, virus de la diarrea vírica bovina (VDVB), virus de la hepatitis G, virus de la fiebre porcina clásica, virus de la enfermedad de la frontera aunque también para usar en la inhibición de otros virus que incluyen otros miembros de la familia de los Retroviridae tales como un alfaretrovirus, un betaretrovirus, un gammaretrovirus, un deltaretrovirus, un epsilonretrovirus, un lentivirus, y un spumavirus y otros miembros de la familia de los Picornaviridae tales como aftovirus, un avihepatovirus, un cardiovirus, un enterovirus, un erbovirus, un hepatovirus, un kobuvirus, un parechovirus, un sapelovirus, un senecavirus, un teschovirus, un tremovirus.

En otra realización, pueden proporcionarse combinaciones, preferiblemente combinaciones sinérgicas, de uno o más derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina de uso en esta invención con uno o más fármacos biológicamente activos que se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en fármacos antivirales. En otra realización dichos uno o más fármacos biológicamente activos se seleccionan del grupo que consiste en fármacos antivirales y/o fármacos inmunosupresores y/o inmunomoduladores. Agentes antivirales adecuados para la inclusión en las composiciones antivirales o preparados combinados incluyen por ejemplo, inhibidores de la replicación de VIH, replicación enteroviral (tal como replicación de Rhinovirus, Poliovirus o virus Coxsackie), replicación del virus del Dengue o replicación del VHC, tal como interferón-alfa (tanto pegilado como no pegilado), ribavirina y otros inhibidores selectivos de la replicación del VHC, tal como un compuesto que entra en el alcance de la descripción de los documentos EP1162196, WO 03/010141, WO 03/007945 y WO 03/010140, un compuesto que entra en el alcance de la descripción del documento WO 00/204425, y otras patentes o solicitudes de patente en sus familias de patentes o todos los archivos precedentes.

Como es convencional en la técnica, la evaluación de un efecto sinérgico en una combinación de fármacos puede hacerse analizando la cuantificación de las interacciones entre fármacos individuales, usando el principio del efecto medio descrito por Chou et al. en *Adv. Enzyme Reg.* (1984) 22:27. Brevemente, este principio afirma que la interacciones (sinergismo, aditividad, antagonismo) entre dos fármacos puede cuantificarse usando el índice de combinación (en adelante denominado IC) definido por la siguiente ecuación: en donde ED_x es la dosis del primer o respectivamente segundo fármaco usado solo (1a, 2a), o en combinación con el segundo o respectivamente primer fármaco (1c, 2c), que se necesita para producir un efecto dado. El dicho primer y segundo fármaco tienen efectos sinérgicos o aditivos o antagonicos dependiendo del IC< 1, IC = 1 o IC >1, respectivamente. Como se explicará en más detalle en esta memoria a continuación, este principio puede aplicarse a un número de efectos deseables tales como una actividad frente a la infección vírica o replicación vírica. Por ejemplo puede proporcionarse una composición farmacéutica o preparación combinada que tiene efectos sinérgicos frente a una infección vírica y que contiene: (a) uno o más fármacos antivirales, y (b) al menos un derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina representado por la fórmula estructural I, y (c) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos o vehículos farmacéuticamente aceptables, para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o prevención de una infección vírica.

Los fármacos inmunosupresores adecuados para la inclusión en las composiciones sinérgicas o preparados combinados pertenecen a una clase terapéutica bien conocida. Se seleccionan preferiblemente del grupo que

consiste en ciclosporina A, xantinas sustituidas (por ejemplo, metixantinas tales como pentoxifilina), daltrobán, sirulimus, tacrolimus, rapamicina (y derivados de los mismos como se definen a continuación), leflunomida (o su metabolito activo principal A771726, o análogos del mismo denominados malononitrilamidas), ácido micofenólico y sales del mismo (que incluyen la sal sódica comercializada bajo la marca registrada Mofetil®), esteroides adrenocorticales, azatioprina, brequinar, gusperimus, 6-mercaptopurina, mizoribina, cloroquina, hidroxi-cloroquina y anticuerpos monoclonales con propiedades inmunosupresoras (por ejemplo, etanercept, infliximab o kineret). Los esteroides adrenocorticales dentro del significado de esta invención incluyen principalmente glucocorticoides tales como ciprocinonida, desoxicorticosterona, fludrocortisona, flumoxonida, hidrocortisona, naflocort, procinonida, timobesona, tipredane, dexametasona, metilprednisolona, metotrexato, prednisona, prednisolona, triamcinolona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los derivados de rapamicina como se denominan en esta memoria incluyen derivados O-alquilados, particularmente 9-desoxorapamicinas, 26-dihidrorapamicinas, rapamicinas 40-O-sustituidas y rapamicinas 28,40-0,0-disustituidas (como se describen en la Patente de EE.UU. núm. 5.665.772), tal como 40-O-(2-hidroxi)etilrapamicina - también conocida como SDZ-RAD -, rapamicina pegilada (como se describe en la Patente de EE.UU. núm. 5.780.462), éteres de 7-desmetilrapamicina (como se describe en la Patente de EE.UU. núm. 6.440.991) y ésteres de polietilenglicol de SDZ-RAD (como se describe en la Patente de EE.UU. núm. 6.331.547).

Fármacos inmunomoduladores adecuados para la inclusión en las composiciones sinérgicas o preparados combinados se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en acemanano, amiprilosa, bucilamina, dimepranol, ditiocarb sódico, imiquimod, Inosina Pranobex, interferón-•, interferón-•, lentinano, levamisol, lisofilina, pidotimod, romurtida, platonina, procodazol, propagermanio, timomodulina, timopentina y ubenimex.

La composición farmacéutica o preparación combinada con actividad sinérgica frente a una infección vírica puede contener el derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina representado por la fórmula estructural I sobre un amplio intervalo de contenido dependiendo del uso contemplado y el efecto esperado de la preparación. Típicamente, el contenido de derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina en el preparado combinado está en el intervalo de 0,1 a 99,9% en peso, preferiblemente de 1 a 99% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 5 a 95% en peso.

El término "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en esta memoria en relación con composiciones farmacéuticas y preparados combinados significa cualquier material o sustancia con el que el principio activo, es decir, el derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina representado por la fórmula estructural I, y opcionalmente un agente antiviral y/o un inmunosupresor o inmunomodulador puede formularse para facilitar su aplicación o diseminación a la posición a tratar, por ejemplo, disolviendo, dispersando o difundiendo dicha composición, y/o para facilitar su almacenaje, transporte o manejo sin alterar su efectividad. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser un sólido o un líquido o un gas que se ha comprimido para formar un líquido, es decir, la composiciones pueden usarse de forma adecuada como concentrados, emulsiones, disoluciones, granulados, polvos, pulverizaciones, aerosoles, gránulos o polvos. Vehículos farmacéuticos adecuados para usar en dichas composiciones farmacéuticas y su formulación se conocen bien por los expertos en la técnica. No hay una restricción particular a su selección en la presente invención aunque, debido a la solubilidad normalmente baja o muy baja en agua de los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina de uso en esta invención, se tendrá una atención especial a la selección de combinaciones de vehículo adecuadas que puedan ayudar a formularlos apropiadamente en vista del perfil de liberación en el tiempo esperado. Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen aditivos tales como agentes humectantes, agentes de dispersión, pegatinas, adhesivos, agentes emulgentes o tensioactivos, agentes espesantes, agentes complejantes, agentes gelificantes, disolventes, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos (por ejemplo fenol, ácido sóblico, clorobutanol), agentes isotónicos (tales como azúcares o cloruro sódico), con tal que los mismos sean coherentes con la práctica farmacéutica, es decir, vehículos y aditivos que no creen un daño permanente a los mamíferos.

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse de cualquier manera conocida, por ejemplo, mezclando de forma homogénea, disolviendo, secando por pulverización, recubriendo y/o moliendo los ingredientes activos, en un procedimiento de una etapa o múltiples etapas, con el material de transporte seleccionado y, donde sea apropiado, los demás aditivos tales como agentes tensioactivos, pueden prepararse también por micronización, por ejemplo en vista de obtenerlos en forma de microesferas que tienen normalmente un diámetro de aproximadamente 1 a 10 • m, específicamente para la fabricación de microcápsulas para la liberación controlada o sostenida del(de los) ingrediente(s) biológicamente activo(s).

Agentes tensioactivos adecuados para usar en las composiciones farmacéuticas son tensioactivos no iónicos, catiónicos y/o aniónicos que tienen buenas propiedades emulgentes, dispersantes y/o humectantes. Los tensioactivos aniónicos adecuados incluyen tanto jabones solubles en agua como agentes tensioactivos sintéticos solubles en agua. Los jabones adecuados son sales de metal alcalino o alcalinotérreo, sales de amonio no sustituidas o sustituidas de ácidos grasos superiores ($C_{10}-C_{22}$), por ejemplo, las sales de sodio o potasio de ácido oleico o esteárico, o de mezclas de ácidos grasos naturales obtenibles del aceite de coco o el aceite de sebo. Los tensioactivos sintéticos incluyen sales de sodio o calcio de ácidos poliacrílicos; sulfonatos y sulfatos grasos; derivados de benzimidazol sulfonatados y alquilarilsulfonatos. Los sulfonatos o sulfatos grasos están normalmente en forma de sales de metal alcalino o alcalinotérreo, sales de amonio no sustituidas o sales de amonio sustituidas con un radical alquilo o acilo que tienen de 8 a 22 átomos de carbono, por ejemplo, la sal de sodio o calcio de ácido lignosulfónico o ácido dodecilsulfónico o una mezcla de sulfatos de alcohol graso obtenidos a partir de ácidos grasos

naturales, sales de metal alcalino o alcalinotérreo de ésteres de ácido sulfúrico o sulfónico (tal como laurilsulfato sódico) y ácidos sulfónicos de aductos de alcohol graso/óxido de etileno. Los derivados de benzimidazol sulfonatados adecuados contienen preferiblemente de 8 a 22 átomos de carbono. Ejemplos de alquilarilsulfonatos son las sales de sodio, calcio o alcanolamina de ácido dodecilbencenosulfónico o ácido dibutil-naftalensulfónico o un producto de condensación de ácido naftalensulfónico/formaldehído. Son también adecuados los correspondientes fosfatos, por ejemplo sales de éster de ácido fosfórico y un aducto de p-nonifenol con etileno y/u óxido de propileno, o fosfolípidos. Los fosfolípidos adecuados para este propósito son los fosfolípidos naturales (que se originan desde células animales o de plantas) o sintéticos del tipo cefalina o lecitina tal como por ejemplo, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerina, lisolecitina, cardiolipina, dioctanil-fosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina y sus mezclas.

Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen derivados polietoxilados y polipropoxilados de alquilenoles, alcoholes grasos, ácidos grasos, aminas o amidas alifáticas que contienen al menos 12 átomos de carbono en la molécula, alquilarenosulfonatos y dialquilsulfosuccinatos, tales como derivados de poliglicoléter de alcoholes alifáticos y cicloalifáticos, ácidos grasos saturados e insaturados y alquilenoles, conteniendo dichos derivados preferiblemente 3 a 10 grupos glicoléter y 9 a 20 átomos de carbono en el resto hidrocarbonado (alifático) y 6 a 18 átomos de carbono en el resto alquilo del alquileno. Tensioactivos no iónicos adecuados adicionales son aductos solubles en agua de polí(óxido de etileno) con polipropilenglicol, etilendiamino-polipropilenglicol que contiene 1 a 10 átomos de carbono en la cadena alquilo, cuyos aductos contienen 20 a 250 grupos de etilenglicoléter y/o 10 a 100 grupos de propilenglicoléter. Dichos compuestos normalmente contienen de 1 a 5 unidades de etilenglicol por unidad de propilenglicol. Ejemplos representativos de tensioactivos no iónicos son nonifenol-polietoxietanol, éteres poliglicólicos de aceite de ricino, aductos de polipropileno/poli(óxido de etileno), tributilfenoxipolietoxietanol, polietilenglicol y octilfenoxipolietoxietanol. Los ésteres de ácidos grasos de polietilenosorbitano (tal como trioleato de polioxietilosorbitano), glicerol, sorbitano, sacarosa y pentaeritritol también son tensioactivo no iónicos adecuados. Los tensioactivos catiónicos adecuados incluyen sales de amonio cuaternario, preferiblemente haluros, que tienen cuatro radicales hidrocarbonados opcionalmente sustituidos con halo, fenilo, fenilo sustituido o hidroxi; por ejemplo sales de amonio cuaternario que contienen como N-sustituyente al menos un radical alquilo C₈-C₂₂ (por ejemplo, cetil, laurilo, palmitilo, miristilo, oleilo) y, como sustituyentes adicionales, radicales alquilo inferior, bencilo y/o hidroxialquilo C₁₋₄ no sustituidos o halogenados. Una descripción más detallada de agentes tensioactivos adecuados para este propósito puede encontrarse por ejemplo en "McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual" (MC Publishing Crop., Ridgewood, Nueva Jersey, 1981), "Tensid-Taschenbuch", 2^a ed. (Hanser Verlag, Viena, 1981) y "Encyclopaedia of Surfactants" (Chemical Publishing Co., Nueva York, 1981). Pueden incluirse agentes formadores de estructura, espesantes o formadores de gel en las composiciones farmacéuticas y preparados combinados. Dichos agentes adecuados son en particular ácido salicílico altamente disperso, tal como el producto disponible comercialmente bajo el nombre comercial Aerosil; bentonitas; sales de tetraalquilamonio de montmorillonitas (por ejemplo, productos comercialmente disponibles bajo el nombre comercial Bentone), en donde cada uno de los grupos alquilo puede contener de 1 a 20 átomos de carbono; alcohol de cetoestearilo y productos de aceite de ricino modificado (por ejemplo, el producto comercialmente disponible bajo el nombre comercial Antisettle).

Los agentes gelificantes que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas y preparados combinados incluyen derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa, acetato de celulosa; gomas naturales tales como goma arábiga, goma de xantano, goma de tragacanto, goma guar; gelatina; dióxido de silicio; polímeros sintéticos tales como carbómeros, y mezclas de los mismos. La gelatina y celulosas modificadas representan una clase preferida de agentes gelificantes.

Otros excipientes opcionales que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas y preparados combinados incluyen aditivos tales como óxido de magnesio; tintes azo; pigmentos orgánicos e inorgánicos tales como dióxido de titanio; absorbentes de UV; estabilizadores; agentes enmascaradores del olor; realzadores de la viscosidad; antioxidantes tales como, por ejemplo, palmitato de ascorbilo, bisulfito sódico, metabisulfito sódico y mezclas de los mismos; conservantes tales como, por ejemplo, sorbato de potasio, benzoato sódico, ácido sórbico, galato de propilo, alcohol bencílico, metilparabeno, propilparabeno; agentes secuestrantes tales como ácido etilendiaminatetraacético; agentes aromatizantes tales como vainillina natural; tampones tales como ácido cítrico y ácido acético; extensores o agentes de relleno tales como silicatos, tierras diatomeas, óxido de magnesio u óxido de aluminio; agentes de densificación tales como sales de magnesio; y mezclas de los mismos. Pueden incluirse ingredientes adicionales para controlar la duración de acción del ingrediente biológicamente activo en las composiciones y preparados combinados. Pueden así conseguirse composiciones de liberación controlada seleccionando vehículos poliméricos apropiados tales como por ejemplo poliésteres, poliaminoácidos, polivinilpirrolidona, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, sulfato de protamina. La velocidad de liberación de fármaco y duración de la acción puede controlarse también incorporando el ingrediente activo en partículas, por ejemplo, microcápsulas, de una sustancia polimérica tal como hidrogeles, polí(ácido láctico), hidroximetilcelulosa, poli(metacrilato de metilo) y los demás polímeros descritos anteriormente. Dichos métodos incluyen sistemas de distribución de fármacos coloides que incluyen microesferas, microemulsiones, nanopartículas, nanocápsulas. Dependiendo de la ruta de administración, la composición farmacéutica o preparado combinado puede necesitar también recubrimientos protectores.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de las mismas. Vehículos típicos para este propósito incluyen por

lo tanto tampones acuosos biocompatibles, etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, agentes complejantes tales como ciclodextrinas, y mezclas de los mismos.

También pueden usarse otros modos de administración local de fármacos. Por ejemplo, el agente activo seleccionado puede administrarse por medio de inyección intracavernosa, o puede administrarse tópicamente, en

5 una pomada, gel o similar, o transdérmica, que incluye de forma transescrotal, usando un sistema de distribución de fármacos transdérmico convencional. La inyección intracavernosa puede realizarse mediante el uso de una jeringa o cualquier otro dispositivo adecuado. Un ejemplo de una jeringa hipodérmica útil en esta memoria se describe en la Patente de EE.UU. núm. 4.127.118, haciendo la inyección en el dorso del pene mediante la situación de la aguja al lado de cada vena dorsal e insertándola profundo en el cuerpo.

10 Ya que, en el caso de preparados combinados que incluyen el derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina de uso en esta invención y un agente antiviral y/o un inmunosupresor o inmunomodulador los ingredientes no necesariamente sacan su efecto terapéutico sinérgico directamente al mismo tiempo en el paciente a tratar, el preparado combinado dicho puede estar en forma de un kit o envase médico que contiene los dos ingredientes en forma separada pero adyacente. En el último contexto, cada ingrediente puede formularse por lo tanto de una forma adecuada para una ruta de administración diferente de la del otro ingrediente, por ejemplo, uno de ellos puede estar en la forma de una formulación oral o parenteral mientras que el otro está en la forma de una ampolla para inyección intravenosa o un aerosol.

15 La cantidad efectiva de un derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina representada por la fórmula estructural I, o de un inmunosupresor o inmunomodulador o fármaco antineoplásico o agente antiviral o inhibidor de fosfodiesterasa-4, está normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a 20 mg, preferiblemente aproximadamente 0,1 mg a 5 mg, por día por kg de peso corporal para humanos. Dependiendo de la condición patológica a tratar y la condición del paciente, dicha cantidad efectiva puede dividirse en varias sub-unidades por día o puede administrarse en intervalos de más de un día. El paciente a tratar puede ser cualquier animal de sangre caliente, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, que sufre dicha condición patológica.

20 25 Los compuestos preferidos de uso en la presente invención no son sedantes. Preferiblemente, un compuesto proporcionado en esta memoria no produce sedación a dosis intravenosas de menos de 10 mg/kg por día o a dosis orales de menos de 30 mg/kg por día. Si se desea, los compuestos proporcionados en esta memoria pueden evaluarse para la toxicidad y/o efectos secundarios (o el compuesto preferido produce efectos secundarios comparables al placebo cuando una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto se administra a un sujeto).

30 35 40 45 La toxicidad y los efectos secundarios pueden evaluarse usando cualquier método estándar. En general, el término "no tóxico" como se usa en esta memoria se entenderá como que se refiere a cualquier sustancia que, de acuerdo con criterios establecidos, es susceptible de aprobación por la Administración de Fármacos Federal de Estados Unidos para la administración a mamíferos, preferiblemente humanos. La toxicidad puede evaluarse también usando ensayos que incluyen ensayos de mutación inversa bacteriana, tal como un ensayo Ames, además de ensayos de teratogenicidad y tumorogenicidad estándar. Preferiblemente, la administración de compuestos proporcionados en esta memoria dentro de los intervalos de dosis terapéutica descritos anteriormente no da por resultado la prolongación de los intervalos QT cardíacos (por ejemplo, como se determina por electrocardiografía en cobayas, minicerdos o perros). Cuando se administran diariamente, dichas dosis además no provocan agrandamiento hepático que da por resultado un aumento de la relación del hígado al peso corporal de más del 50% sobre los controles combinados en roedores de laboratorio (por ejemplo, ratones o ratas). Dichas dosis además preferiblemente no provocan agrandamiento hepático que da por resultado un aumento de la relación del hígado al peso corporal de más del 10% sobre los controles no tratados combinados en perros u otros mamíferos que no son roedores. Los compuestos preferidos de uso en la presente invención además no promueven la liberación sustancial de enzimas hepáticas desde los hepatocitos *in vivo*, es decir, las dosis terapéuticas no elevan los niveles en suero de dichas enzimas en más del 50% sobre los controles no tratados combinados *in vivo* en roedores de laboratorio.

La presente invención se describirá adicionalmente con referencia a ciertas realizaciones y ejemplos más específicos.

Definiciones

50 Cuando se describen los compuestos de uso de la invención, los términos usados se van a construir de acuerdo con las siguientes definiciones, a menos que un contexto mande otra cosa.

Como se usa en esta memoria con respecto a un radical de sustitución, y a menos que se indique otra cosa, el término "alquilo C₁₋₇" significa radicales monovalentes hidrocarbonados acíclicos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 7 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, n-butilo, 1-metiletilo (isopropilo), 2-metilpropilo (isobutilo), 1,1-dimetiletilo (terc-butilo), 2-metilbutilo, n-pentilo, dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, n-heptilo. Por analogía, el término "alquilo C₁₋₁₂" se refiere a dichos radicales que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, es decir, hasta y que incluyen dodecilo.

Como se usa en esta memoria con respecto a un radical de sustitución, y a menos que se indique otra cosa, el término "acilo" se refiere ampliamente a un sustituyente derivado de un ácido tal como un ácido monocarboxílico

orgánico, un ácido carbónico, un ácido carbámico (que da por resultado un sustituyente carbamoilo) o el tioácido o ácido imídico (que da por resultado un sustituyente carbamidoilo) que corresponde a dichos ácidos, y el término "sulfonilo" se refiere a un sustituyente derivado de un ácido sulfónico orgánico, en donde dichos ácidos comprenden un grupo alifático, aromático o heterocíclico en la molécula. En una realización más específica de la invención dicho grupo acilo, dentro del alcance de la definición anterior, se refiere a un grupo carbonilo (oxo) adyacente a un grupo alquilo C₁₋₇, un cicloalquilo C₃₋₁₀, un arilo, un arilalquilo o un heterociclico, todos ellos siendo tal como se definen en esta memoria. Ejemplos adecuados de grupos acilo se van a encontrar a continuación. En una realización más específica de la invención dicho grupo "sulfonilo", dentro del alcance de la definición anterior, se refiere a un grupo sulfonilo adyacente a un grupo alquilo C₁₋₇, un cicloalquilo C₃₋₁₀, un arilo, un arilalquilo o un heterociclico, todos ellos siendo tal como se definen en esta memoria.

Los grupos acilo y sulfonilo que se originan a partir de ácidos monocarboxílicos alifáticos o cicloalifáticos o ácidos sulfónicos se designan en esta memoria como grupos acilo y sulfonilo alifáticos o cicloalifáticos e incluyen los siguientes:

- alcanoilo (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo);
- 15 - cicloalcanoilo (por ejemplo, ciclobutanocarbonilo, ciclopantanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, 1-adamantanocarbonilo);
- cicloalquilo-alcanoilo (por ejemplo, ciclohexilacetilo, ciclopentilacetilo);
- alquenoilo (por ejemplo acriloilo, metacriloilo, crotonoilo);
- alquiltioalcanoilo (por ejemplo metiltioacetilo, etiltioacetilo);
- 20 - alcanosulfonilo (por ejemplo mesilo, etanosulfonilo, propanosulfonilo);
- alcoxcarbonilo (por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo);
- alquilcarbamilo (por ejemplo metilcarbamilo);
- (N-alquil)-tiocabamoilo (por ejemplo (N-metil)-tiocabamoilo);
- 25 - alquilcarbamidoilo (por ejemplo metilcarbamidoilo); y
- alcoxalilo (por ejemplo metoxalilo, etoxalilo, propoxalilo);

Los grupos acilo y sulfonilo pueden originarse también a partir de ácidos monocarboxílicos aromáticos e incluyen los siguientes:

- aroilo (por ejemplo benzoilo, toluoilo, xiloilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo);
- 30 - aralcanoilo (por ejemplo fenilacetilo);
- aralquenoilo (por ejemplo cinamoilo);
- ariloxialcanoilo (por ejemplo fenoxiacetilo);
- arilthioalcanoilo (por ejemplo feniltioacetilo);
- arilaminoalcanoilo (por ejemplo N-fenilglicilo);
- 35 - arilsulfonilo (por ejemplo bencenosulfonilo, toluenosulfonilo, naftalenosulfonilo);
- ariloxicarbonilo (por ejemplo fenoxicarbonilo, naftiloxicarbonilo);
- aralcoxicarbonilo (por ejemplo benciloxicarbonilo);
- arilcarbamilo (por ejemplo fenilcarbamilo, naftilcarbamilo);
- arilgioxiloilo (por ejemplo fenilgioxiloilo);
- 40 - ariliocarbamoilo (por ejemplo feniltiocarbamoilo); y
- arilcarbamidoilo (por ejemplo fenilcarbamidoilo).

Los grupos acilo pueden originarse también a partir de ácidos monocarboxílicos heterocíclicos e incluyen los siguientes:

- heterocíclico-carbonilo, en que dicho grupo heterocíclico es como se define en esta memoria, preferiblemente un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros aromático o no aromático con uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre en dicho anillo (por ejemplo tiofenoilo, furoilo, pirrolcarbonilo, nicotinoilo); y

5 - heterocíclico-alcanoilo, en que dicho grupo heterocíclico es como se define en esta memoria, preferiblemente un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros aromático o no aromático con uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre en dicho anillo (por ejemplo tiofenenoacetilo, furilacetilo, imidazolilpropionilo, tetrazolilacetilo, 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetilo).

10 - Como se usa en esta memoria con respecto a un radical de sustitución, y a menos que se indique otra cosa, el término "tioacilo" se refiere a un grupo acilo como se define anteriormente en esta memoria pero en donde un átomo de azufre sustituye al átomo de oxígeno del resto carbonilo (oxo).

Como se usa en esta memoria con respecto a un radical de sustitución, y a menos que se indique otra cosa, el término "alquieno C₁₋₇" significa el radical hidrocarbonado divalente que corresponde al alquilo C₁₋₇ definido anteriormente, tal como metileno, bis(metileno), tris(metileno), tetrametileno, hexametileno.

15 Como se usa en esta memoria con respecto a un radical de sustitución, y a menos que se indique otra cosa, el término "cicloalquilo C₃₋₁₀" significa un radical monovalente hidrocarbonado saturado mono- o policíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, tal como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares, o un radical monovalente hidrocarbonado saturado policíclico C₇₋₁₀ que tiene de 7 a 10 átomos de carbono tal como, por ejemplo, norbornilo, fenchilo, trimetiltricicloheptilo o adamantilo.

20 Como se usa en esta memoria con respecto a un radical de sustitución, y a menos que se indique otra cosa, el término "cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo" se refiere a un radical monovalente hidrocarbonado saturado alifático (preferiblemente un alquilo C₁₋₇ tal como se define anteriormente) al que un cicloalquilo C₃₋₁₀ (tal como se define anteriormente) está ya unido tal como ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo). Como se usa en esta memoria con respecto a un radical de sustitución, y a menos que se indique otra cosa, el término "cicloalquieno C₃₋₁₀" significa el radical hidrocarbonado divalente que corresponde al cicloalquilo C₃₋₁₀ definido anteriormente.

25 Como se usa en esta memoria con respecto a un radical de sustitución, y a menos que se indique otra cosa, el término "arilo" designa cualquier radical hidrocarbonado monovalente aromático mono- o policíclico que tiene de 6 hasta 30 átomos de carbono tal como fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, fluoroantenilo, crisenilo, pirenilo, bifenililo, terfenililo, picenilo, indenilo, bifenilo, indacenilo, benzociclobutenilo, benzociclooctenilo y similares, que incluyen radicales benzo-C_{4-β} cicloalquilo condensados (los últimos siendo como se definen anteriormente) tal como, por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo, todos los radicales dichos estando opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, trifluorometilo, hidroxilo, sulfhidrilo y nitro, tal como por ejemplo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cianofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo. Como se usa en esta memoria, por ejemplo, con respecto a un radical de sustitución tal como la combinación de sustituyentes en ciertas posiciones del anillo tiazolo[5,4-d]pirimidina junto con los átomos de carbono en las mismas posiciones de dicho anillo, y a menos que se indique otra cosa, el término homocíclico significa un radical hidrocarbonado saturado o mono-insaturado o poliinsaturado, mono- o policíclico, que tiene de 4 hasta 15 átomos de carbono pero que no incluyen heteroátomos en dicho anillo; por ejemplo dicha combinación de sustituyentes puede formar un radical alquieno C₂₋₆, tal como tetrametileno, que cicla con los átomos de carbono en ciertas posiciones del anillo tiazolo[5,4-d]pirimidina.

30 Como se usa en esta memoria con respecto a un radical de sustitución (que incluye la combinación de sustituyentes en ciertas posiciones del anillo tiazolo[5,4-d]pirimidina junto con los átomos de carbono en las mismas posiciones de dicho anillo), y a menos que se indique otra cosa, el término "heterocíclico" significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado o mono-insaturado o poliinsaturado, mono- o policíclico, que tiene de 2 hasta 15 átomos de carbono y que incluye uno o más heteroátomos en uno o más anillos heterocíclicos, cada uno de dichos anillos teniendo de 3 a 10 átomos (y opcionalmente que incluyen además uno o más heteroátomos unidos a uno o más átomos de carbono de dicho anillo, por ejemplo en la forma de un grupo carbonilo o tiocarbonilo o selenocarbonilo, y/o a uno o más heteroátomos de dicho anillo, por ejemplo en forma de un grupo sulfona, sulfóxido, N-óxido, fosfato, fosfonato u óxido de selenio), estando cada uno de dichos heteroátomos independientemente seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, azufre, selenio y fósforo, que incluye también radicales en donde un anillo heterocíclico está condensado con uno o más anillos hidrocarbonados aromáticos por ejemplo en forma de radicales heterocíclicos benzo-condensados, dibenzo-condensados y nafto-condensados; en esta definición se incluyen radicales heterocíclicos tales como diazepinilo, oxadiazinilo, tiadiazinilo, ditiiazinilo, triazolonilo, diazepinonilo, triazepinilo, triazepinonilo, tetraazepinonilo, benzoquinolinilo, benzotiazinilo, benzotiazinonilo, benzoxa-tiinilo, benzodioxinilo, benzoditiinilo, benzoxazepinilo, benzotiazepinilo, benzodiazepina, benzodioxepinilo, benzoditiepinilo, benzoxazocinilo, benzotiazocinilo, benzodiazocinilo, benzoxatiocinilo, benzodioxocinilo, benzotrioxopinilo, benzoxatiazepinilo, benzoadiazepinilo, benzotiadiazepinilo, benzotriazepinilo, benzoxatиеpinilo, benzotriazinonilo, benzoxazolinonilo, azetidinonilo, azaspiroundecilo, ditiaspirodecilo, selenazinilo, selenazolilo, selenofenilo, hipoxantinilo, azahipoxantinilo, bipirazinilo, bipiridinilo, oxazolidinilo, diselenopirimidinilo, benzodioxocinilo, benzopirenilo, benzopiranonilo, benzofenazinilo, benzoquinolizinilo, dibenzocarbazolilo, dibenzoacridinilo,

dibenzofenazinilo, dibenzotiepinilo, dibenzoxepinilo, dibenzopiranonilo, dibenzoquinoxalinilo, dibenzotiazepinilo, dibenzisoquinolinilo, tetraazaadamantilo, tiotetraazaadamantilo, oxauracilo, oxazinilo, dibenzotiofenilo, dibenzofuranilo, oxazolinilo, oxazolonilo, azaindolilo, azolinilo, tiazolinilo, tiazolonilo, tiazolidinilo, tiazanilo, pirimidonilo, tiopirimidonilo, tiamorfolinilo, azlactonilo, naftindazolilo, naftindolilo, naftotiazolilo, naftotioxolilo, naftoxidolilo, naftotriazolilo, naftopiranilo, oxabicycloheptilo, azabenzimidazolilo, azacicloheptilo, azaciclooctilo, azaciclononilo, azabicyclononilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropironilo, tetrahidroquinoleinilo, tetrahidrotienilo y dióxido de los mismos, dióxido de dihidrotienilo, dioxindolilo, dioxinilo, dioxenilo, dioxazinilo, tioxanilo, tioxolilo, tiourazolilo, tiotriazolilo, tiopiranilo, tiopironilo, cumarinilo, quinoleinilo, oxiquinoleinilo, quinuclidinilo, xantinilo, dihidropiranilo, benzodihidrofurilo, benzotiopironilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzotiadiazolilo, benzotriazinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, fenotioxinilo, fenotiazolilo, fenotienilo (benzotiofuranilo), fenopironilo, fenoxazolilo, piridinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, furilo, dihidrofurilo, furoilo, hidantoinilo, dioxolanilo, dioxolilo, ditianilo, ditienilo, ditinilo, tienilo, indolilo, indazolilo, benzofurilo, quinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, xantenilo, purinilo, benzotienilo, naftotienilo, tian trenilo, piranilo, pironilo, benzopironilo, isobenzofuranilo, cromenilo, fenoxatiinilo, indolizinilo, quinolizinilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbolinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, benzimidazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, uridinilo, timidinilo, citidinilo, azirinilo, aziridinilo, diazirinilo, diaziridinilo, oxiranilo, oxaziridinilo, dioxiranilo, tiiranilo, acetilo, dihidroacetilo, acetidinilo, oxetilo, oxetanilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, tietilo, tietanilo, diazabicyclooctilo, diazetilo, diaziridinonilo, diaziridinationilo, cromanilo, cromanonilo, tiocromanilo, tiocromenanilo, tiocromenilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzocarbazolilo, benzocromonilo, benzisoaloxazinilo, benzocumarinilo, tiocumarinilo, fenometoxazinilo, fenoparoxazinilo, fentriazinilo, tioldiazinilo, tioldiazolilo, indoxilo, tioindoxilo, benzodiazinilo (por ejemplo ftalazinilo), ftalidilo, ftalimidinilo, ftalazonilo, aloxazinilo, dibenzopironilo (es decir, xantonilo), xantionilo, isatilo, isopirazolilo, isopirazolonilo, urazolilo, urazinilo, uretinilo, uretidinilo, succinilo, succinimido, bencilsultimilo, bencilsultamilo, que incluye todas las formas isoméricas posibles de los mismos, en donde cada átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede además estar sustituido independientemente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₇ (que contiene opcionalmente una o más funciones o radicales seleccionados del grupo que consiste en carbonilo (oxo), alcohol (hidroxilo), éter (alcoxi), acetal, amino, imino, oximino, alquilogimino, aminoácido, ciano, éster o amida de ácido carboxílico, nitro, tioalquilo C₁₋₇, tiocicloalquilo C₃₋₁₀, alquil C₁₋₇ amino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido con heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido con heterocíclico, hidrazino, fenilhidrazino, sulfonilo, sulfonamido y halógeno), alquenilo C₃₋₇, alquinilo C₂₋₇, haloalquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo, alquilarilo, alquilacilo, arilacilo, hidroxilo, amino, alquil C₁₋₇ amino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido con heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido con heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfhidrilo, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, arloxi, arilalquilo, oxiheterocíclico, alquiloxy sustituido con heterocíclico, tioalquilo C₁₋₇, tiocicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, thioheterocíclico, arilalquilito, alquilito sustituido con heterocíclico, formilo, hidroxilamino, ciano, ácido carboxílico o ésteres o tioésteres o amidas del mismo, ácido tricarboxílico o ésteres o tioésteres o amidas del mismo; dependiendo del número de insaturaciones en el anillo de 3 a 10 átomos, los radicales heterocíclicos pueden sub-dividirse en radicales heteroaromáticos (o "heteroarilo") y radicales heterocíclicos no aromáticos; cuando un heteroátomo de dicho radical heterocíclico no aromático es nitrógeno, el último puede sustituirse con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo y alquilarilo. Como se usa en esta memoria con respecto a un radical de sustitución, y a menos que se indique otra cosa, los términos "alcoxi C₁₋₇", "cicloalcoxi C₃₋₁₀", "ariloxi", "arilalquoloxi", "oxiheterocíclico", "tioalquilo C₁₋₇", "tiocicloalquilo C₃₋₁₀", "arilito", "arilalquilito" y "thioheterocíclico" se refiere a sustituyentes en donde un átomo de carbono de un radical alquilo C₁₋₇, respectivamente un cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo o heterocíclico (cada uno de ellos tal como se define en esta memoria), está unido a un átomo de oxígeno o un átomo de azufre divalente a través de un enlace sencillo tal como, pero no limitado a, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxy, isopropoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, isopentoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, tiometilo, tioetilo, tiopropilo, tiobutilo, tiopentilo, tiociclopropilo, tiociclobutilo, tiociclopentilo, tiofenilo, feniloxi, benciloxi, mercaptobencilo, cresoxi. Como se usa en esta memoria con respecto a un átomo de sustitución, y a menos que se indique otra cosa, el término "halógeno" o "halo" significa cualquier átomo seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en esta memoria con respecto a un radical de sustitución, y a menos que se indique otra cosa, el término "haloalquilo C₁₋₇" significa un radical alquilo C₁₋₇ (tal como se define anteriormente) en que uno o más átomos de hidrógeno están independientemente sustituidos por uno o más halógenos (preferiblemente flúor, cloro o bromo), tal como difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, octafluoropentilo, dodecafluoroheptilo, diclorometilo. Como se usa en esta memoria con respecto a un radical de sustitución, y a menos que se indique otra cosa, los términos "alquenilo C₂₋₇" designan un radical monovalente hidrocarbonado acíclico lineal o ramificado que tiene una o más insaturaciones etilénicas y que tiene de 2 a 7 átomos de carbono tal como, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), 1-buteno, 2-buteno, 2-penteno, 3-penteno, 3-metil-2-buteno, 3-hexeno, 2-hexeno, 2-hepteno, 1,3-butadieno, pentadieno, hexadieno, heptadieno, heptatrieno, que incluyen todos los posibles isómeros de los mismos. Como se usa en esta memoria con respecto a un radical de sustitución, y a menos que se indique otra cosa, el término "cicloalquenilo C₃₋₁₀" significa un radical monovalente hidrocarbonado mono-

poliinsaturado monocíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, tal como por ejemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, cicloheptatrienilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo o un radical monovalente hidrocarbonado mono- o poliinsaturado policíclico C₇₋₁₀ que tiene de 7 a 10 átomos de carbono tal como diciclopentadienilo, fenchinilo (que incluye todos los isómeros de los mismos, tal como α-pinolenilo), biciclo[2.2.1]hepta-2-enilo, biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dienilo, ciclo-fenchinilo. Como se usa en esta memoria con respecto a un radical de sustitución, y a menos que se indique otra cosa, el término "alquinilo" C₂₋₇ define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que contienen uno o más triples enlaces y opcionalmente al menos un doble enlace y que tienen de 2 a 7 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 3-metil-2-butinilo, 3-hexinilo, 2-hexinilo, 1-penten-4-inilo, 3-penten-1-inilo, 1,3-hexadien-1-inilo. Como se usa en esta memoria con respecto a un radical de sustitución, y a menos que se indique otra cosa, los términos "arilalquilo", "arilalquenilo" y "alquilo sustituido con heterocíclico" se refieren a un radical monovalente hidrocarbonado saturado o etilénicamente insaturado alifático (preferiblemente un radical alquilo C₁₋₇ o alquenilo C₂₋₇ tal como se define anteriormente) en que un radical arilo o heterocíclico (tal como se define anteriormente) está ya unido por medio de un átomo de carbono, y en donde dicho radical alifático y/o dicho radical arilo o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, hidroxilo, sulfhidrilo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, trifluorometilo y nitrógeno, tal como aunque no limitado a bencilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-fluorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 2,6-diclorobencilo, 3-metilbencilo, 4-metilbencilo, 4-terc-butilbencilo, fenilpropilo, 1-naftilmetilo, feniletilo, 1-amino-2-feniletilo, 1-amino-2-[4-hidroxifenil]etilo, 1-amino-2-[indol-2-il]etilo, estirilo, piridilmetilo (que incluye todos los isómeros de los mismos), piridiletilo, 2-(2-piridil)isopropilo, oxazolilbutilo, 2-tienilmetilo, pirroliletilo, morfoliniletilo, imidazol-1-il-etilo, benzodioxolilmetilo y 2-furilmetilo.

Como se usa en esta memoria con respecto a un radical de sustitución, y a menos que se indique otra cosa, los términos "alquilarilo" y "heterocíclico sustituido con alquilo" se refieren a un radical arilo o, respectivamente, heterocíclico (tal como se define anteriormente) en que están unidos uno o más radicales monovalentes hidrocarbonados saturados o insaturados alifáticos, preferiblemente uno o más radicales alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇ o cicloalquilo C₃₋₁₀ como se definen anteriormente tal como, aunque no limitados a, o-tolilo, m-tolilo, p-tolilo, 2,3-xililo, 2,4-xililo, 3,4-xililo, o-cumenilo, m-cumenilo, p-cumenilo, o-cimenilo, m-cimenilo, p-cimenilo, mesitilo, terc-butilfenilo, lutidinilo (es decir, dimetilpiridilo), 2-metilaziridinilo, metilbenzimidazolilo, metilbenzofuranilo, metilbenzotiazolilo, metilbenzotriazolilo, metilbenzoxazolilo y metilbenzselenazolilo.

Como se usa en esta memoria con respecto a un radical de sustitución, y a menos que se indique otra cosa, el término "alcoxiarilo" se refiere a un radical arilo (tal como se define anteriormente) en que se une(n) uno o más radicales alcoxi C₁₋₇ como se definen anteriormente, preferiblemente uno o más radicales metoxi, tal como 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, metoxinaftilo. Como se usa en esta memoria con respecto a un radical de sustitución, y a menos que se indique otra cosa, los términos "alquilamino", "cicloalquilamino", "alquenilamino", "cicloalquenilamino", "arilamino", "arilalquilamino", "alquilamino sustituido con heterocíclico", "arilamino sustituido con heterocíclico", "amino heterocíclico", "hidroxialquilamino", "mercaptopalquilamino" y "alquinilamino" significan que respectivamente uno (amino así sustituido) o incluso dos (amino así sustituido) radical(es) alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquenilo C₂₋₇, cicloalquenilo C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo, alquilo sustituido con heterocíclico, arilo sustituido con heterocíclico, heterocíclico (con tal que en este caso el átomo de nitrógeno esté unido a un átomo de carbono del anillo heterocíclico), mono- o polihidroxialquilo C₁₋₇, mono- o polimercaptopalquilo C₁₋₇, o alquinilo C₂₋₇ (cada uno de ellos como se definen en esta memoria, respectivamente, y que incluyen la presencia de sustituyentes opcionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, amino, hidroxilo, sulfhidrilo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, trifluorometilo y nitrógeno) está(n) unido(s) a un átomo de nitrógeno a través de un enlace sencillo tal como, aunque no limitado a, anilino, 2-bromoanilino, 4-bromoanilino, 2-cloroanilino, 3-cloroanilino, 4-cloroanilino, 3-cloro-4-metoxianilino, 5-cloro-2-metoxianilino, 2,3-dimetilanilino, 2,4-dimetilanilino, 2,5-dimetilanilino, 2,6-dimetilanilino, 3,4-dimetilanilino, 2-fluoroanilino, 3-fluoroanilino, 4-fluoroanilino, 3-fluoro-2-metoxianilino, 3-fluoro-4-metoxianilino, 2-fluoro-4-metilanilino, 2-fluoro-5-metilanilino, 3-fluoro-2-metilanilino, 3-fluoro-4-metilanilino, 4-fluoro-2-metilanilino, 5-fluoro-2-metilanilino, 2-yodoanilino, 3-yodoanilino, 4-yodoanilino, 2-metoxi-5-metilanilino, 4-metoxi-2-metilanilino, 5-metoxi-2-metilanilino, 2-etoxianilino, 3-etoxianilino, 4-etoxianilino, bencilamino, 2-metoxibencilamino, 3-metoxibencilamino, 4-metoxibencilamino, 2-fluorobencilamino, 3-fluorobencilamino, 4-fluorobencilamino, 2-clorobencilamino, 3-clorobencilamino, 4-clorobencilamino, 2-aminobencilamino, difenilmethylamino, α-naftilamino, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, propenilamino, n-butilamino, terc-butilamino, dibutilamino, 1,2-diaminopropilo, 1,3-diaminopropilo, 1,4-diaminobutilo, 1,5-diaminopentilo, 1,6-diaminohexilo, morfolinometilamino, 4-morfolinoanilino, hidroximetilamino, β-hidroxietilamino y etinilamino; esta definición también incluye radicales amino disustituidos mixtos en donde el átomo de nitrógeno está unido a dos de dichos radicales que pertenecen a dos diferentes sub-conjuntos de radicales, por ejemplo, un radical alquilo y un radical alquenilo, o a dos diferentes radicales en el mismo subconjunto de radicales, por ejemplo, metiletilamino; entre radicales amino di-sustituidos, radicales amino sustituidos simétricamente son más fácilmente accesibles y por consiguiente se prefieren normalmente desde un punto de vista de facilidad de preparación.

Como se usa en esta memoria con respecto a un radical de sustitución, y a menos que se indique otra cosa, los términos "éster de ácido (tio)carboxílico", "tioéster de ácido (tio)carboxílico" y "amida de ácido (tio)carboxílico" se refieren a radicales en donde el grupo carboxilo o tiocarboxilo está unido al residuo hidrocarbonado de un alcohol, un tiol, un poliol, un fenol, un tiofenol, una amina primaria o secundaria, una poliamina, un amino-alcohol o amonio,

estando seleccionado el residuo hidrocarbonilo dicho del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, arilamino, arilalquilamino, alquilamino sustituido con heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido con heterocíclico, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino o alquinilamino (tal como se define anteriormente, respectivamente). Como se usa en esta memoria con respecto a un radical de sustitución, y a menos que se indique otra cosa, el término ""aminoácido" se refiere a un radical derivado de una molécula que tiene la fórmula química H₂N-CHR-COOH₁ en donde R es el grupo lateral de átomos que caracterizan el tipo aminoácido; dicha molécula puede ser uno de los 20 aminoácidos que se dan de forma natural o cualquier aminoácido similar que no se da de forma natural.

Como se usa en esta memoria y a menos que se indique otra cosa, el término "estereoisómero" se refiere a todas las posibles formas isoméricas además de conformacionales diferentes que pueden poseer los compuestos de fórmula I, en particular todas las posibles formas estereoquímicas y conformacionalmente isoméricas, todos los diastereómeros, enantiómeros y/o confórmeros de la estructura molecular básica. Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas, estando incluidas todas las últimas en el alcance de la presente invención.

Como se usa en esta memoria y a menos que se indique otra cosa, el término "enantiómero" significa cada forma ópticamente activa individual de un compuesto de la invención, que tiene una pureza óptica o exceso enantiomérico (como se determina por los métodos estándar en la técnica) de al menos 80% (es decir, al menos 90% de un enantiómero y como mucho 10% del otro enantiómero), preferiblemente al menos 90% y más preferiblemente al menos 98%.

Como se usa en esta memoria y a menos que se indique otra cosa, el término "solvato" incluye cualquier combinación que puede estar formada por un derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina de uso en esta invención con un disolvente inorgánico adecuado (por ejemplo, hidratos) o disolvente orgánico, tal como alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, nitrilos. Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

25 Ejemplos (los ejemplos que no son según la invención son ejemplos de referencia)

General

Para todas las reacciones, se usaron disolventes de grado analítico. Todas las reacciones sensibles a la humedad se realizaron en material de vidrio seco en horno (135°C). Se grabaron espectros de ¹H y ¹³C RMN con un Bruker Advance 300 (¹H RMN: 300 MHz, ¹³C RMN: 75 MHz), usando tetrametilsilano como patrón interno para los espectros de ¹H RMN y DMSO-d₆ (39,5 ppm) o CDCl₃ (77,2 ppm) para los espectros de ¹³C RMN. Las abreviaturas usadas son: s = singlete, d = duplete t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, br s = señal ancha. Las constantes de acoplamiento se expresan en Hercios. Los espectros de masas se obtienen con un espectrofotómetro de masas Finnigan LCQ advantage Max (trampa de iones) de Thermo Finnigan, San José, CA, EE.UU. Las medidas de masas exactas se realizan en un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo con cuadrupolo (Q-tof-2, Micromass, Manchester, RU) equipado con una interfaz de ionización por electropulverizado (ESI) estándar. Las muestras se infundieron en i-PrOH/H₂O (1:1) a 3 µl/min. Los puntos de fusión se determinan en un aparato Barnstead IA 9200 y no se corrigen. Se usaron láminas de aluminio precubiertas (gel de sílice Fluka/tarjetas TLC, 254 nm) para TLC. La cromatografía en columna se realizó en gel de sílice ICN 63-200, 60 Å.

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

A una disolución de hidrocloruro de aminomalonato de dietilo (5,0 g, 23,6 mmoles) en piridina (7,64 ml, 94,5 mmoles) y dimetilformamida (60 ml) se añadió cloruro de p-fluorobenzoilo (4,19 ml, 35,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de eliminar los disolventes, el residuo se disolvió de nuevo en diclorometano, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes, el residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida en sílice (CH₂Cl₂/MeOH 30:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (4,9 g, 70%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,37 (d, J= 7,5 Hz, 1H, NH), 7,96-8,01 (m, 2H, PhH), 7,33 (t, J= 8,8 Hz, 2H, PhH), 5,30 (d, J= 7,5 Hz, 1H, CH), 4,12-4,28 (m, 4H, CH₂), 1,22 (t, J= 7,1 Hz, 6H, CH₃) ppm.

HRMS: calculado para C₁₄H₁₇FNO₅ 298,1091, encontrado 298,1092.

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

A una disolución de ácido 4-fluorofenilacético (4,5 g, 29,3 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (4,35 g, 32,2 mmoles) en diclorometano (140 ml) se añadió diciclohexilcarbodiimida (6,65 g, 32,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución resultante se enfrió a 0°C, y después se añadió una disolución de hidrocloruro de aminomalonato de dietilo (6,2 g, 29,3 mmoles) en piridina (4,5 ml, 29,3 mmoles) y DMF (10 ml). La temperatura se dejó subir a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución de NaHCO₃ al 5%. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes, el residuo en bruto se

purificó por cromatografía rápida en sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (8,5 g, 93%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,26-7,29 (m, 2H, PhH), 7,05 (t, J = 8,7 Hz, 2H, PhH), 6,44 (d, J = 6,9 Hz, 1H, NH), 5,12 (d, J = 6,9 Hz, 1H, CH), 4,16-4,32 (m, 4H, CH_2), 3,61 (s, 2H, CH_2Ph), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 6H, CH_3) ppm.

5 HRMS: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FNO}_5$ 312,1247, encontrado 312,1247.

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

Este compuesto se sintetizó a partir de aminomalonato de dimetilo según el procedimiento para la preparación del ejemplo 2 que usa ácido 4-fluorofenilpropionico. El residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida en sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (53%).

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,13-7,18 (m, 2H, PhH), 6,96 (t, J = 8,7 Hz, 2H, PhH), 6,50 (d, J = 6,7 Hz, 1H, NH), 5,19 (d, J = 6,7 Hz, 1H, CH), 3,80 (s, 6H, CH_3), 2,95 (t, J = 7,4 Hz, 2H, CH_2), 2,58 (t, J = 7,4 Hz, 2H, CH_2) ppm.

HRMS: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FNO}_5$ 298,10908, encontrado 298,10827.

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

Este compuesto se sintetizó a partir de aminomalonato de dimetilo según el procedimiento para la preparación del ejemplo 2 que usa ácido 3-(4-fluorofenoxy)propionico. El residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida en sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (80%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,01 (br s, 1H, NH), 6,96 (t, J = 9,1 Hz, 2H, PhH), 6,86-6,91 (m, 2H, PhH), 5,22 (d, J = 6,8 Hz, 1H, CH), 4,23 (t, J = 5,9 Hz, 2H, OCH_2), 3,82 (s, 6H, CH_3), 2,76 (t, J = 5,9 Hz, 2H, CH_2) ppm.

HRMS: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FNO}_6$ 314,10399, encontrado 314,10315.

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

Hidrocloruro de guanidina (1,35 g, 14,1 mmoles) y 2-(4-fluorobenzamido)malonato de dietilo (ejemplo 1, 3,0 g, 10,1 mmoles) se añadieron a una disolución de sodio (0,46 g, 20,2 mmoles) en etanol (50 ml). La mezcla de reacción se puso a reflamo durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. El producto sólido se filtró y se lavó con etanol. El producto se disolvió en un volumen mínimo de agua y se aciduló a pH 4-5 con HCl 5M. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,41 g, 53%).

^1H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 10,62 (s, 2H, OH), 8,81 (s, 1H, NH), 7,96-8,01 (m, 2H, PhH), 7,28 (t, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,63 (s, 2H, NH_2) ppm.

HRMS: calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FN}_4\text{O}_3$ 265,07369, encontrado 265,07148.

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

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

^1H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 10,61 (s, 2H, OH), 8,57 (s, 1H, NH), 7,32-7,36 (m, 2H, PhH), 7,10 (t, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,57 (s, 2H, NH_2), 3,50 (s, 2H, CH_2) ppm.

HRMS: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FN}_4\text{O}_3$ 279,08934, encontrado 279,08846.

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

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

^1H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 10,67 (s, 2H, OH), 8,41 (s, 1H, NH), 7,26-7,31 (m, 2H, PhH), 7,07 (t, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,61 (s, 2H, NH_2), 2,82 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH_2), 2,50 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH_2) ppm.

40 HRMS: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FN}_4\text{O}_3$ 293,10499, encontrado 293,10424

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

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

45 ^1H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 10,65 (s, 2H, OH), 8,51 (s, 1H, NH), 7,10 (t, J = 8,7 Hz, 2H, PhH), 6,90-6,97 (m, 2H, PhH), 6,55 (s, 2H, NH_2), 4,15 (t, J = 6,2 Hz, 2H, OCH_2), 2,66 (t, J = 6,2 Hz, 2H, CH_2) ppm.

MS 307 [M-H]

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

Hidrocloruro de acetamidina (1,05 g, 11,1 mmoles) y 2-(4-fluorobenzamido)malonato de dimetilo (1,0 g, 3,71 mmoles) se añadieron a una disolución de sodio (0,26 g, 11,1 mmoles) en etanol (37 ml). La mezcla de reacción se puso a refljo durante 3 horas. Entonces, después de enfriar, el producto sólido se recogió y se lavó con etanol. El producto se disolvió en un volumen mínimo de agua y se aciduló a pH 4-5 con HCl 5M. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,77 g, 79%).

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

10 MS: 261,8 [M-H]

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

Tiourea (0,72 g, 9,4 mmoles) y 2-(4-fluorobenzamido)malonato de dietilo (ejemplo 1, 2,0 g, 6,7 mmoles) se añadieron a una disolución de sodio (0,16 g, 6,7 mmoles) en etanol (50 ml). La mezcla de reacción se puso a refljo durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con etanol. El producto se disolvió en un volumen mínimo de agua y se aciduló a pH 4-5 con HCl 5M. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó, suministrando el compuesto del título como un sólido blanco (0,78 g, 41%).

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

HRMS: calculado para C₁₁H₉FN₃O₃S 282,03487, encontrado 282,03402.

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

Una disolución de *N*-(2-amino-4,6-dihidropirimidin-5-il)-4-fluorobenzamida (ejemplo 5, 1,3 g, 4,92 mmoles) y pentasulfuro de fósforo (2,19 g, 9,84 mmoles) en piridina seca (25 ml) se puso a refljo durante 6 horas. Los disolventes se evaporaron *al vacío*. El residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida en sílice (CH₂Cl₂/MeOH 30:1) dando el compuesto del título como un sólido amarillo (1,28 g, 93%).

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

HRMS: calculado para C₁₁H₈FN₄S₂ 279,0174, encontrado 279,0165.

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

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 6 en un rendimiento del 76%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 11.

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

HRMS: calculado para C₁₂H₁₀FN₄S₂ 293,03309, encontrado 293,03260.

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

35 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 7 en un rendimiento del 76%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 11.

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

HRMS: calculado para C₁₃H₁₂FN₄S₂ 307,04874, encontrado 307,04792.

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

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

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

45 MS 278,1 [M+H]⁺

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

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

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

5 HRMS: calculado para C₁₁H₇FN₃S₃ 295,97861, encontrado 295,97777.

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

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

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

15 HRMS: calculado para C₁₂H₁₀FN₄S₂ 293,0331, encontrado 293,0328.

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

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

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

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

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

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 13 en un rendimiento del 61%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 16.

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

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

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

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

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

40 HRMS: calculado para C₁₄H₁₄FN₄OS₂ 337,0593, encontrado 337,05827.

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

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

45 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 8,07-8,11 (m, 2H, PhH), 7,19 (t, J= 8,7 Hz, 2H, PhH), 2,78 (s, 3H, CH₃), 2,71 (s, 3H, CH₃) ppm.

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

A una disolución de 2-(4-fluorofenil)-7-metiltio-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (0,30 g, 1,03 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió mCPBA (70%, 0,44 g, 2,57 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, por lo que la temperatura de reacción se aumentó gradualmente de 0°C a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃ y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía rápida en sílice (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0,31 g, 93%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 8,11-8,16 (m, 2H, PhH), 7,12 (s, 2H, NH₂), 7,44 (t, J= 8,8 Hz, 2H, PhH), 3,58 (s, 3H, CH₃) ppm.

10 HRMS: calculado para C₁₂H₁₀FN₄O₂S₂ 325,02292, encontrado 325,02221.

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

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

¹H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,58 (s, 2H, NH₂), 7,43-7,48 (m, 2H, PhH), 7,22 (t, J= 6,8 Hz, 2H, PhH), 4,47 (s, 2H, CH₂), 3,51 (s, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calculado para C₁₃H₁₂FN₄O₂S₂ 339,03857, encontrado 339,03804.

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

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 18 en un rendimiento del 35%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 21.

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,17-7,22 (m, 2H, PhH), 6,98 (t, J= 8,6 Hz, 2H, PhH), 5,43 (s, 2H, NH₂), 3,43 (s, 3H, CH₃), 3,41 (t, J= 7,9, 2H, CH₂), 3,17 (t, J= 7,9, 2H, CH₂) ppm.

HRMS: calculado para C₁₄H₁₄FN₄O₂S₂ 353,05422, encontrado 353,05363.

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

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 19 en un rendimiento del 28%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 21.

¹H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,57 (s, 2H, NH₂), 7,13 (t, J= 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,98-7,03 (m, 2H, PhH), 4,39 (t, J= 5,9, 2H, CH₂), 3,55 (t, J= 5,9, 2H, CH₂), 3,49 (s, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calculado para C₁₄H₁₄FN₄O₃S₂ 369,04913, encontrado 369,04842.

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

30 A una disolución de 2-(4-fluorofenil)-7-metilsulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (0,40 g, 1,23 mmoles) y trietilamina (0,26 ml, 1,85 mmoles) en dioxano (6 ml) se añadió piperazina (0,16 g, 1,85 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 5 horas. Después de enfriar, los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida en sílice (CH₂Cl₂/MeOH 15:1) suministrando el compuesto del título como un sólido amarillo claro (0,27 g, 67%).

35 ¹H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,09 (t, J= 9,2 Hz, 1H, NH), 7,98-8,03 (m, 2H, PhH), 7,37 (t, J= 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,58 (s, 2H, NH₂), 4,45 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,26 (br s, 4H, NH(CH₂)₂) ppm.

HRMS: calculado para C₁₅H₁₆FN₆S 331,11412, encontrado 331,11290.

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

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 22 en un rendimiento del 50%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 25.

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

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

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

45 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 23 en un rendimiento del 76%, según el procedimiento para la

síntesis del ejemplo 25.

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

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

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

A una disolución de 5-amino-2-(4-fluorofenil)tazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol (50 mg, 0,18 mmoles) y trietilamina (63 µl, 0,45 mmoles) en DMSO (1 ml) se añadió bromuro de bencilo (43 µl, 0,36 mmoles). La mezcla de reacción se agitó en N₂ a 25°C durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida en sílice (CH₂Cl₂/MeOH 100:1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (40 g, 60%).

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

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

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

15 A una disolución de Na (2,0 mg, 0,07 mmoles) en 2-metoxietanol (1 ml) se añadió 2-(4-fluorofenil)-7-metiltio-tazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (40 mg, 0,14 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 20 horas. Después de enfriar, la mezcla se neutralizó con HCl 1N y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo en bruto se extrajo por acetato de etilo, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía rápida en sílice (CH₂Cl₂/MeOH 100:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (35 mg, 80%).

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

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

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

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

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

30 HRMS: calculado para C₁₃H₁₂FN₄OS 291,0716, encontrado 291,0717.

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

Este compuesto se sintetizó a partir del ejemplo 17 en un rendimiento del 36%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 29.

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

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

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

40 A una disolución de 2-(4-fluorofenil)-7-metilsulfonil-tazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,15 mmoles) y trietilamina (32 µl, 0,23 mmoles) en dioxano (1 ml) se añadió 3-metoxipropilamina (21 µl, 0,20 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 5 horas. Después de enfriar, los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida en sílice (CH₂Cl₂/MeOH 70:1) dando el compuesto del título como un sólido blanco (32 mg, 62%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,89-7,94 (m, 2H, PhH), 7,13 (t, J= 8,7 Hz, 2H, PhH), 6,37 (br s, 1H, NH), 4,84 (s, 2H, NH₂), 3,68 (q, J= 6,3, 2H, NHCH₂), 3,56 (t, J= 5,9 Hz, 2H, OCH₂), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 1,97 (quint, J= 6,3, 2H, CH₂) ppm.

45 HRMS: calculado para C₁₅H₁₇FN₅OS 334,1138, encontrado 334,1121.

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

Este compuesto se sintetizó a partir del ejemplo 21 usando morfolina, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 32. El residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida en sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (77%).

- 5 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,86-7,90 (m, 2H, PhH), 7,14 (t, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 4,77 (s, 2H, NH_2), 4,35 (br s, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 3,85 (t, J = 3,9 Hz, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$) ppm.

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

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

- 10 Este compuesto se sintetizó a partir del ejemplo 22 en un rendimiento del 67%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 32.

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

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

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

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

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

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

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

Este compuesto se sintetizó según el procedimiento para el ejemplo 32, que usa 1-(tiazol-2-il)piperazina. El residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida en sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1), dando el compuesto del título puro como un sólido blanco (43%).

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

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

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

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

35 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,86-7,91 (m, 2H, PhH), 7,14 (t, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 4,77 (s, 2H, NH_2), 4,38 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2,61 (br s, 4H, pentil $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2,41 (t, J = 7,8 Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,00 (br s, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,56 (quint, J = 6,7 Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,28-1,34 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,91 (t, J = 6,5 Hz, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

HRMS: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{S}$ 401,19237, encontrado 401,19102.

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

- 40 Este compuesto se sintetizó según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 32, usando 1-morfolino-2-(piperazin-1-il)etanona. El residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida en sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 60:1), proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo claro (48%).

45 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,85-7,89 (m, 2H, PhH), 7,13 (t, J = 8,4 Hz, 2H, PhH), 4,75 (s, 2H, NH_2), 4,37 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,71 (br s, 4H, H de morfolinilo), 3,66 (br s, 4H, H de morfolinilo), 3,25 (s, 2H, CH_2), 2,67 (t, J = 4,9 Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$) ppm.

- 45 HRMS: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_7\text{O}_2\text{S}$ 458,17745, encontrado 458,17603.

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

Este compuesto se sintetizó según el procedimiento para la preparación del ejemplo 32, usando 1-bencilpiperazina. El residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida en sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 60:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (81%).

5 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,84-7,88 (m, 2H, PhH), 7,26-7,37 (m, 5H, PhH), 7,12 (t, J = 8,4 Hz, 2H, PhH), 4,73 (s, 2H, NH_2), 4,36 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,57 (s, 2H, CH_2), 2,59 (t, J = 4,7 Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$) ppm.

HRMS: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_6\text{S}$ 421,16107, encontrado 421,15986.

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

10 A una disolución de 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,15 mmoles) y piridina (18 μl , 0,23 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió cloroformato de bencilo (24 μl , 0,17 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con agua, se extrajo con EtOAc, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Despues de eliminar los disolventes, el residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida en sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (54 mg, 77%).

15 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,85-7,89 (m, 2H, PhH), 7,40-7,35 (m, 5H, PhH), 7,13 (t, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 5,19 (s, 2H, CH_2), 4,82 (s, 2H, NH_2), 4,34 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,66 (br s, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2)_2$) ppm.

HRMS: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$ 465,15090, encontrado 465,15005.

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

20 A una disolución de 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,15 mmoles) y piridina (18 μl , 0,23 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió cloruro de bencenosulfonilo (21 μl , 0,17 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 . Despues de eliminar los disolventes, el residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida en sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 80:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (32 mg, 45%).

25 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,94-7,98 (m, 2H, PhH), 7,64-7,79 (m, 5H, PhH), 7,35 (t, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 6,48 (s, 2H, NH_2), 4,35 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,06 (br s, 4H, $\text{S-N}(\text{CH}_2)_2$) ppm.

HRMS: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}_2$ 471,10732, encontrado 471,10694.

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

30 A una disolución de 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,15 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió isocianato de *p*-tolilo (21 μl , 0,17 mmoles) en DMF (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 . Despues de eliminar los disolventes *al vacío*, el residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida en sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (31 mg, 44%).

35 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,86-7,91 (m, 2H, PhH), 7,26 (d, J = 1,6 Hz, 2H, H de tolilo), 7,10-7,23 (m, 4H, PhH, H de tolilo), 6,34 (s, 1H, NH), 4,81 (s, 2H, NH_2), 4,42 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,28 (t, J = 5,3 Hz, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2)_2$), 2,31 (s, 3H, CH_3) ppm.

HRMS: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_7\text{OS}$ 464,1669, encontrado 464,1671.

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

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

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

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

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

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

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,06-7,29 (m, 5H, PhH, H de tolilo), 7,04 (d, J= 4,7 Hz, 2H, PhH), 6,89 (d, J= 6,2 Hz, 1H, H de tolilo), 6,30 (s, 1H, NH), 4,71 (s, 2H, NH₂), 4,34 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 4,23 (s, 2H, CH₂), 3,61-3,65 (m, 4H, CON(CH₂)₂), 2,34 (s, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calculado para C₂₄H₂₅FN₇OS 478,1825, encontrado 478,1823.

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

A una disolución de 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (40 mg, 0,12 mmoles) y piridina (15 µl, 0,18 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió cloruro de 4-clorofenoxyacetilo (27 mg, 0,13 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con agua, se extrajo con EtOAc, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes, el residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida en sílice (CH₂Cl₂/MeOH 100:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (32 mg, 53%).

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,86-7,91 (m, 2H, PhH), 7,26 (d, J= 9,0 Hz, 2H, H de tolilo), 7,15 (t, J= 8,4 Hz, 2H, PhH), 6,93 (d, J= 9,0 Hz, 2H, H de tolilo), 4,81 (s, 2H, NH₂), 4,75 (s, 2H, CH₂), 4,32 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,75 (quint, J= 5,0 Hz, 4H, CON(CH₂)₂) ppm.

15 HRMS: calculado para C₂₃H₂₁CIFN₆O₂S 499,1119, encontrado 499,1130.

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

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

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,23-7,28 (m, 4H, PhH), 7,02 (t, J= 8,7 Hz, 2H, PhH), 6,92 (d, J= 9,1 Hz, 2H, PhH), 4,74 (s, 2H, OCH₂), 4,71 (s, 2H, NH₂), 4,23-4,28 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 4,22 (s, 2H, CH₂), 3,67-3,75 (m, 4H, CON(CH₂)₂) ppm.

25 HRMS: calculado para C₂₄H₂₃CIFN₆O₂S 513,12758, encontrado 513,12732.

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

A una disolución de 7-cloro-2-(4-fluorofenil)-5-metiltiazolo[5,4-d]pirimidina (30 mg, 0,11 mmoles) y trietilamina (22 µl, 0,16 mmoles) en dioxano (1 ml) se añadió 2-(4-clorofenoxy)-1-(piperazin-1-il)etanona (38 mg, 0,16 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 3 horas. Después de enfriar, los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 70:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (40 mg, 75%).

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,93-7,97 (m, 2H, PhH), 7,26 (d, J= 9,1 Hz, 2H, H de tolilo), 7,17 (t, J= 8,7 Hz, 2H, PhH), 6,93 (d, J= 9,1 Hz, 2H, H de tolilo), 4,76 (s, 2H, CH₂), 4,42 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,79 (br s, 4H, CON(CH₂)₂) ppm.

35 HRMS: calculado para C₂₄H₂₂CIFN₅O₂S 498,11668, encontrado 498,11541.

Ejemplo 48: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(2-(4-fluorofenoxy)etil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 24 en un rendimiento del 72%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 47.

40 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,25 (d, J= 5,3 Hz, 2H, PhH), 6,83-7,00 (m, 6H, PhH), 4,72 (s, 2H, CH₂), 4,31 (t, J= 6,2 Hz, 2H, CH₂), 4,23 (br s, 4H, NCH₂), 3,71 (br s, 2H, CONCH₂), 3,65 (br s, 2H, CONCH₂), 3,40 (t, J= 6,2, 2H, CH₂) ppm.

45 HRMS: calculado para C₂₅H₂₅CIFN₆O₃S 543,13814, encontrado 543,13690.

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

50 A una disolución de 2-(4-fluorofenetil)-7-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,14 mmoles) y trietilamina (30 µl, 0,21 mmoles) en dioxano (1 ml) se añadió 2-(4-clorofenoxy)-1-(piperazin-1-il)etanona (51 mg, 0,21 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 3 horas. Después de enfriar, los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 70:1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (64 mg, 85%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,26 (d, J= 8,9 Hz, 2H, PhH), 7,13-7,18 (m, 2H, PhH), 6,68 (d, J= 8,9, 2H, PhH), 6,93 (t, J= 9,1 Hz, 2H, PhH), 4,73 (br s, 4H, NH₂, OCH₂), 4,23 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,71 (br s, 2H, CONCH₂), 3,70 (br s, 2H, CONCH₂), 3,23 (t, J= 7,0, 2H, CH₂), 3,07 (t, J= 7,0, 2H, CH₂) ppm.

HRMS: calculado para C₂₅H₂₅CIFN₆O₂S 527,14323, encontrado 527,14215.

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

A una disolución de 2-(4-fluorofenetil)-7-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (40 mg, 0,11 mmoles) y ácido 4-metoxifenoxiacético (30 mg, 0,17 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió TBTU (tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio, 54 mg, 0,17 mmoles), seguido por DIPEA (29 μl, 0,17 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida en sílice (CH₂Cl₂/MeOH 40:1), dando el compuesto del título como un sólido blanco (40 mg, 69%).

15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,27-7,32 (m, 2H, PhH), 7,09 (t, J= 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,84-6,91 (m, 4H, PhH), 6,31 (br s, 2H, NH₂), 4,79 (s, 2H, CH₂), 4,22 (br s, 2H, NCH₂), 4,10 (br s, 2H, NCH₂), 3,69 (s, 3H, CH₃), 3,56 (br s, 4H, CON(CH₂)₂), 3,25 (t, J= 7,4, 2H, CH₂), 3,04 (t, J= 7,4, 2H, CH₂) ppm.

HRMS: calculado para C₂₆H₂₈FN₆O₃S 523,19276, encontrado 523,19218.

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

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

15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,27-7,32 (m, 2H, PhH), 7,12 (t, J= 8,9 Hz, 2H, PhH), 7,09 (t, J= 8,6 Hz, 2H, PhH), 6,94-6,98 (m, 2H, PhH), 6,31 (br s, 2H, NH₂), 4,87 (s, 2H, CH₂), 4,23 (br s, 2H, NCH₂), 4,10 (br s, 2H, NCH₂), 3,56 (br s, 4H, CON(CH₂)₂), 3,25 (t, J= 7,3, 2H, CH₂), 3,05 (t, J= 7,3, 2H, CH₂) ppm.

25 HRMS: calculado para C₂₅H₂₅F₂N₆O₂S 511,17278, encontrado 511,17170.

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

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

30 ¹H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,44 (d, J= 8,9 Hz, 2H, PhH), 7,27-7,32 (m, 2H, PhH), 7,09 (t, J= 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,92 (d, J= 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,31 (br s, 2H, NH₂), 4,91 (s, 2H, CH₂), 4,24 (br s, 2H, NCH₂), 4,10 (br s, 2H, NCH₂), 3,55 (br s, 4H, CON(CH₂)₂), 3,25 (t, J= 7,4, 2H, CH₂), 3,04 (t, J= 7,4, 2H, CH₂) ppm.

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

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

15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ 7,28-7,32 (m, 2H, PhH), 7,16 (t, J= 7,7 Hz, 1H, PhH), 7,09 (t, J= 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,73-6,78 (m, 3H, PhH), 6,31 (br s, 2H, NH₂), 4,84 (s, 2H, CH₂), 4,24 (br s, 2H, NCH₂), 4,10 (br s, 2H, NCH₂), 3,57 (br s, 4H, CON(CH₂)₂), 3,25 (t, J= 7,4, 2H, CH₂), 3,05 (t, J= 7,4, 2H, CH₂), 2,27 (s, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calculado para C₂₆H₂₈FN₆O₂S 507,19785, encontrado 507,19725.

40 Ejemplo 54: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(2,4-diclorofenoxy)etanona

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

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

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

Ejemplo 55: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenoxy)propan-1-ona

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

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

Ejemplo 56: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-5-metil-tiazolo[5,4-d]pirimidin7(6H)-ona

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

15 ^1H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 12,80 (s, 1H, NH), 8,03-8,08 (m, 2H, PhH), 7,40 (t, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 2,41 (s, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calculado para C₁₂H₉FN₃OS 262,04504, encontrado 262,04433.

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

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

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

HRMS: calculado para C₁₂H₈CIFN₃S 280,01115, encontrado 280,01063.

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

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

35 ^1H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,25 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 4,68 (s, 2H, CH₂), 3,57 (br s, 4H, CON(CH₂)₂), 3,41 (br s, 4H, CON(CH₂)₂), 1,46 (s, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calculado para C₁₇H₂₄CIN₂O₄ 355,14246, encontrado 355,14167.

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

40 A una disolución de piperazina-1-carboxilato de etilo (1,0 g, 6,32 mmoles) en diclorometano (30 ml) se añadió *m*-tolilisocianato (0,90 mg, 6,95 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Despues de eliminar los disolventes, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,6 g, 87%).

45 ^1H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,18 (s, 1H, PhH), 7,10-7,15 (m, 2H, PhH), 6,83 (d, J = 6,4 Hz, 1H, PhH), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3,42 (br s, 8H, N(CH₂)₂), 2,27 (s, 3H, CH₃), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm.

45 MS 289,7 [M-H]

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

50 Una suspensión de 4-(2-(4-clorofenoxy)acetil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 58, 0,58 g, 0,16 mmoles) en diclorometano (8 ml) se trató en gotas a temperatura ambiente con TFA hasta que el sólido se disolvió completamente. La mezcla de reacción se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente toda la noche. Los compuestos volátiles se evaporaron hasta sequedad, se diluyeron con agua y el sólido se recogió por filtración. El

sólido se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,30 g, 72%).

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

HRMS: calculado para C₁₂H₁₆CIN₂O₂ 255,09003, encontrado 255,08913.

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

Una suspensión de 4-(*m*-tolilcarbamoil)piperazina-1-carboxilato de etilo (ejemplo 59, 1,5 g, 5,15 mmoles) en diclorometano (25 ml) se trató en gotas a temperatura ambiente con yodotrimetilsilano (1,6 ml, 11,3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente toda la noche. Los compuestos volátiles se evaporaron hasta sequedad, se diluyeron con metanol y el sólido se filtró. El sólido se lavó con metanol y diclorometano y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,1 g, 100%).

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

MS 227,8 [M-H]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

HRMS: calculado para C₁₄H₁₄FN₄O₂S₂ 353,05422, encontrado 353,05356.

40 Ejemplo 65: Síntesis de 2-(1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-7-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir del ejemplo 63 según el procedimiento para la preparación del ejemplo 21. El residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida en sílice (CH₂Cl₂/MeOH 100:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (85%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,59 (s, 2H, NH₂), 7,44-7,49 (m, 2H, PhH), 7,11-7,24 (m, 7H, PhH), 4,96 (t, J= 7,8 Hz, 1H, CH), 3,67 (dd, J= 13,8, 7,8 Hz, 1H, H de bencilo), 3,53 (s, 3H, CH₃), 3,35 (dd, J= 13,8, 7,8 Hz, 1H, H de bencilo) ppm.

HRMS: calculado para C₂₀H₁₈FN₄O₂S₂ 429,08552, encontrado 429,08481.

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

A una disolución de 2-(1-(4-fluorofenil)etil)-7-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,14 mmoles) y trietilamina (30 μ l, 0,21 mmoles) en dioxano (1 ml) se añadió 2-(4-clorofenoxy)-1-(piperazin-1-il)etanona (51 mg, 0,21 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 70:1) suministrando el compuesto del título como un sólido blanco (50 mg, 67%).

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

HRMS: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClFN}_6\text{O}_2\text{S}$ 527,14323, encontrado 527,14230.

Ejemplo 67: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona

Este compuesto se sintetizó a partir del ejemplo 65 según el procedimiento para la preparación del ejemplo 66. El residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida en sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 70:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg, 83%).

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

HRMS: calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{ClFN}_6\text{O}_2\text{S}$ 603,17453, encontrado 603,17371.

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

Este compuesto se sintetizó según el procedimiento para la preparación del ejemplo 66, usando N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) suministrando el compuesto del título como un sólido blanco (76%).

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

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

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

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

HRMS: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_3\text{S}_3$ 324,00991, encontrado 324,00908.

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

Este compuesto se sintetizó según un procedimiento para la preparación del ejemplo 69, usando bromuro de n-butilo. El residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida en sílice (EtOAc/hex 1:100) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (53%).

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

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

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

Este compuesto se sintetizó según un procedimiento para la preparación del ejemplo 69, usando bromuro de bencilo. El residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida en sílice (EtOAc/hex 1:100) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (97%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 8,01-8,04 (m, 2H, PhH), 7,41-7,45 (m, 4H, PhH), 7,28-7,32 (m, 6H, PhH), 7,17 (t, J= 8,5 Hz, 2H, PhH), 4,54 (s, 2H, CH₂), 4,49 (s, 2H, CH₂) ppm.

HRMS: calculado para C₂₅H₁₉FN₃S₃ 476,0725, encontrado 476,3023.

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

- 5 A una disolución de Na (2,0 mg, 0,08 mmoles) en etanol (1 ml) se añadió 2-(4-fluorofenil)-5,7-bis(metiltio)taiazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,15 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla se neutralizó con HCl 1N y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo en bruto se disolvió de nuevo en acetato de etilo, se extrajo con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Despues de eliminar los disolventes *al vacío*, el residuo se purificó por cromatografía rápida en sílice (EtOAc/Hex 1:50), dando el compuesto del título como un sólido blanco (30 mg, 60%).

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 8,02-8,07 (m, 2H, PhH), 7,17 (t, J= 8,6 Hz, 2H, PhH), 4,71 (q, J= 7,1 Hz, 2H, OCH₂), 2,63 (s, 3H, SCH₃), 1,54 (t, J= 7,1 Hz, 3H, CH₃) ppm.

HRMS: calculado para C₁₄H₁₃FN₃OS₂ 322,04841, encontrado 322,04753.

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

- 15 Este compuesto se sintetizó según un procedimiento para la preparación del ejemplo 21. El residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida en sílice (EtOAc/hex 1:30) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (61%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 8,11-8,16 (m, 2H, PhH), 7,23 (t, J= 8,6 Hz, 2H, PhH), 4,84 (q, J= 7,1 Hz, 2H, CH₂), 1,61 (t, J= 7,1 Hz, 3H, CH₃) ppm.

- 20 HRMS: calculado para C₁₄H₁₃FN₃O₃S₂ 354,03824, encontrado 354,03748.

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

Procedimiento general

- 25 A una disolución de hidrocloruro de 2-aminomalonato de dietilo (4,23 g, 20 mmoles) en piridina (50 ml) se añadió un cloruro de ácido (20 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se evaporaron *al vacío*. El residuo se recogió, se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅, dando el compuesto del título.

Los siguientes compuestos se sintetizaron según este procedimiento:

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

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

- 30 MS *m/z* (%): 244 ([M+H]⁺, 100)

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

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

- MS *m/z* (%): 248 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 76: Síntesis de 2-hexanamidomalonato de dietilo

- 35 Este compuesto se sintetizó a partir de cloruro de hexanoilo en 95% de rendimiento.

- MS *m/z* (%): 274 ([M+H]⁺, 100)

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

Procedimiento general

- 40 Se añadió sodio (0,58 g, 25 mmoles) a etanol absoluto (50 ml). Despues de que el sodio estuviera completamente disuelto, se añadieron 2-(acilamino)malonato de dietilo (2,43 g, 10 mmoles) e hidrocloruro de guanidina (1,20 g, 12,5 mmoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración, y se lavó con etanol. El precipitado se disolvió después en una pequeña cantidad de agua y se neutralizó a pH = 3-4 con ácido acético. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅, dando los compuestos del título.

- 45 Los siguientes compuestos se sintetizaron según este procedimiento:

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

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

MS *m/z* (%): 209 ([M-H]⁻, 100)

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

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

MS *m/z* (%): 213 ([M-H]⁻, 100)

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

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-hexanoamidomalonato de dietilo (2,73 g, 10 mmoles) en 83% de rendimiento.

10 MS *m/z* (%): 239 ([M-H]⁻, 100)

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

Procedimiento general

A una disolución enfriada con hielo de 2,5-diaminopirimidina-4,6-diol (1,78 g, 10 mmoles) en NaOH 1 N (25 ml), se añadió lentamente un cloruro de ácido apropiado (10 mmoles). La mezcla resultante se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl a pH 5. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅, dando el compuesto del título.

Los siguientes compuestos se sintetizaron según este procedimiento general:

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

Este compuesto se sintetizó a partir de cloruro de ciclohexanocarbonilo en 87% de rendimiento.

20 MS *m/z* (%): 253 ([M+H]⁺, 100)

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

Este compuesto se sintetizó a partir de hidrocloruro de cloruro de nicotinilo en 81% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 248 ([M+H]⁺, 100)

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

25 Este compuesto se sintetizó a partir de cloruro de 3-fenilpropanoilo en 96% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 275 ([M+H]⁺, 100)

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

Este compuesto se sintetizó a partir de cloruro de 4-clorofenilacetilo dando el compuesto del título en 95% de rendimiento.

30 MS *m/z* (%): 295 ([M+H]⁺, 100)

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

Este compuesto se sintetizó a partir de cloruro de 3,4-diclorobenzoilo dando el compuesto del título en 89% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 315 ([M+H]⁺, 100)

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

Este compuesto se sintetizó a partir de cloruro de 3-metoxibenzoilo, dando el compuesto del título en 94% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 277 ([M+H]⁺, 100)

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

40 Este compuesto se sintetizó a partir de cloroformiato de etilo dando el compuesto del título en 89% de rendimiento.

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

Procedimiento general

Una suspensión de ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico (973 mg, 6,0 mmoles) en SOCl_2 (5 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se volvió a disolver en dioxano (5 ml) y se añadió a una disolución en agitación de 2,5-diamino-4,6-dihidroxipirimidina (893 mg, 5,0 mmoles) en NaOH 1N (20 ml) a 0°C. La mezcla se agitó y se calentó a temperatura ambiente en 1 h. Después de la neutralización con hidrocloruro 1 N a pH = 5, el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó sobre P_2O_5 , dando el compuesto del título.

Los siguientes compuestos se sintetizaron según este procedimiento:

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

Este compuesto se sintetizó usando ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico, dando el compuesto del título en 87% de rendimiento.

MS m/z (%): 285 ($[\text{M}-\text{H}]^+$, 100)

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

- 15 Este compuesto se sintetizó a partir de ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico dando el compuesto del título en 84% de rendimiento.

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

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

Procedimiento general

- 20 Una suspensión del análogo 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(acilamino)pirimidina apropiado (630 mg, 3 mmoles) y P_2S_5 (1,33 g, 6 mmoles) en piridina (15 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se suspendió de nuevo en 20 ml de agua. Se añadió carbonato sódico (1,27 g, 9 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se recogió pro filtración y se lavó con agua, dando el compuesto del título en bruto que se usó sin purificación adicional (450 mg, 67%). Los siguientes compuestos se sintetizaron según este procedimiento:

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

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

MS m/z (%): 223 ($[\text{M}-\text{H}]^+$, 100)

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

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

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

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

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

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

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

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

- 40 MS m/z (%): 267 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100)

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

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

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

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

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

MS *m/z* (%): 295 ([M+H]⁺, 100)

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

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(4-metoxibenzamido)pirimidina (1,10 g, 4,0 mmoles), dando el compuesto del título (1,0 g, 86%). MS *m/z* (%): 291 ([M+H]⁺, 100)

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

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

10 MS *m/z* (%): 329 ([M+H]⁺, 100)

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

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

15 MS *m/z* (%): 301 ([M+H]⁺, 100)

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

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

20 MS *m/z* (%): 335 ([M+H]⁺, 100)

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

Procedimiento general

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

25 Los siguientes compuestos se sintetizaron según este procedimiento:

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

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

30 MS *m/z* (%): 239 ([M+H]⁺, 100)

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

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

35 MS *m/z* (%): 303 ([M+H]⁺, 100)

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

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

40 MS *m/z* (%): 281 ([M+H]⁺, 100)

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

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

45 MS *m/z* (%): 276 ([M+H]⁺, 100)

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

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

MS *m/z* (%): 323 ([M+H]⁺, 100)

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

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

MS *m/z* (%): 305 ([M+H]⁺, 100)

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

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

MS *m/z* (%): 309 ([M+H]⁺, 100)

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

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

MS *m/z* (%): 271 ([M+H]⁺, 100)

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

Una mezcla de 5-amino-2-ciclopropil-7-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-d]pirimidina (54 mg, 0,2 mmoles) y K₂CO₃ (69 mg, 0,5 mmoles) en dioxano (10 ml) y metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó *al vacío* y se purificó por cromatografía rápida en sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/60), dando el compuesto del título puro (40 mg, 90%).

25 MS *m/z* (%): 223 ([M+H]⁺, 100)

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

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

MS *m/z* (%): 277 ([M+H]⁺, 100)

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

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

Los siguientes compuestos se hicieron según este procedimiento:

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

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

MS *m/z* (%): 381 ([M+H]⁺, 100)

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

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

MS *m/z* (%): 353 ([M+H]⁺, 100)

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

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

5 MS *m/z* (%): 387 ([M+H]⁺, 100)

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

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

15 MS *m/z* (%): 215 ([M+H]⁺, 100)

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

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

25 MS *m/z* (%): 283 ([M+H]⁺, 100)

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

Procedimiento general

A una disolución de un análogo de 5-amino-2-sustituido-7-N-piperazino-tiazolo[5,4-d]pirimidina (260 mg, 1,0 mmol) en dioxano (10 ml), se añadió DIPEA (330 µl, 2,0 mmoles) y cloruro de 4-clorofenoxyacetilo (246 mg, 1,2 mmoles), respectivamente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se evaporó *al vacío* y se purificó por cromatografía rápida en sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/40), dando los compuestos del título puros.

Los siguientes compuestos se sintetizaron según este procedimiento:

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

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

MS *m/z* (%): 521 ([M+H]⁺, 100)

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

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

MS *m/z* (%): 451 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 116: Síntesis de 5-amino-7-r4-(4-clorofenoxyacetil)piperazin-1-il-2-(3,4-diclorofenil)taiazolo[5,4-d]pirimidina

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

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d6, 25°C): δ = 8,13 (s, 1H, ArH), 7,91 (d, J=8,6 Hz, 1H, ArH), 7,74 (d, J=8,6 Hz, 1H, ArH), 7,32 (d, J= 9,0 Hz, 2H, ArH), 6,97 (d, J= 9,0 Hz, 2H, ArH), 4,93 (s, 2H, NH₂), 4,90 (s, 2H, CH₂), 4,42 (br s, 2H, NCH₂), 4,22 (br s, 2H, NCH₂), 3,64 (br s, 4H, NCH₂) ppm.

MS *m/z* (%): 549 ([M+H]⁺, 98)

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

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

MS *m/z* (%): 555 ([M+H]⁺, 100)

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

Procedimiento general

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

Los siguientes compuestos se hicieron según este procedimiento:

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

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

MS *m/z* (%): 509 ([M+H]⁺, 100)

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

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

MS *m/z* (%): 445 ([M+H]⁺, 100)

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

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

- 30 MS *m/z* (%): 487 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 121: Síntesis de 5-amino-7-r4-(4-clorofenoxyacetil)piperazin-1-il]-2-(piridina-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina y 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxyacetil)piperazin-1-il]-2-(N-oxopiridina-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina

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

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

MS *m/z* (%): 482 ([M+H]⁺, 100)

y

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

- 40 MS *m/z* (%): 498 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 122: Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxyacetil)piperazin-1-il]-2-(4-clorofenilmethyl)tiazolo[5,4-d]pirimidina

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

MS *m/z* (%): 529 ([M+H]⁺, 100)

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

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

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, 25°C): δ = 7,94 (d, J= 9,0 Hz, 2H, ArH), 7,58 (d, J=9,0 Hz, 2H, ArH), 7,34 (d, J= 9,0 Hz, 2H, ArH), 6,99 (d, J= 9,0 Hz, 2H, ArH), 6,55 (s, 2H, NH₂), 4,93 (s, 2H, CH₂), 4,35 (br s, 2H, NCH₂), 4,22 (br s, 2H, NCH₂), 3,64 (br s, 4H, NCH₂) ppm.

MS *m/z* (%): 515 ([M+H]⁺, 100)

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

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

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, 25°C): δ = 7,51-7,41 (m, 3H, ArH), 7,32 (d, J=9,0 Hz, 2H, ArH), 7,09 (m, 1H, ArH), 6,97 (d, J= 9,0 Hz, 2H, ArH), 6,52 (s, 2H, NH₂), 4,93 (s, 2H, CH₂), 4,36 (br s, 2H, NCH₂), 4,22 (br s, 2H, NCH₂), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 3,64 (br s, 4H, NCH₂) ppm.

MS *m/z* (%): 511 ([M+H]⁺, 100)

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

A una suspensión de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxyacetil)piperazin-1-il]-2-(4-clorofenilmetil)taiazolo[5,4-d]pirimidina (53 mg, 0,1 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió NaOH 1N (150 µl, 0,15 mmoles) y Mel (7 µl, 0,11 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se evaporó *al vacío* y se purificó por cromatografía rápida en sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/80), dando el compuesto del título puro (40 mg, 74%).

MS *m/z* (%): 543 ([M+H]⁺, 100)

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

A una suspensión enfriada con hielo de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxyacetil)piperazin-1-il]-2-metiltio-tiazolo[5,4-d]pirimidina (90 mg, 0,2 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió mCPBA (125 mg, 0,5 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 h. Los disolventes se evaporaron *al vacío* y el residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida en sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/80), dando el compuesto del título puro (65 mg, 70%).

MS *m/z* (%): 467 ([M+H]⁺, 100)

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

Una mezcla de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxyacetil)piperazin-1-il]-2-metilsulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidina (47 mg, 0,1 mmoles) y 4-fluoroanilina (95 µl, 1 mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a refluo durante 12 horas. La mezcla de reacción se evaporó *al vacío* y se purificó por cromatografía rápida en sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/80), dando el compuesto del título puro (45 mg, 88%).

MS *m/z* (%): 514 ([M+H]⁺, 100)

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

Procedimiento general

A una disolución de 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-piperazin-1-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,15 mmoles) y un derivado de ácido 2-ariloxiacético (0,23 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió TBTU (0,23 mmoles) seguido por diisopropiletilamina (0,23 mmoles, 37 µL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas después de lo cual el disolvente se eliminó *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida en sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila gradualmente de 100% de CH₂Cl₂ a 1% de CH₃OH en CH₂Cl₂), dando los compuestos del título puros que se caracterizaron por sus espectros de masas como se indica a continuación.

Los siguientes compuestos se sintetizaron según este procedimiento:

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

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

MS *m/z* (%): 543 ([M+H]⁺, 100).

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

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

MS *m/z* (%): 510 ([M+H]⁺, 100).

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

10 A una disolución de 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-piperazin-1-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,15 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,33 mmoles, 55 µL) seguido por cloruro de fenoxiacetilo (0,17 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas después de lo cual el disolvente se eliminó *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida en sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila gradualmente de 100% de CH₂Cl₂ a 0,5% de CH₃OH en CH₂Cl₂), dando el compuesto del título puro (30 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS *m/z* (%): 465 ([M+H]⁺, 100).

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

A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)ethyl]-7-piperazin-1-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,14 mmoles) y ácido 3-nitrofenoxiacético (0,23 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió TBTU (0,21 mmoles) seguido por diisopropiletilamina (0,21 mmoles, 35 µL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas después de lo cual el disolvente se eliminó *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida en sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila gradualmente de 100% de CH₂Cl₂ a 0,5% de CH₃OH en CH₂Cl₂), dando el compuesto del título puro (41 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS *m/z* (%): 538 ([M+H]⁺, 100).

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

A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)ethyl]-7-piperazin-1-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,14 mmoles) y ácido 4-clorofenilacético (0,21 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió TBTU (0,21 mmoles) seguido por diisopropiletilamina (0,21 mmoles, 35 µL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas después de lo cual el disolvente se eliminó *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida en sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila gradualmente de 100% de CH₂Cl₂ a 1% de CH₃OH en CH₂Cl₂), dando el compuesto del título puro (44 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS *m/z* (%): 511 ([M+H]⁺, 100).

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

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

40 Ejemplo 134: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)ethyl]-7-(4-[2-fenoxiacetyl)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

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

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

50 A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)ethyl]-7-piperazin-1-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,14 mmoles) en diclorometano (4 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,33 mmoles, 55 µL) y cloruro de 4-clorobenzoi (0,15 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas después de lo cual el disolvente se eliminó *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida en sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y

diclorometano (en una relación que oscila gradualmente de 100% de CH₂Cl₂ a 1% de CH₃OH en CH₂Cl₂), dando el compuesto del título puro (31 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS m/z (%): 497 ([M+H]⁺, 100).

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

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

Ejemplo 137: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-[4-fenilmetanosulfonilpiperazin-1-il]-tiazolo[5,4-d]pirimidina

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

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

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

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

Procedimiento general

A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-metanosulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidina (100 mg, 0,28 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,59 mmoles, 98 µL) y un derivado de piperazina (0,31 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas tras lo cual el disolvente se eliminó *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida en sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila gradualmente de 100% de CH₂Cl₂ a 1% de CH₃OH en CH₂Cl₂), dando los compuestos del título puros que se caracterizaron por sus espectros de masas como se indica a continuación.

Los siguientes compuestos se hicieron según este procedimiento:

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

Este compuesto se obtuvo a partir de *N*-metil-*N*-fenil-2-piperazin-1-il-acetamida (62 mg). MS m/z (%): 506 ([M+H]⁺, 100).

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

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

MS m/z (%): 442 ([M+H]⁺, 100).

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

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

MS m/z (%): 520 ([M+H]⁺, 100).

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

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

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

Procedimiento general

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

Los siguientes compuestos se hicieron según este procedimiento:

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

Este compuesto se obtuvo a partir de cloruro de 4-clorofenoxyacetilo (43 mg);

MS *m/z* (%): 527 ([M+H]⁺, 100).

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

Este compuesto se obtuvo a partir de cloruro de 4-clorobenzoilo (44 mg).

MS *m/z* (%): 497 ([M+H]⁺, 100).

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

A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-metanosulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,14 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió carbonato de potasio (0,42 mmoles) y cloruro de hidrógeno de 3-aminopiperidina-1-carboxilato de bencilo (0,15 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas tras lo cual el disolvente se eliminó *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida en sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila gradualmente de 100% de CH₂Cl₂ a 1% de CH₃OH en CH₂Cl₂), dando el compuesto del título puro (59 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS *m/z* (%): 507 ([M+H]⁺, 100).

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

A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-metanosulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidina (150 mg, 0,42 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió diisopropiletilamina (3,0 mmoles, 492 µL) y 3-(S)-aminopiprolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,1 mmoles). La mezcla de reacción se puso a refljo durante 40 horas tras lo cual la mezcla se extrajo con una disolución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida en sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila gradualmente de 100% de CH₂Cl₂ a 1% de CH₃OH en CH₂Cl₂), dando el compuesto del título puro (81 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS *m/z* (%): 459 ([M+H]⁺, 100).

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

A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-3-(S)-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina (70 mg, 0,15 mmoles) en diclorometano (1 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas después de lo cual los disolventes se eliminaron *al vacío*. El residuo se disolvió en diclorometano (3 ml) y se añadieron diisopropiletilamina (1,5 mmoles, 252 µL) y cloruro de 4-clorofenoxyacetilo (0,17 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas tras lo cual el disolvente se eliminó *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida en sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila gradualmente de 100% de CH₂Cl₂ a 1,5% de CH₃OH en CH₂Cl₂), dando el compuesto del título puro (37 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS *m/z* (%): 527 ([M+H]⁺, 100).

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

A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-metansulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,14 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,45 mmoles, 74 µL) y cloruro de hidrógeno de 4-benzoilpiperidina (0,15 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas tras lo cual el disolvente se eliminó *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida en sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila gradualmente de 100% de CH₂Cl₂ a 1% de CH₃OH en CH₂Cl₂), dando el compuesto del título puro (59 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS *m/z* (%): 462 ([M+H]⁺, 100).

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

A una disolución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-6*H*-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ona (133 mg, 0,46 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió DBU (0,69 mmoles), BOP (0,59 mmoles) y 1-(2-fenoxietil)piperazina (1,37 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas tras lo cual el disolvente se eliminó *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida en sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila gradualmente de 100% de CH₂Cl₂ a 2% de CH₃OH en CH₂Cl₂), dando el compuesto del título puro (56 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS *m/z* (%): 479 ([M+H]⁺, 100).

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

A una disolución de 5-amino-2-(4-fluorobencil)-7-metilsulfaniltiazolo[5,4-d]pirimidina (100 mg, 0,33 mmoles) en DMSO (1,5 ml) se añadió hidróxido sódico (2*N*, 171 µL) y yoduro de etilo (0,34 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas tras lo cual la mezcla se extrajo con acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró por evaporación *al vacío*. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (3 ml), se enfrió a 0°C y se añadió ácido *m*-cloroperroxibenzoico (0,81 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla se extrajo primero con una disolución saturada de bicarbonato sódico, después con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de evaporar los disolventes *al vacío*, el residuo se disolvió de nuevo en diclorometano (3 ml) y se añadió piperazina (3,3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas tras lo cual la mezcla se extrajo con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó *al vacío*. El residuo en bruto se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas con cloruro de 4-clorofenoxyacetilo (0,35 mmoles) en presencia de diisopropiletilamina (0,72 mmoles, 119 µL). Después de eliminar el disolvente *al vacío*, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía rápida en sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila gradualmente de 100% de CH₂Cl₂ a 1,5% de CH₃OH en CH₂Cl₂), dando el compuesto del título puro (30 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS *m/z* (%): 541 ([M+H]⁺, 100).

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

A una disolución de 5-amino-2-(4-fluorobencil)-7-metilsulfaniltiazolo[5,4-d]pirimidina (100 mg, 0,33 mmoles) en DMSO (1,5 ml) se añadió hidróxido sódico (2*N*, 171 µL) y yoduro de ciclopentilo (0,34 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas tras lo cual la mezcla se extrajo con acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró por evaporación *al vacío*. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (3 ml), se enfrió a 0°C y se añadió ácido *m*-cloroperroxibenzoico (0,81 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla se extrajo primero con una disolución saturada de bicarbonato sódico, después con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de evaporar los disolventes *al vacío*, el residuo se disolvió de nuevo en diclorometano (3 ml) y se añadió piperazina (3,3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas tras lo cual la mezcla se extrajo con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó *al vacío*. El residuo en bruto se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas con cloruro de 4-clorofenoxyacetilo (0,35 mmoles) en presencia de diisopropiletilamina (0,72 mmoles, 119 µL). Después de

eliminar el disolvente *al vacío*, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía rápida en sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila gradualmente de 100% de CH₂Cl₂ a 1,5% de CH₃OH en CH₂Cl₂), dando el compuesto del título puro (47 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: MS *m/z* (%): 581 ([M+H]⁺, 100).

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

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

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

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

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

Procedimiento general

A una disolución de 5-amino-7-piperazin-1-il-2-(2-tiofen-2-il-etil)-tiazolo[5,4-d]pirimidina (ejemplo 154, 50 mg, 0,14 mmoles) en diclorometano (3 ml) se añadió diisopropiletilamina (35 mmoles) y cloruro de acilo (0,17 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas tras lo cual el disolvente se eliminó *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida en sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que oscila gradualmente de 100% de CH₂Cl₂ a 1% de CH₃OH en CH₂Cl₂), dando los compuestos del título puros que se caracterizaron por sus espectros de masas como se indica a continuación.

Los siguientes compuestos se sintetizaron según este procedimiento:

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

Este compuesto se obtuvo a partir de cloruro de 4-clorofenoxyacetilo (31 mg).

MS *m/z* (%): 515 ([M+H]⁺, 100).

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

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

MS *m/z* (%): 499 ([M+H]⁺, 100).

40 Ejemplo 156: Síntesis de 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletil)-7-(4-(4-clorobenzoyl)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se obtuvo a partir de cloruro de 4-clorobenzoilo (29 mg).

MS *m/z* (%): 485 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 157: Síntesis de 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletil)-7-(4-m-tolilcarbamoilpiperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina

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

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

Acetato de formamidina (0,46 g, 4,46 mmoles) y 2-(4-fluorobenzamido)malonato de dimetilo (1,0 g, 3,71 mmoles) se añadieron a una disolución de sodio (0,17 g, 7,43 mmoles) en etanol (37 ml). La mezcla de reacción se puso a refljo durante 3 horas. Después de enfriar, el precipitado se filtró y se lavó con etanol. El producto se disolvió en un volumen mínimo de agua y se aciduló a pH 4-5 con HCl 5M. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,60 g, 64%).

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

MS: 247,8 [M-H]

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

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

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

15 HRMS: calculado para C₁₂H₁₁FN₃O₃ 264,07844, encontrado 264,07769.Ejemplo 160: Síntesis de *N*-(4,6-dihidroxi-2-metil-pirimidin-5-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 2 en un rendimiento del 29%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 9.

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

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

Ejemplos 161-198: Borrados

Ejemplos 199 - 201: Síntesis de análogos de 2-amino-5-acilamino-4,6-dihidroxipirimidina

Procedimiento general

25 A una disolución de 2,5-diamino-4,6-dihidroxipirimidina (1 g, 5,6 mmoles) en agua (15 ml) se añadió hidróxido sódico (17 mmoles, 672 mg) y un cloruro de ácido apropiado (6,72 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se aciduló hasta pH = 5. Un precipitado rosa claro se formó, que se filtró dando los compuestos del título puros, en rendimientos variables desde 85-95%.

Los siguientes compuestos se hicieron según este procedimiento:

30 Ejemplo 199: Síntesis de 2-amino-5-benzamido-4,6-dihidroxipirimidina

Este compuesto se sintetizó según el procedimiento general usando cloruro de benzoilo.

¹H RMN (300 MHz, DMSO): • = 10,82 (br s, 2H, 2 x OH), 8,73 (s, 1H, H arom), 7,9 (m, 2H, H arom), 7,45 (m, 3H, H arom), 6,97 (br s, 2H, NH₂) ppm.

Ejemplo 200: Síntesis de 2-amino-5-(2-furancarboxamido)-4,6-dihidroxipirimidina

35 Este compuesto se sintetizó según el procedimiento general usando cloruro de 2-furoilo.

¹H RMN (300 MHz, DMSO): • = 10,67 (br s, 2H, 2 x OH), 8,56 (s, 1H, H arom), 7,81 (s, 1H, H arom), 7,16 (s, 1H, H arom), 6,65 (br s, 2H, NH₂) ppm.

Ejemplo 201: Síntesis de 2-amino-5-(4-fluorobenzamido)-4,6-dihidroxipirimidina

Este compuesto se sintetizó según el procedimiento general usando cloruro de 4-fluorobenzoilo.

40 Ejemplos 202 - 204: Síntesis de análogos de 5-amino-2-sustituido-tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

Procedimiento general

Una suspensión del análogo de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(acilamino)pirimidina apropiado (4,24 mmoles) y P₂S₅ (8,47 mmoles, 3,77 g) en piridina (20 ml) se calentó a refljo durante 12 horas. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se suspendió de nuevo en agua (15 ml). Se añadió carbonato de potasio (1,76 g, 13 mmoles) y

la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua, dando el compuesto del título en bruto que se usó sin purificación adicional.

Los siguientes compuestos se sintetizaron según este procedimiento:

Ejemplo 202: Síntesis de 5-amino-2-fenil-tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-5-benzamido-4,6-dihidropirimidina.

Ejemplo 203: Síntesis de 5-amino-2-(2-furilo)-tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-5-(2-furancarboxamido)-4,6-dihidropirimidina.

Ejemplo 204: Síntesis de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-5-(4-fluorobenzamido)-4,6-dihidropirimidina.

10 Ejemplos 205 - 207: Síntesis de análogos de 5-amino-7-N-piperazinil-2-sustituido-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Procedimiento general

A una disolución de un análogo de 5-amino-2-sustituido-tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol (3,37 mmoles) en piridina (20 ml) se añadió 1,1,1,3,3-hexametildisilazano (HMDS, 6,1 ml) y piperazina (33,7 mmoles, 2,9 g). La mezcla de reacción se puso a refljo toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en un gradiente subiendo gradualmente de 8% a 9% de metanol en diclorometano), dando los compuestos del título como polvos amarillos, en rendimientos que oscilan de 40-50%.

Los siguientes compuestos se hicieron según este procedimiento:

Ejemplo 205: Síntesis de 5-amino-2-fenil-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina

20 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-fenil-tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol.

Ejemplo 206: Síntesis de 5-amino-2-(2-furil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(2-furil)-tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol.

Ejemplo 207: Síntesis de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol.

25 Ejemplos 208 - 214: Síntesis de análogos de 5-amino-7-N-(acilpiperazinil)-2-sustituido-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Procedimiento general

A una disolución de análogo de 5-amino-7-N-piperazinil-2-sustituido-tiazolo[5,4-d]pirimidina (0,65 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió diisopropilamina (1,3 mmoles, 215 µl), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU, 0,78 mmoles, 251 mg) y un ácido carboxílico apropiado (0,78 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se realizó una extracción (agua/diclorometano) y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en un relación que sube gradualmente de 1% a 1,5% de metanol en diclorometano), dando los compuestos finales puros en rendimientos que varían de 70 a 80%.

Los siguientes compuestos se hicieron según este procedimiento:

35 Ejemplo 208: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-fenil-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y ácido 4-metoxifenoxyacético.

1H RMN (300 MHz, DMSO): δ = 7,91 (m, 2H, H arom), 7,49 (m, 3H, H arom), 6,87 (q, 4H, H arom), 6,51 (br s, 2H, NH₂), 4,81 (s, 2H, CH₂), 4,36 (br s, 2H, H de piperazina), 4,21 (br s, 2H, H de piperazina), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 3,62 (br s, 4H, H de piperazina) ppm.

Ejemplo 209: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(furan-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxy)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(2-furil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y ácido 4-fluorofenoxyacético.

¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ = 7,91 (s, 1H, H arom), 7,10-7,14 (m, 3H, H arom), 6,96-6,98 (m, 2H, H arom), 6,72 (q, 1H, H arom), 6,52 (br s, 2H, NH₂), 4,89 (s, 2H, CH₂), 4,33 (br s, 2H, H de piperazina), 4,19 (br s, 2H, H de piperazina), 3,62 (br s, 4H, H de piperazina) ppm.

Ejemplo 210: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(furan-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona

5 Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(2-furil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y ácido 3-metilfenoxiacético.

¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ = 7,89 (s, 1H, H arom), 7,13-7,16 (m, 2H, H arom), 6,72-6,78 (m, 4H, H arom), 6,49 (br s, 2H, NH₂), 4,85 (s, 2H, CH₂), 4,32 (br s, 2H, H de piperazina), 4,18 (br s, 2H, H de piperazina), 3,63 (br s, 4H, H de piperazina), 2,27 (s, 3H, CH₃) ppm.

10 Ejemplo 211: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y ácido 3-metilfenoxiacético.

¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ = 7,96-8,00 (m, 2H, H arom), 7,36 (t, 2H, H arom), 7,16 (t, 1H, H arom), 6,76-6,79 (m, 3H, H arom), 6,51 (br s, 2H, NH₂), 4,86 (s, 2H, CH₂), 4,35 (br s, 2H, H de piperazina), 4,22 (br s, 2H, H de piperazina), 3,65 (br s, 4H, H de piperazina), 2,28 (s, 3H, CH₃) ppm.

Ejemplo 212: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(2,4-diclorofenoxy)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y ácido 2,4-diclorofenoxyacético.

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ = 7,95-8,00 (m, 2H, H arom), 7,58 (d, 2H, H arom), 7,36 (m, 3H, H arom), 7,01 (d, 1H, H arom), 6,52 (br s, 2H, NH₂), 5,09 (s, 2H, CH₂), 4,36 (br s, 2H, H de piperazina), 4,22 (br s, 2H, H de piperazina), 3,64 (br s, 4H, H de piperazina) ppm.

Ejemplo 213: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etanona

25 Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y ácido 4-cloro-o-tolil-oxiacético.

¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ = 7,95-8,00 (m, 2H, H arom), 7,33-7,39 (t, 2H, H arom), 7,16-7,23 (m, 2H, H arom), 6,90 (d, 1H, H arom), 6,51 (br s, 2H, NH₂), 4,94 (s, 2H, CH₂), 4,35 (br s, 2H, H de piperazina), 4,22 (br s, 2H, H de piperazina), 3,64 (br s, 4H, H de piperazina), 2,20 (s, 3H, CH₃) ppm.

30 Ejemplo 214: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxy)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y ácido 3-cloro-fenoxyacético.

35 ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ = 7,97 (m, 2H, H arom), 7,36 (m, 3H, H arom), 6,93-6,99 (m, 3H, H arom), 6,51 (br s, 2H, H arom), 4,96 (s, 2H, CH₂), 4,36 (br s, 2H, H de piperazina), 4,23 (br s, 2H, H de piperazina), 3,64 (br s, 4H, H de piperazina) ppm.

Ejemplo 215: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona

A una disolución de 5-amino-2-fenil-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina (90 mg, 0,28 mmoles) en dioxano (5 ml) se añadió trietilamina (0,86 mmoles, 120 µl) y cloruro de 4-clorofenoxyacetilo (0,35 mmoles, 71 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en un relación que sube gradualmente de 1% a 2% de metanol en diclorometano), dando el compuesto del título puro.

40 ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ = 7,92 (m, 2H, H arom), 7,51 (m, 3H, H arom), 7,32-7,35 (m, 2H, H arom), 6,97-7,00 (m, 2H, H arom), 6,51 (br s, 2H, H arom), 4,93 (s, 2H, CH₂), 4,38 (br s, 2H, H de piperazina), 4,22 (br s, 2H, H de piperazina), 3,64 (br s, 4H, H de piperazina) ppm.

Ejemplos 216 - 220: Síntesis de análogos de 5-amino-7-N-(carbamoilpiperazinil)-2-sustituido-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Procedimiento general

A una disolución de un análogo de 5-amino-7-N-piperazinil-2-sustituido-tiazolo[5,4-d]pirimidina (0,61 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió diisopropilamina (1,2 mmoles, 200 µl) y un isocianato apropiado (0,91 mmoles). La reacción

se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en un relación que sube gradualmente de 1% a 1,5% de metanol en diclorometano), dando los compuestos puros en rendimientos que varían de 70 a 80%.

- 5 Los siguientes compuestos se hicieron según este procedimiento:

Ejemplo 216: Síntesis de 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazina-1-carboxamida

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y 4-cianofenilisocianato.

- 10 ^1H RMN (300 MHz, DMSO): δ = 9,08 (s, 1H, NH), 7,95-7,99 (m, 2H, H arom), 7,70 (s, 4H, H arom), 7,37 (t, 2H, H arom), 6,51 (br s, 2H, NH₂), 4,31 (br s, 4H, H de piperazina), 3,66 (br s, 4H, H de piperazina) ppm.

Ejemplo 217: Síntesis de 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxamida

- 15 Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y 2,4-difluorofenilisocianato.

^1H RMN (300 MHz, DMSO): δ = 8,40 (s, 1H, NH), 7,97 (m, 2H, H arom), 7,36 (m, 5H, H arom), 7,04 (m, 1H, H arom), 6,50 (br s, 2H, NH₂), 4,30 (br s, 4H, H de piperazina), 3,62 (br s, 4H, H de piperazina) ppm.

Ejemplo 218: Síntesis de 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-bromofenil)piperazina-1-carboxamida

- 20 Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y 4-bromo-fenilisocianato.

^1H RMN (300 MHz, DMSO): δ = 8,72 (s, 1H, NH), 7,95-7,98 (m, 2H, H arom), 7,43-7,48 (m, 6H, H arom), 6,49 (br s, 2H, NH₂), 4,30 (br s, 4H, H de piperazina), 3,63 (br s, 4H, H de piperazina) ppm.

Ejemplo 219: Síntesis de 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(2-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y 2-metoxi-fenilisocianato.

Ejemplo 220: Síntesis de 4-(5-amino-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-fenil-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y 3-metil-fenilisocianato.

- 30 ^1H RMN (300 MHz, DMSO): δ = 8,52 (s, 1H, NH), 7,91 (dd, 2H, H arom), 7,50 (m, 3H, H arom), 7,32 (m, 2H, H arom), 7,12 (t, 1H, H arom), 6,76 (d, 1H, H arom), 6,52 (br s, 2H, NH₂), 4,30 (br s, 4H, H de piperazina), 3,62 (br s, 4H, H de piperazina), 2,26 (s, 3H, CH₃) ppm.

Ejemplo 221: Síntesis de 5-amino-7-(N-piperazin-1-il)-2-(piridina-3-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

- 35 Una mezcla de 5-amino-7-tiol-2-(piridina-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina (1,31 g, 5 mmoles), piperazina (2,15 g, 25 mmoles) y 1,1,1,3,3-hexametildisilazano (HMDS, 5 ml) en piridina (40 ml) se calentó en un horno microondas (CEM discover, 150°C, 150 W) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó *al vacío* y se purificó por cromatografía rápida en sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/3), dando el compuesto del título puro como un sólido amarillento (0,95 g, 60%).

MS *m/z* (%): 314 ([M+H]⁺, 100)

- 40 Ejemplo 222: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida

A una suspensión de 5-amino-7-(piperazin-1-il)-2-(piridina-3-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina (150 mg, 0,48 mmoles) en dioxano (10 ml) se añadió 4-tolilisocianato (63 μl , 0,5 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se evaporaron *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía rápida en sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/25), dando el compuesto del título puro como un sólido amarillento (170 mg, 79%).

MS *m/z* (%): 447 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 223: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-3-(4-bromofenil)propan-1-ona

El compuesto se preparó a partir del ejemplo 27 usando ácido 3-(4-bromofenil)propiónico en un rendimiento del 71%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,42 (d, 2H, PhH), 7,10-7,24 (m, 4H, PhH), 6,96 (t, 2H, PhH), 4,69 (s, 2H, NH₂), 4,17 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,71 (br s, 2H, NCH₂), 3,47 (br s, 2H, NCH₂), 3,23 (t, 2H, CH₂), 3,07 (t, 2H, CH₂), 2,97 (t, 2H, CH₂), 2,65 (t, 2H, CH₂) ppm.

Ejemplo 224: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-hidroxifenoxi)etanona

10 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 27 usando ácido 4-hidroxifenoxiacético en un rendimiento del 12%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,13-7,18 (m, 2H, PhH), 6,96 (t, 2H, PhH), 6,75-6,87 (m, 4H, PhH), 4,71 (s, 2H, NH₂), 4,69 (s, 2H, OCH₂), 4,25 (br s, 2H, NCH₂), 4,21 (br s, 2H, NCH₂), 3,70 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,23 (t, 2H, CH₂), 3,07 (t, 2H, CH₂) ppm.

15 Ejemplo 225: Síntesis de 4-(2-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-oxoetoxi)benzoato de metilo

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 27 usando ácido 4-metoxicarbonilfenoxiacético en un rendimiento del 41%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 8,01 (d, 2H, PhH), 7,13-7,18 (m, 2H, PhH), 7,01 (d, 2H, PhH), 6,96 (t, 2H, PhH), 4,81 (s, 2H, OCH₂), 4,71 (s, 2H, NH₂), 4,25 (br s, 2H, NCH₂), 4,20 (br s, 2H, NCH₂), 3,88 (s, 3H, CH₃), 3,73 (br s, 2H, NCH₂), 3,65 (br s, 2H, NCH₂), 3,23 (t, 2H, CH₂), 3,07 (t, 2H, CH₂) ppm

Ejemplo 226: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)etanona

25 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 27 usando ácido 4-trifluorometoxifenoxiacético en un rendimiento del 54%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,13-7,18 (m, 4H, PhH), 6,93-6,99 (m, 4H, PhH), 4,75 (s, 2H, OCH₂), 4,71 (s, 2H, NH₂), 4,26 (br s, 2H, NCH₂), 4,21 (br s, 2H, NCH₂), 3,72 (br s, 2H, NCH₂), 3,65 (br s, 2H, NCH₂), 3,23 (t, 2H, CH₂), 3,07 (t, 2H, CH₂) ppm

30 Ejemplo 227: Síntesis de 2-(4-acetilfenoxi)-1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 27 usando ácido 4-acetilfenoxiacético en un rendimiento del 67%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

35 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,97 (d, 2H PhH), 7,13-7,18 (m, 4H, PhH), 6,93-7,04 (m, 4H, PhH), 4,82 (s, 2H, OCH₂), 4,71 (s, 2H, NH₂), 4,25 (br s, 2H, NCH₂), 4,20 (br s, 2H, NCH₂), 3,72 (br s, 2H, NCH₂), 3,65 (br s, 2H, NCH₂), 3,23 (t, 2H, CH₂), 3,07 (t, 2H, CH₂), 2,56 (s, 3H, CH₃) ppm

Ejemplo 228: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 27 usando ácido 3-clorofenoxiacético en un rendimiento del 51%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

40 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,00-7,23 (m, 3H, PhH), 6,93-6,99 (m, 4H, PhH), 6,87 (d, 1H, PhH), 4,73 (s, 2H, OCH₂), 4,72 (s, 2H, NH₂), 4,26 (br s, 2H, NCH₂), 4,22 (br s, 2H, NCH₂), 3,71 (t, 2H, NCH₂), 3,64 (t, 2H, NCH₂), 3,23 (t, 2H, CH₂), 3,07 (t, 2H, CH₂) ppm

Ejemplo 229: Síntesis de 4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazina-1-carboxamida

45 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 27 usando isocianato de 4-cianofenilo en un rendimiento del 64%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 42.

^1H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,06 (s, 1H, NH), 7,69 (s, 4H, PhH), 7,28-7,33 (m, 2H, PhH), 7,10 (t, 2H, PhH), 6,30 (s, 2H, NH₂), 4,20 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,59 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,26 (t, 2H, CH₂), 3,05 (t, 2H, CH₂) ppm.

Ejemplo 230: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 26 usando ácido 4-metoxifenoxyacético en un rendimiento del 59%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,23-7,28 (m, 2H, PhH), 7,02 (t, 2H, PhH), 8,82-6,93 (m, 4H, PhH), 4,78 (s, 2H, NH₂), 4,70 (s, 2H, OCH₂), 4,28 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 4,21 (s, 2H, CH₂), 3,77 (s, 3H, CH₃), 3,73 (br s, 4H, N(CH₂)₂) ppm

Ejemplo 231: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxy)etanona

10 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 26 usando ácido 4-bromofenoxyacético en un rendimiento del 80%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,40 (d, 2H, PhH), 7,23-7,27 (m, 2H, PhH), 7,02 (t, 2H, PhH), 6,87 (d, 2H, PhH), 4,78 (s, 2H, NH₂), 4,73 (s, 2H, OCH₂), 4,28 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 4,21 (s, 2H, CH₂), 3,67-3,72 (m, 4H, N(CH₂)₂) ppm

15 Ejemplo 232: Síntesis de 4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazina-1-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 26 usando isocianato de 4-cianofenilo en un rendimiento del 58%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 42.

^1H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,06 (s, 1H, NH), 7,69 (s, 4H, PhH), 7,37-7,42 (m, 2H, PhH), 7,18 (t, 2H, PhH), 6,33 (s, 2H, NH₂), 4,29 (s, 2H, CH₂), 4,22 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,60 (br s, 4H, N(CH₂)₂) ppm.

20 Ejemplo 233: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxy)etanona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 25 usando ácido 4-fluorofenoxyacético en un rendimiento del 58%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

25 ^1H RMN (500 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,95-7,98 (m, 2H PhH), 7,35 (t, 2H, PhH), 7,11 (t, 2H, PhH), 6,95-6,98 (m, 2H PhH), 6,51 (s, 2H, NH₂), 4,88 (s, 2H, CH₂), 4,35 (br s, 2H NCH₂), 4,21 (br s, 2H, NCH₂), 3,63 (br s, 4H N(CH₂)₂) ppm

Ejemplo 234: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 25 usando ácido 4-metoxifenoxyacético en un rendimiento del 95%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

30 ^1H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,95-8,00 (m, 2H, PhH), 7,35 (t, 2H, PhH), 6,84-6,92 (m, 4H, PhH), 6,51 (s, 2H, NH₂), 4,81 (s, 2H, OCH₂), 4,33 (br s, 2H, NCH₂), 4,21 (br s, 2H, NCH₂), 3,69 (s, 3H, CH₃), 3,64 (br s, 4H, N(CH₂)₂) ppm.

Ejemplo 235: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxy)etanona

35 Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 25 usando ácido 4-bromofenoxyacético en un rendimiento del 47%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

^1H RMN (500 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,95-7,98 (m, 2H PhH), 7,47 (d, 2H, PhH), 7,35 (t, 2H, PhH), 6,92 (d, 2H, PhH), 6,50 (s, 2H, NH₂), 4,91 (s, 2H, CH₂), 4,37 (br s, 2H NCH₂), 4,21 (br s, 2H, NCH₂), 3,63 (br s, 4H N(CH₂)₂) ppm.

40 Ejemplo 236: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona

Este compuesto se preparó a partir del ejemplo 25 usando ácido 3-(4-fluorofenil)propiónico en un rendimiento del 62%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,85-7,89 (m, 2H, PhH), 7,11-7,22 (m, 4H, PhH), 6,98 (t, 2H, PhH), 4,84 (s, 2H, NH₂), 4,29 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,78 (t, 2H, NCH₂), 3,55 (t, 2H, NCH₂), 3,00 (t, 2H, CH₂), 2,67 (t, 2H, CH₂) ppm.

45 Ejemplo 237: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)-2-metilpropan-1-ona

El compuesto se preparó a partir del ejemplo 25 usando ácido 2-(4-clorofenoxy)-2-metilpropanoico en un rendimiento del 58%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 7,94-7,98 (m, 2H, PhH), 7,32-7,38 (m, 4H, PhH), 6,87 (d, 2H, PhH), 6,46 (s, 2H, NH₂), 4,14 (br s, 2H, NCH₂), 3,93 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,68 (br s, 2H, NCH₂), 1,56 (s, 6H, CH₃, CH₃) ppm.

Ejemplos 238-240: Síntesis de análogos de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(acilamino)pirimidina

Procedimiento general

- 5 Una suspensión de un ácido carboxílico (6,7 mmoles) en SOCl₂ (5 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se volvió a disolver en dioxano (5 ml) y se añadió a una disolución en agitación de hidrocloruro de 2,5-diamino-4,6-dihidroxipirimidina (1,0 g, 5,6 mmoles) en NaOH 1N (20 ml) a 0°C. La mezcla se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la neutralización con ácido clorhídrico 1N a pH = 5, el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅, dando el compuesto del título.
- 10 Los siguientes compuestos se sintetizaron según este procedimiento:

Ejemplo 238: Síntesis de N-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-3-(3-metoxifenil)propanamida

Este compuesto se sintetizó usando ácido 3-(3-metoxifenil)propionico, dando el compuesto del título en 87% de rendimiento.

15 Ejemplo 239: Síntesis de N-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-3-(3,4-dimetoxifenil)propanamida

Este compuesto se sintetizó usando ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)propionico, dando el compuesto del título en 46% de rendimiento.

Ejemplo 240: Síntesis de N-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-3-p-tolilpropanamida

Este compuesto se sintetizó usando ácido 3-(4-tolil)propionico, dando el compuesto del título en 67% de rendimiento.

Ejemplos 241 - 243: Síntesis de análogos de 5-amino-2-sustituido-tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

Procedimiento general

- 25 Una suspensión de un análogo de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-N-acilamino-pirimidina (3,3 mmoles) y P₂S₅ (1,68 g, 7,6 mmoles) en piridina (15 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía rápida en sílice (CH₂Cl₂/MeOH 30:1), dando los compuestos del título como un sólido amarillo.

Los siguientes compuestos se sintetizaron según este procedimiento:

Ejemplo 241: Síntesis de 5-amino-2-(3-metoxifenetyl)tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

Este compuesto se sintetizó a partir de N-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-3-(3-metoxifenil)propanamida, dando el compuesto del título en 82% de rendimiento.

Ejemplo 242: Síntesis de 5-amino-2-(3,4-dimetoxifenetyl)tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

Este compuesto se sintetizó a partir de N-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-3-(3,4-dimetoxifenil)propanamida, dando el compuesto del título en 48% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 349 ([M+H]⁺, 100)

35 Ejemplo 243: Síntesis de 5-amino-2-(4-metil)fenetyl)tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol

Este compuesto se sintetizó a partir de N-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-3-p-tolilpropanamida, dando el compuesto del título en 76% de rendimiento.

Ejemplos 244 - 246: Síntesis de análogos de 5-amino-2-sustituido-7-metiltio-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Procedimiento general

- 40 A una disolución de 5-amino-2-sustituido-tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol (2,4 mmoles) y trietilamina (0,83 ml, 5,97 mmoles) en DMSO (10 ml) se añadió yodometano (0,29 ml, 4,77 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas en N₂ a 25°C. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida en sílice (CH₂Cl₂/MeOH 80:1), dando el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

45 Los siguientes compuestos se sintetizaron según este procedimiento:

Ejemplo 244: Síntesis de 2-(3-metoxifenetil)-7-(metiltio)tazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(3-metoxifenetil)tazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol, dando el compuesto del título en 73% de rendimiento.

Ejemplo 245: Síntesis de 2-(3,4-dimetoxifenetil)-7-(metiltio)tazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

- 5 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(3,4-dimetoxifenetil)tazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol, dando el compuesto del título en 96% de rendimiento.

Ejemplo 246: Síntesis de 2-(4-metilfenetil)-7-(metiltio)tazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(4-metilfenetil)tazolo[5,4-d]pirimidina-7-tiol, dando el compuesto del título en 55% de rendimiento.

- 10 Ejemplos 247 - 249: Síntesis de análogos de 5-amino-2-sustituido-7-metilsulfonil-tazolo[5,4-d]pirimidina

Procedimiento general

- 15 A una disolución de un análogo de 2-sustituido-7-(metiltio)tazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (0,90 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió *m*CPBA (70%, 0,39 g, 2,26 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, por lo que la temperatura de reacción se aumentó gradualmente de 0°C a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃ y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Despues de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía rápida en sílice (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) proporcionando el compuesto del título.

Los siguientes compuestos se sintetizaron según este procedimiento:

Ejemplo 247: Síntesis de 2-(3-metoxifenetil)-7-(metilsulfonil)tazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

- 20 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3-metoxifenetil)-7-(metiltio)tazolo[5,4-d]pirimidina-5-amina, dando el compuesto del título en 85% de rendimiento.

Ejemplo 248: Síntesis de 2-(3,4-dimetoxifenetil)-7-(metilsulfonil)tazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3,4-dimetoxifenetil)-7-(metiltio)tazolo[5,4-d]pirimidina-5-amina, dando el compuesto del título en 69% de rendimiento.

- 25 Ejemplo 249: Síntesis de 2-(4-metilfenetil)-7-(metilsulfonil)tazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-metilfenetil)-7-(metiltio)tazolo[5,4-d]pirimidina-5-amina, dando el compuesto del título en 51% de rendimiento.

Ejemplos 250 - 252: Síntesis de análogos de 5-amino-2-sustituido-7-piperazinil-tazolo[5,4-d]pirimidina**Procedimiento general**

- 30 A una disolución de un análogo de 2-sustituido-7-(metilsulfonil)tazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (0,55 mmoles) y trietilamina (0,12 ml, 0,82 mmoles) en dioxano (4 ml) se añadió piperazina (71 g, 0,82 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 5 horas. Despues de enfriar, los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 15:1) suministrando el compuesto del título.

- 35 Los siguientes compuestos se sintetizaron según este procedimiento:

Ejemplo 250: Síntesis de 2-(3-metoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)-tazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3-metoxifenetil)-7-(metilsulfonil)tazolo[5,4-d]pirimidina-5-amina, dando el compuesto del título en 98% de rendimiento.

Ejemplo 251: Síntesis de 2-(3,4-metoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)-tazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

- 40 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3,4-dimetoxifenetil)-7-(metilsulfonil)tazolo[5,4-d]pirimidina-5-amina, dando el compuesto del título en 89% de rendimiento.

Ejemplo 252: Síntesis de 2-(4-metilfenetil)-7-(piperazin-1-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-metilfenetil)-7-(metilsulfonil)tazolo[5,4-d]pirimidina-5-amina, dando el compuesto del título en 79% de rendimiento.

Ejemplo 253: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(3-metoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(3-metoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxyacético en un rendimiento de 66%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,22 (t, 1H, PhH), 6,81-6,93 (m, 4H, PhH), 6,73-6,81 (m, 3H, PhH), 4,76 (s, 2H, NH₂), 4,69 (s, 2H, OCH₂), 4,25 (br s, 2H, NCH₂), 4,19 (br s, 2H, NCH₂), 3,77 (s, 3H, CH₃), 3,76 (s, 3H, CH₃), 3,69 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,25 (t, 2H, CH₂), 3,07 (t, 2H, CH₂) ppm.

Ejemplo 254: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(3-metoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxy)etanona

10 Este compuesto se preparó a partir de 2-(3-metoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-bromofenoxyacético en un rendimiento de 65%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,39 (d, 2H PhH), 7,20 (t, 1H, PhH), 6,86 (d, 2H, PhH), 6,73-6,81 (m, 3H, PhH), 4,77 (s, 2H, NH₂), 4,72 (s, 2H, OCH₂), 4,25 (br s, 2H, NCH₂), 4,19 (br s, 2H, NCH₂), 3,77 (s, 3H, CH₃), 3,70 (br s, 2H, NCH₂), 3,64 (br s, 2H, NCH₂), 3,25 (t, 2H, CH₂), 3,07 (t, 2H, CH₂) ppm.

15 Ejemplo 255: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(3-metoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(3-metoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-clorofenoxyacético en un rendimiento de 48%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,26 (d, 2H, PhH), 7,20 (t, 1H, PhH), 6,92 (d, 2H PhH), 6,73-6,82 (m, 3H, PhH), 4,73 (s, 2H, OCH₂), 4,71 (2, 2H, NH₂), 4,26 (br s, 2H, NCH₂), 4,20 (br s, 2H, NCH₂), 3,78 (s, 3H, CH₃), 3,70 (br s, 2H, NCH₂), 3,67 (br s, 2H, NCH₂), 3,26 (t, 2H, CH₂), 3,07 (t, 2H, CH₂) ppm.

Ejemplo 256: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(3,4-dimetoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxy)etanona

25 Este compuesto se preparó a partir de 2-(3,4-dimetoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-bromofenoxyacético en un rendimiento de 74%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,39 (d, 2H, PhH), 6,87 (d, 2H, PhH), 6,72-6,78 (m, 3H, PhH), 4,73 (s, 2H, OCH₂), 4,69 (s, 2H, NH₂), 4,24 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,85 (s, 6H, CH₃, CH₃), 3,71 (br s, 2H, NCH₂), 3,65 (br s, 2H, NCH₂), 3,24 (t, 2H, CH₂), 3,04 (t, 2H, CH₂) ppm.

30 Ejemplo 257: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(3,4-dimetoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(3,4-dimetoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxyacético en un rendimiento de 71%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

35 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 6,73-6,93 (m, 7H, PhH), 4,76 (s, 2H, NH₂), 4,70 (s, 2H, OCH₂), 4,26 (br s, 2H, NCH₂), 4,22 (br s, 2H, NCH₂), 3,85 (s, 3H, CH₃), 3,84 (s, 3H, CH₃), 3,76 (s, 3H, CH₃), 3,71 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,23 (t, 2H, CH₂), 3,04 (t, 2H, CH₂) ppm.

Ejemplo 258: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-metilfenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxy)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-metilfenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-bromofenoxyacético en un rendimiento de 47%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

40 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,39 (d, 2H, PhH), 7,10 (s, 4H, PhH), 6,87 (d, 2H, PhH), 4,73 (s, 2H, OCH₂), 4,70 (s, 2H, NH₂), 4,27 (br s, 2H, NCH₂), 4,20 (br s, 2H, NCH₂), 3,64-3,72 (m, 4H, N(CH₂)₂), 3,24 (t, 2H, CH₂), 3,06 (t, 2H, CH₂), 2,32 (s, 3H, CH₃) ppm.

Ejemplo 259: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-metilfenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona

45 Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-metilfenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxyacético en un rendimiento de 68%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,10 (s, 4H, PhH), 6,82-6,93 (m, 4H, PhH), 4,70 (s, 4H, NH₂, OCH₂), 4,27 (br s, 2H, NCH₂), 4,21 (br s, 2H, NCH₂), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 3,70 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,23 (t, 2H, CH₂), 3,05 (t, 2H, CH₂), 2,31 (s, 3H, CH₃) ppm

Ejemplo 260: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-metilfenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-metilfenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-clorofenoxyacético en un rendimiento de 51%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,26 (d, 2H, PhH), 7,10 (s, 4H, PhH), 6,92 (d, 2H, PhH), 4,73 (s, 2H, OCH_2), 4,71 (s, 2H, NH_2), 4,27 (br s, 2H, NCH_2), 4,20 (br s, 2H, NCH_2), 3,66-3,72 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,23 (t, 2H, CH_2), 3,05 (t, 2H, CH_2), 2,31 (s, 3H, CH_3) ppm.

Ejemplo 261: Síntesis de 4,6-dicloropirimidina-2,5-diamina

10 Una suspensión de hidrocloruro de 2,5-diamino-4,6-dihidroxipirimidina (5,0 g, 28 mmoles) y cloruro de tetraetilamonio (27,8 g, 0,167 mmoles) en oxicloruro de fósforo (80 ml) se calentó a 105°C durante 20 horas. Despues de enfriar a temperatura ambiente, el exceso de oxicloruro de fósforo se destiló al vacío. La mezcla de reacción se vertió en hielo agua y el pH se ajustó a 4, y la mezcla se agitó durante 1 horas a 50°C. El pH se ajustó a 7 y el producto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una disolución saturada de NaHCO_3 , salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Despues de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía rápida en sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) proporcionando el compuesto del título (3,21 g, 64%).

Ejemplos 262 - 263: Síntesis de análogos de 4-(5-amino-2-sustituido-6-cloropirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Procedimiento general

20 A una disolución de un análogo de 4,6-dicloropirimidina (11,2 mmoles) y DIPEA (2,9 ml, 16,8 mmoles) en dioxano (40 ml) se añadió piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,12 g, 16,8 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante toda la noche. Despues de enfriar, se eliminó el compuesto volátil a presión reducida. El residuo en bruto se diluyó con CHCl_3 y se lavó con una disolución saturada de NaHCO_3 , salmuera y se secó en Na_2SO_4 . Despues de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía rápida en sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) proporcionando el compuesto del título.

25 Los siguientes compuestos se sintetizaron según este procedimiento:

Ejemplo 262: Síntesis de 4-(2,5-diamino-6-cloropirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Este compuesto se sintetizó a partir de 2,5-diamino-4,6-dicloropirimidina, dando el compuesto del título en 94% de rendimiento.

Ejemplo 263: Síntesis de 4-(5-amino-6-cloropirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

30 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-4,6-dicloropirimidina, dando el compuesto del título en 91% de rendimiento.

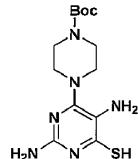
Ejemplos 264 - 265: Síntesis de análogos de 4-(5-amino-2-sustituido-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Procedimiento general

35 A una disolución de un análogo de 4-(2,5-diamino-6-cloropirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,1 mmoles) en DMSO (15 ml) se añadió nonahidrato de sulfuro sódico (2,9 g, 12,1 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 50°C toda la noche. Despues de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (15 ml) y la disolución se evaporó a presión reducida. El residuo en bruto se diluyó con agua (20 ml) y se neutralizó con HCl. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P_2O_5 , dando el compuesto del título.

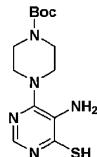
40 Los siguientes compuestos se sintetizaron según este procedimiento:

Ejemplo 264: Síntesis de 4-(2,5-diamino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2,5-diamino-6-cloropirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo, dando el compuesto del título en 61% de rendimiento.

Ejemplo 265: Síntesis de 4-(5-amino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(5-amino-6-cloropirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo, dando el compuesto del título en 80% de rendimiento.

5 Ejemplos 266 - 269: Síntesis de análogos de 7-(piperazin-1-il)-2-sustituido-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Procedimiento general

A una disolución de un análogo de 4-(6-mercaptopirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,1 mmoles) en DMSO (10 ml) se añadió un aldehído apropiado (2,36 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 1 hora. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Despues de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo se diluyó con diclorometano (5 ml) y se trató con TFA (1,6 ml, 21,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se neutralizó con NaOH 1N. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅, dando el compuesto del título.

15 Los siguientes compuestos se sintetizaron según este procedimiento:

Ejemplo 266: Síntesis de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó usando nicotinaldehído, dando el compuesto del título en 56% de rendimiento.

Ejemplo 267: Síntesis de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó usando picolinaldehído, dando el compuesto del título en 44% de rendimiento.

20 Ejemplo 268: Síntesis de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-4-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó usando isonicotinaldehído, dando el compuesto del título en 46% de rendimiento.

Ejemplo 269: Síntesis de 2-(4-clorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó usando 4-clorobenzaldehído, dando el compuesto del título en 60% de rendimiento.

25 Ejemplo 270: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-clorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-clorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxyacético en un rendimiento de 63%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,82 (d, 2H, PhH), 7,43 (d, 2H, PhH), 6,83-6,94 (m, 4H, PhH), 4,80 (s, 2H, NH₂), 4,72 (s, 2H, CH₂), 4,37 (br s, 2H, NCH₂), 4,32 (br s, 2H, NCH₂), 3,77 (s, 7H, CH₃, N(CH₂)₂) ppm.

30 Ejemplo 271: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxyacético en un rendimiento de 52%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

35 ¹H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,14 (s, 1H, 2-piridil-H), 8,66 (d, J = 4,7 Hz, 1H, 4-piridil-H), 8,30 (d, J = 5,5 Hz, 1H, 6-piridil-H), 7,53-7,57 (m, 1H, 5-piridil-H), 6,84-6,93 (m, 4H, PhH), 6,58 (s, 2H, NH₂), 4,81 (s, 2H, OCH₂), 4,34 (br s, 2H, CH₂), 4,23 (br s, 2H, CH₂), 3,70 (s, 3H, CH₃), 3,66 (br s, 4H, CH₂) ppm.

Ejemplo 272: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxy)etanona

40 Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-fluorofenoxyacético en un rendimiento de 67%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H, 2-piridil-H), 8,66 (d, J = 3,6 Hz, 1H, 4-piridil-H), 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H, 6-piridil-H), 7,53-7,57 (m, 1H, 5-piridil-H), 7,12 (t, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,95-6,99 (m, 2H, PhH),

6,58 (s, 2H, NH₂), 4,89 (s, 2H, OCH₂), 4,37 (br s, 2H, CH₂), 4,24 (br s, 2H, CH₂), 3,66 (br s, 4H, CH₂) ppm.

Ejemplo 273: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-trifluorometoxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-trifluorometoxifenoxiacético en un rendimiento de 45%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,14 (d, J = 1,7 Hz, 1H, 2-piridil-H), 8,66 (dd, J = 4,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H, 4-piridil-H), 8,28 (dd, J = 8,2 Hz, j = 2,0 Hz, 1H, 6-piridil-H), 7,53-7,57 (m, 1H, 5-piridil-H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 6,58 (s, 2H, NH₂), 4,96 (s, 2H, OCH₂), 4,38 (br s, 2H, CH₂), 4,25 (br s, 2H, CH₂), 3,65 (br s, 4H, CH₂) ppm.

Ejemplo 274: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropan-1-ona

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoico en un rendimiento de 45%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H, 2-piridil-H), 8,66 (d, J = 4,7 Hz, 1H, 4-piridil-H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H, 6-piridil-H), 7,52-7,56 (m, 1H, 5-piridil-H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,53 (s, 2H, NH₂), 3,94 (br s, 4H, CH₂), 3,69 (br s, 4H, CH₂), 1,59 (s, 6H, CH₃) ppm.

Ejemplo 275: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 3-toliloxiacético en un rendimiento de 45%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,13 (s, 1H, piridil-H), 8,66 (d, 1H, piridil-H), 8,28 (d, 1H, piridil-H), 7,52-7,56 (m, 1H, piridil-H), 7,16 (t, 1H, PhH), 6,73-6,78 (m, 3H, PhH), 6,56 (s, 2H, NH₂), 4,85 (s, 2H, CH₂), 4,36 (br s, 2H, NCH₂), 4,23 (br s, 2H, NCH₂), 3,65 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 2,27 (s, 3H, CH₃) ppm.

Ejemplo 276: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando isocianato de 3-tolilo en un rendimiento de 42%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 42.

¹H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,13 (d, J = 1,7 Hz, 1H, 2-piridil-H), 8,66-8,68 (m, 1H, 4-piridil-H), 8,52 (s, 1H, NH), 8,28 (d, J = 5,9 Hz, 1H, 6-piridil-H), 7,53-7,57 (m, 1H, 5-piridil-H), 7,32 (s, 1H, 2-tolil-H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H, 6-tolil-H), 7,12 (t, J = 7,6 Hz, 1H, 5-tolil-H), 6,77 (d, J = 7,0 Hz, 1H, 4-tolil-H), 6,57 (s, 2H, NH₂), 4,30 (br s, 4H, CH₂), 3,62 (br s, 4H, CH₂), 2,26 (s, 3H, CH₃) ppm.

Ejemplo 277: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-clorofenil)piperazina-1-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando isocianato de 4-clorofenilo en un rendimiento de 38%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 42.

¹H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H, 2-piridil-H), 8,73 (s, 1H, NH), 8,66 (d, J = 4,7 Hz, 1H, 4-piridil-H), 8,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H, 6-piridil-H), 7,54-7,57 (m, 1H, 5-piridil-H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 7,30 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,60 (s, 2H, NH₂), 4,32 (br s, 4H, CH₂), 3,64 (br s, 4H, CH₂) ppm.

Ejemplo 278: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-metoxibencil)piperazina-1-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando isocianato de 4-metoxibencilo en un rendimiento de 40%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 42.

¹H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,11 (s, 1H, 2-piridil-H), 8,66 (d, J = 4,6 Hz, 1H, 4-piridil-H), 8,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H, 6-piridil-H), 7,53-7,57 (m, 1H, 5-piridil-H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 7,08 (s, 1H, NH), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,54 (s, 2H, NH₂), 4,20 (br s, 6H, CH₂, NHCH₂), 3,72 (s, 3H, CH₃), 3,50 (br s, 4H, CH₂) ppm

Ejemplo 279: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazina-1-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando isocianato de 4-cianofenilo en un rendimiento de 53%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 42.

¹H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,14 (s, 1H, NH), 9,09 (s, 1H, 2-piridil-H), 8,67 (d, J = 4,9 Hz, 1H, 4-piridil-H), 8,29 (d, J = 6,3 Hz, 1H, 6-piridil-H), 7,69 (s, 4H, PhH), 7,54-7,57 (m, 1H, 5-piridil-H), 6,57 (s, 2H, NH₂), 4,32 (br s, 4H,

CH_2), 3,67 (br s, 4H, CH_2) ppm.

Ejemplo 280: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-clorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando cloruro de fenilmetanosulfonilo en un rendimiento de 40%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 41.

^1H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 9,14 (s, 1H, 2-piridil-H), 8,67 (d, J = 4,4 Hz, 1H, 4-piridil-H), 8,29 (d, J = 7,3 Hz, 1H, 6-piridil-H), 7,53-7,57 (m, 1H, 5-piridil-H), 7,36-7,41 (m, 5H, PhH), 6,59 (s, 2H, NH_2), 4,45 (s, 2H, SCH_2), 4,31 (br s, 4H, CH_2), 3,35 (br s, 4H, CH_2) ppm.

Ejemplo 281: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(piridin-4-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-4-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-clorofenoxyacético en un rendimiento de 43%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

^1H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 8,71 (d, 2H, piridil-H), 7,87 (d, 2H, piridil-H), 7,34 (d, 2H, PhH), 6,99 (d, 2H, PhH), 6,66 (s, 2H, NH_2), 4,93 (s, 2H, CH_2), 4,37 (br s, 2H, NCH_2), 4,25 (br s, 2H, NCH_2), 3,65 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$) ppm.

Ejemplo 282: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(piridin-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-clorofenoxyacético en un rendimiento de 57%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

^1H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 8,63 (d, 1H, piridil-H), 8,16 (d, 1H, piridil-H), 7,96 (t, 1H, piridil-H), 7,48 (t, 1H, piridil-H), 7,33 (d, 2H, PhH), 6,99 (d, 2H, PhH), 6,54 (s, 2H, NH_2), 4,93 (s, 2H, CH_2), 4,36 (br s, 2H, NCH_2), 4,25 (br s, 2H, NCH_2), 3,65 (br s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$) ppm.

Ejemplos 283 - 287: Síntesis de análogos de 7-(piperazin-1-il)-2-sustituido-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Procedimiento general

Una suspensión de un ácido carboxílico apropiado (0,42 mmoles) en SOCl_2 (1 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el residuo se disolvió de nuevo en dioxano (1 ml) y se añadió a una disolución en agitación de 4-(5-amino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,1 g, 0,32 mmoles) y DIPEA (0,22 ml, 1,28 mmoles) en DMF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, la mezcla en bruto se diluyó con dioxano (5 ml) y se añadió HCl 3M en dioxano (1 ml) y la mezcla se calentó a 60°C durante 5 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se neutralizó con NaOH 1N. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P_2O_5 , dando el compuesto del título.

Los siguientes compuestos se sintetizaron según este procedimiento:

Ejemplo 283: Síntesis de 2-(4-fluorofenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(5-amino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo usando ácido 3-(4-fluorofenil)propionico, dando el compuesto del título en 80% de rendimiento.

Ejemplo 284: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(5-amino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo usando ácido 4-fluorobenzoico, dando el compuesto del título en 74% de rendimiento.

Ejemplo 285: Síntesis de 2-(3-(4-fluorofenil)propil)-7-(piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2,5-diamino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo usando ácido 4-(4-fluorofenil)butanoico, dando el compuesto del título en 48% de rendimiento.

Ejemplo 286: Síntesis de 2-(4-(4-fluorofenil)butil)-7-(piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2,5-diamino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo usando ácido 4-(4-fluorofenil)butanoico, dando el compuesto del título en 58% de rendimiento.

Ejemplo 287: Síntesis de 2-(4-bromofenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2,5-diamino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo usando ácido 3-(4-bromofenil)propionico, dando el compuesto del título en 70% de rendimiento.

Ejemplos 288 - 289: Síntesis de análogos de 7-(N-piperazin-1-il)-2-sustituido-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

5 Procedimiento general

A una disolución de 4-(2,5-diamino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,1 g, 0,31 mmoles) y piridina (37 µl, 0,46 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió un cloruro de ácido apropiado (0,34 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, la mezcla en bruto se diluyó con dioxano (5 ml) y se añadió HCl 3M en dioxano (1 ml) y la mezcla se calentó a 60°C durante 5 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se neutralizó con NaOH 1N. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅, dando el compuesto del título.

Los siguientes compuestos se sintetizaron según este procedimiento:

Ejemplo 288: Síntesis de 2-penil-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

15 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2,5-diamino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo usando cloruro de hexanoilo, dando el compuesto del título en 67% de rendimiento.

Ejemplo 289: Síntesis de 7-(piperazin-1-il)-2-p-toliltiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2,5-diamino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo usando cloruro de p-toluilo, dando el compuesto del título en 80% de rendimiento.

20 Ejemplo 290: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(3-(4-fluorofenil)propil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(3-(4-fluorofenil)propil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-clorofenoxyacético en un rendimiento de 33%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,24 (d, 2H, PhH), 7,10-7,15 (m, 2H, PhH), 6,96 (t, 2H, PhH), 6,90 (d, 2H, PhH), 4,71 (s, 4H, NH₂, OCH₂), 4,27 (br s, 2H, NCH₂), 4,23 (br s, 2H, NCH₂), 3,65-3,73 (m, 4H, N(CH₂)₂), 2,92 (t, 2H, CH₂), 2,68 (t, 2H, CH₂), 2,07 (quint, 2H, CH₂) ppm.

Ejemplo 291: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(3-(4-fluorofenil)propil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona

30 Este compuesto se preparó a partir de 2-(3-(4-fluorofenil)propil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxyacético en un rendimiento de 30%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

35 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,7,11-7,16 (m, 2H, PhH), 6,94 (t, 2H, PhH), 6,82-6,93 (m, 4H, PhH), 4,71 (s, 2H, NH₂), 4,70 (s, 2H, OCH₂), 4,29 (br s, 2H, NCH₂), 4,24 (br s, 2H, NCH₂), 3,76 (s, 3H, CH₃), 3,71 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 2,94 (t, 2H, CH₂), 2,70 (t, 2H, CH₂), 2,08 (quint, 2H, CH₂) ppm

Ejemplo 292: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-(4-fluorofenil)butil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona

40 Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-(4-fluorofenil)butil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-clorofenoxyacético en un rendimiento de 23%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

45 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,28 (d, 2H, PhH), 7,12-7,16 (m, 2H PhH), 7,00 (t, 2H, PhH), 6,94 (d, 2H PhH), 4,75 (s, 4H, NH₂, OCH₂), 4,30 (br s, 2H, NCH₂), 4,26 (br s, 2H, NCH₂), 3,75 (t, 2H, NCH₂), 3,69 (t, 2H, NCH₂), 2,98 (t, 2H, CH₂), 2,66 (t, 2H, CH₂), 1,78-1,87 (m, 2H, CH₂), 1,70-1,74 (m, 2H CH₂) ppm

Ejemplo 293: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-(4-fluorofenil)butil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-(4-fluorofenil)butil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxyacético en un rendimiento de 35%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

45 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,08-7,13 (m, 2H, PhH), 6,95 (t, 2H, PhH), 6,82-6,93 (m, 4H, PhH), 4,69 (s, 4H,

NH₂, OCH₂), 4,27 (br s, 2H, NCH₂), 4,23 (br s, 2H, NCH₂), 3,76 (s, 3H, CH₃), 3,71 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 2,95 (t, 2H, CH₂), 2,63 (t, 2H, CH₂), 1,75-1,84 (m, 2H, CH₂), 1,60-1,72 (m, 2H CH₂) ppm

Ejemplo 294: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-p-toliltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-p-toliltiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxiacético en un rendimiento de 41%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,78 (d, 2H, PhH), 7,25 (d, 2H, PhH), 6,83-6,94 (m, 4H, PhH), 4,76 (s, 2H, NH₂), 4,72 (s, 2H, CH₂), 3,77 (br s, 7H, OCH₃, N(CH₂)₂), 42,41 (s, 3H, CH₃) ppm

Ejemplo 295: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-p-toliltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-p-toliltiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-clorofenoxiacético en un rendimiento de 32%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,78 (d, 2H, PhH), 7,24-7,27 (m, 4H, PhH), 6,93 (d, 2H, PhH), 4,77 (s, 2H, NH₂), 4,75 (s, 2H, CH₂), 4,38 (br s, 2H, NCH₂), 4,32 (br s, 2H, NCH₂), 3,71-3,79 (m, 4H, N(CH₂)₂), 2,41 (s, 3H, CH₃) ppm

Ejemplo 296: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-pentiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-pentil-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxiacético en un rendimiento de 34%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H RMN (300 MHz, DMSO, 25°C): δ = 6,89-6,90 (m, 4H, PhH), 6,30 (s, 2H, NH₂), 4,79 (s, 2H, CH₂), 4,26 (br s, 2H, NCH₂), 4,13 (br s, 2H, NCH₂), 3,69 (s, 3H, OCH₃), 3,58 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 2,91 (t, 2H, CH₂), 1,71 (quint, 2H, CH₂), 1,31-1,36 (m, 4H, CH₂, CH₂), 0,87 (t, 3H, CH₃) ppm

Ejemplo 297: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-pentiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-pentil-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-clorofenoxiacético en un rendimiento de 30%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,25 (d, 2H, PhH), 6,91 (d, 2H, PhH), 4,73 (s, 2H, OCH₂), 4,69 (s, 2H, NH₂), 4,29 (br s, 2H, NCH₂), 4,24 (br s, 2H, NCH₂), 3,73 (br s, 2H, NCH₂), 3,68 (br s, 2H, NCH₂), 2,92 (t, 2H, CH₂), 1,78 (quint, 2H, CH₂), 1,37 (m, 4H, CH₂, CH₂), 0,91 (t, 3H, CH₃) ppm

Ejemplo 298: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-bromofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-bromofenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxiacético en un rendimiento de 40%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,40 (d, 2H, PhH), 7,07 (d, 2H, PhH), 6,82-6,93 (m, 4H, PhH), 4,71 (s, 2H, NH₂), 4,70 (s, 2H, OCH₂), 4,23 (br s, 2H, NCH₂), 4,19 (br s, 2H, NCH₂), 3,77 (s, 3H, CH₃), 3,67-3,75 (m, 4H, N(CH₂)₂), 3,23 (t, 2H, CH₂), 3,05 (t, 2H, CH₂) ppm

Ejemplo 299: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-bromofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-bromofenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-clorofenoxiacético en un rendimiento de 29%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,40 (d, 2H, PhH), 7,26 (d, 2H, PhH), 7,07 (d, 2H, PhH), 6,92 (d, 2H, PhH), 4,73 (s, 2H, OCH₂), 4,71 (s, 2H, NH₂), 4,20 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,71 (t, 2H, NCH₂), 3,65 (t, 2H, NCH₂), 3,23 (t, 2H, CH₂), 3,05 (t, 2H, CH₂) ppm

Ejemplo 300: Síntesis de 1-(4-(2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina usando ácido 4-metoxifenoxiacético en un rendimiento de 51%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 8,44 (s, 1H, CH), 7,95-8,00 (m, 2H, PhH), 7,19 (t, 2H, PhH), 6,83-6,95 (m, 4H, PhH), 4,73 (s, 2H, CH₂), 4,42 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,81 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,77 (s, 3H, CH₃) ppm

Ejemplo 301: Síntesis de 1-(4-(2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina usando ácido 4-clorofenoxiacético en un rendimiento de 48%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): • = 8,45 (s, 1H, CH), 7,95-8,00 (m, 2H, PhH), 7,27 (d, 2H, PhH), 7,19 (d, 2H, PhH), 6,93 (d, 2H, PhH), 4,76 (s, 2H, CH₂), 4,43 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,81 (br s, 4H, N(CH₂)₂) ppm.

Ejemplo 302: Síntesis de 1-(4-(2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-fluorofenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina usando ácido 4-metoxifenoxiacético en un rendimiento de 39%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): • = 8,40 (s, 1H, CH), 7,14-7,19 (m, 2H, PhH), 6,97 (t, 2H, PhH), 6,82-6,91 (m, 4H, PhH), 4,71 (s, 2H, NH₂), 4,31 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,76 (s, 3H, CH₃), 3,74(br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,34 (t, 2H, CH₂), 3,12 (t, 2H, CH₂) ppm.

Ejemplo 303: Síntesis de 1-(4-(2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-fluorofenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina usando ácido 4-clorofenoxyacético en un rendimiento de 48%, según el procedimiento para la síntesis del ejemplo 50.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): • = 8,41 (s, 1H, CH), 7,26 (d, 2H, PhH), 7,14-7,19 (m, 2H, PhH), 6,97 (t, 2H, PhH), 6,91 (d, 2H, PhH), 4,74 (s, 2H, NH₂), 4,31 (br s, 4H, N(CH₂)₂), 3,75 (br s, 2H, NCH₂), 3,69 (br s, 2H, NCH₂), 3,35 (t, 2H, CH₂), 3,12 (t, 2H, CH₂) ppm.

15 Ejemplos 304 - 438: Borrados

Ejemplo 439: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-trifluorometil)fenil)piperazina-1-carboxamida

A una suspensión de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,16 mmoles) en dioxano (10 ml) se añadió isocianato de 4-trifluorotolilo (0,18 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1:25), dando el compuesto del título puro como un sólido amarillento (50 mg, 63%).

MS *m/z* (%): 501 ([M+H]⁺, 100)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d6, 25°C): δ = 9,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H, Ar-H), 8,98 (s, 1H, ArNH-), 8,66 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H, Ar-H), 8,27 (dt, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H, Ar-H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 2H, Ar-H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 2H, Ar-H), 7,55 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H, Ar-H), 6,56 (s, 2H, NH₂), 4,32 (br s, 4H, NCH₂), 3,67(br s, 4H, NCH₂) ppm.

Ejemplo 440: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-fenilpiperazina-1-carboxamida

Este compuesto se sintetizó según el procedimiento del ejemplo 439, usando isocianato de fenilo, dando el compuesto del título en 67% de rendimiento.

30 MS *m/z* (%): 433 ([M+H]⁺, 100)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d6, 25°C): δ = 9,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H, Ar-H), 8,66 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H, Ar-H), 8,58 (s, 1H, ArNH-), 8,27 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H, Ar-H), 7,54 (dd, J = 7,9 Hz, 4,0 Hz, 1H, Ar-H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H, Ar-H), 7,25 (t, J = 7,7 Hz, 2H, Ar-H), 6,95 (t, J = 7,2 Hz, 1H, Ar-H), 6,55 (s, 2H, NH₂), 4,31 (br s, 4H, NCH₂), 3,64 (br s, 4H, NCH₂) ppm.

35 Ejemplo 441: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-ciclohexilpiperazina-1-carboxamida

Este compuesto se sintetizó según el procedimiento del ejemplo 439, usando isocianato de ciclohexilo, dando el compuesto del título en 63% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 439 ([M+H]⁺, 100)

40 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d6, 25°C): δ = 9,09 (d, J = 1,2 Hz, 1H, Ar-H), 8,65 (d, J = 4,7 Hz, 1H, Ar-H), 8,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H, Ar-H), 7,53 (dd, J = 8,0 Hz, 4,7 Hz, 1H, Ar-H), 6,52 (s, 2H, NH₂), 6,21 (d, J = 7,6 Hz, -CONH), 4,21 (br s, 4H, NCH₂), 3,46 (br s, 5H, NCH- & NCH₂), 1,67 (m, 4H, CH₂), 1,20 (m, 6H, CH₂) ppm.

Ejemplo 442: Síntesis de 5-amino-7-[4-(N-4-fluorofenilcarboxamida)piperazin-1-il]-2-(piridina-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina

45 Este compuesto se sintetizó según el procedimiento del ejemplo 439, usando isocianato de 4-fluorofenilo, dando el compuesto del título en 72% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 451 ([M+H]⁺, 100)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d6, 25°C): δ = 9,12 (d, J=2,2 Hz, 1H, Ar-H), 8,66 (d, J=4,8 Hz, 1H, Ar-H), 8,63 (s, 1H,

ArNH-), 8,27 (d, J=8,0 Hz, 1H, Ar-H), 7,54 (dd, J=8,0 Hz, 4,8 Hz, 1H, Ar-H), 7,51 (dd, J=8,9, 5,4 Hz, 2H, Ar-H), 7,09 (t, J=8,8 Hz, 2H, Ar-H), 6,56 (s, 2H, NH₂), 4,31 (br. s, 4H, NCH₂), 3,64 (br.s, 4H, NCH₂) ppm.

Ejemplo 443: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-hexilpiperazina-1-carboxamida

Este compuesto se sintetizó según el procedimiento del ejemplo 439, usando isocianato de hexilo, dando el compuesto del título en 72% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 441 ([M+H]⁺, 100)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d6, 25°C): δ = 9,09 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H, Ar-H), 8,65 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H, Ar-H), 8,24 (dt, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H, Ar-H), 7,54 (ddd, J=8,0, 4,8, 0,6 Hz, 1H, Ar-H), 6,51 (s, 3H, NH₂ & -CONH-), 4,22 (br s, 4H, NCH₂), 3,46 (br t, J = 5,0 Hz, 4H, NCH₂), 3,03 (q, J = 6,9 Hz, 2H, -NHCH₂-), 1,41 (m, 2H, CH₂), 1,25 (m, 6H, CH₂), 0,86 (t, J = 7,0 Hz, CH₃) ppm.

Ejemplo 444: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazina-1-carbotioamida

Este compuesto se sintetizó según el procedimiento del ejemplo 439, usando isotiocianato de 4-tolilo, dando el compuesto del título en 71% de rendimiento.

MS *m/z* (%): 463 ([M+H]⁺, 100)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d6, 25°C): δ = 9,29 (s, 1H, CONH-), 9,12 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H, Ar-H), 8,65 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H, Ar-H), 8,27 (dt, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H, Ar-H), 7,53 (ddd, J = 8,0 Hz, 4,8, 0,6 Hz, 1H, Ar-H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 6,56 (s, 2H, NH₂), 4,35 (br s, 4H, NCH₂), 4,10 (br s, 4H, NCH₂), 2,28 (s, 3H, ArCH₃) ppm.

Ejemplo 445: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-metil-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida

A una suspensión de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida (90 mg, 0,2 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió NaH (60%, 12 mg, 0,31 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Despues, se añadió yoduro de metilo (0,3 mmoles) a la mezcla. Despues de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, los disolvente se evaporaron al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida en sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/30), dando el compuesto del título puro como un sólido amarillento (40 mg, 43%).

MS *m/z* (%): 461 ([M+H]⁺, 100)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d6, 25°C): • = 9,07 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H, Ar-H), 8,65 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H, Ar-H), 8,23 (ddd, J = 8,0, 2,2, 1,6 Hz, 1H, Ar-H), 7,53 (ddd, J = 8,0, 4,8, 0,6 Hz, 1H, Ar-H), 7,17 (d, J=8,2 Hz, 2H, Ar-H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 6,49 (s, 2H, NH₂), 4,08 (br s, 4H, NCH₂), 3,28 (br.s, 4H, NCH₂), 3,10 (s, 3H, CONCH₃), 2,26 (s, 3H, ArCH₃) ppm.

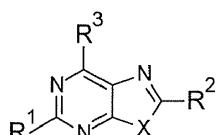
Ejemplo 446: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxilato de p-tolilo

A una suspensión de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (63 mg, 0,2 mmoles) en dioxano (10 ml) se añadió diisopropiletilamina (33 µl, 0,2 mmoles) y cloroformiato de p-tolilo (0,2 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida en sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1/30), dando el compuesto del título puro como un sólido amarillento (60 mg, 67%).

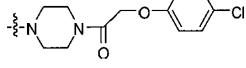
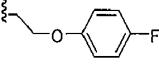
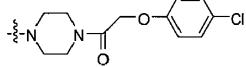
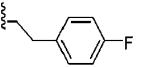
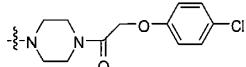
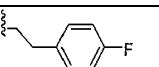
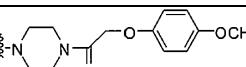
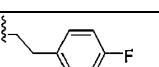
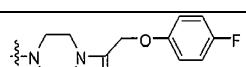
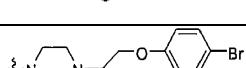
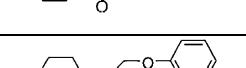
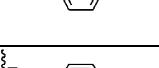
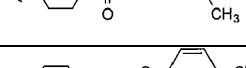
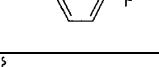
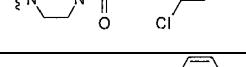
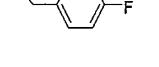
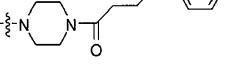
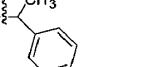
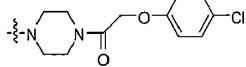
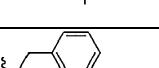
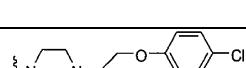
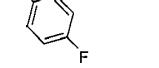
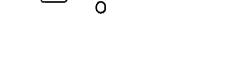
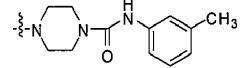
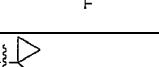
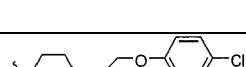
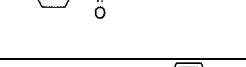
MS *m/z* (%): 448 ([M+H]⁺, 100)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d6, 25°C): • = 9,14 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H, Ar-H), 8,65 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H, Ar-H), 8,30 (ddd, J = 8,0, 2,2, 1,6 Hz, 1H, Ar-H), 7,53 (ddd, J = 8,0, 4,8, 0,6 Hz, 1H, Ar-H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 7,04 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 6,57 (s, 2H, NH₂), 4,35 (br s, 4H, NCH₂), 3,77-3,62 (br s, 4H, NCH₂), 2,30 (s, 3H, ArCH₃) ppm.

Tiazolo[5,4-d]pirimidinas



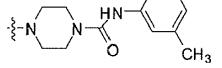
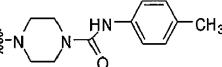
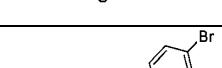
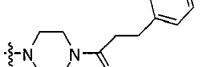
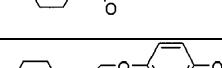
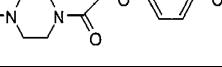
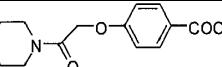
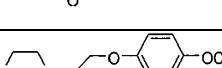
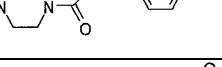
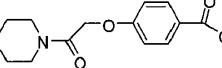
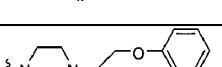
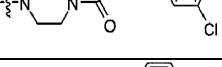
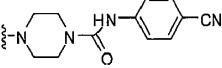
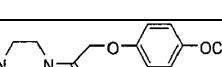
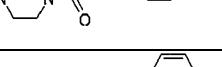
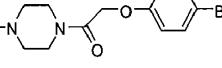
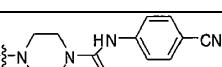
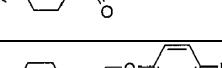
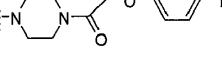
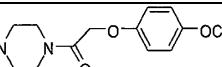
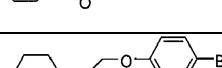
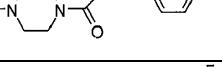
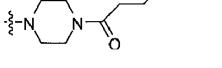
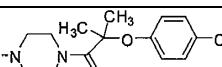
Ejemplo	X	R ²	R ¹	R ³
28	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
29	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
30	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
31	S	4-fluorobencilo	NH ₂	
32	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
33	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
34	S	4-fluorobencilo	NH ₂	
35	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
36	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
37	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
38	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
39	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
40	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
41	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
42	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
43	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
44	S	4-fluorobencilo	NH ₂	
45	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
46	S	4-fluorobencilo	NH ₂	

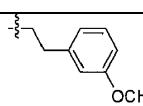
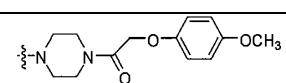
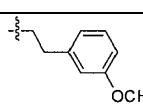
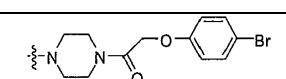
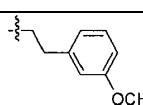
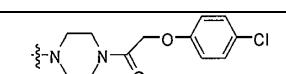
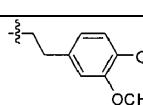
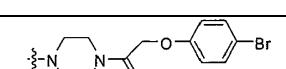
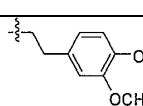
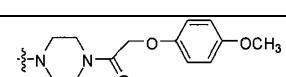
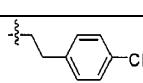
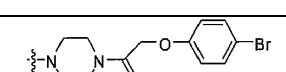
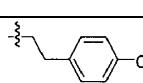
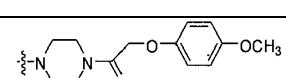
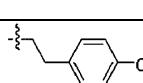
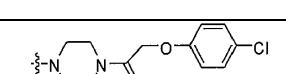
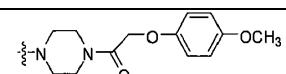
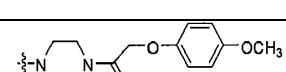
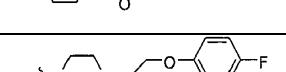
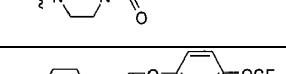
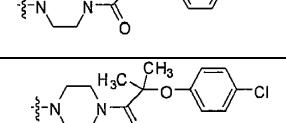
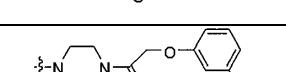
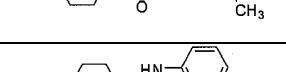
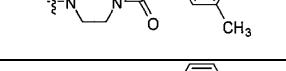
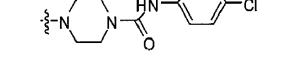
47	S	4-fluorofenilo	CH ₃	
48	S	-  -	NH ₂	
49	S	-  -	NH ₂	
50	S	-  -	NH ₂	
51	S	-  -	NH ₂	
52	S	-  -	NH ₂	
53	S	-  -	NH ₂	
54	S	-  -	NH ₂	
55	S	-  -	NH ₂	
66	S	-  -	NH ₂	
67	S	-  -	NH ₂	
68	S	-  -	NH ₂	
114	S	-  -	NH ₂	
115	S	SCH ₃	NH ₂	
116	S	-  -	NH ₂	
117	S	-  -	NH ₂	

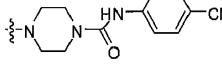
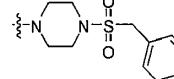
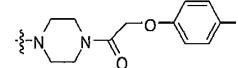
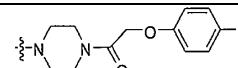
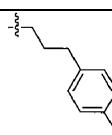
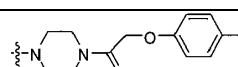
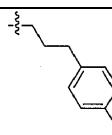
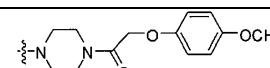
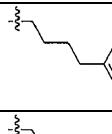
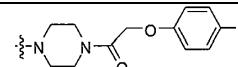
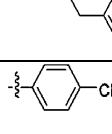
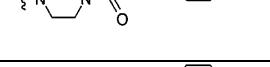
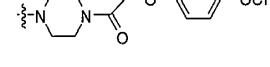
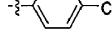
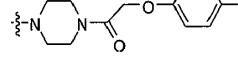
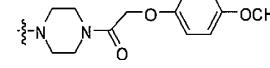
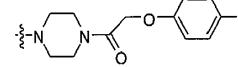
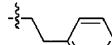
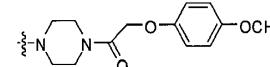
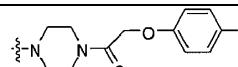
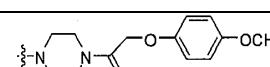
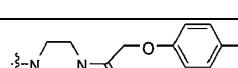
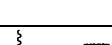
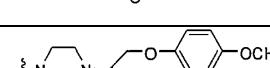
118	S		NH ₂	
119	S		NH ₂	
120	S		NH ₂	
121a	S		NH ₂	
121b	S		NH ₂	
122	S		NH ₂	
123	S		NH ₂	
124	S		NH ₂	
125	S		NH ₂	
126	S		NH ₂	
127	S		NH ₂	
128	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
129	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
130	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
131	S		NH ₂	
132	S		NH ₂	
133	S		NH ₂	

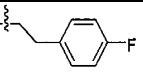
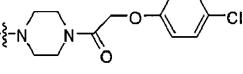
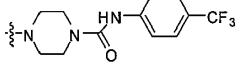
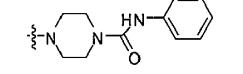
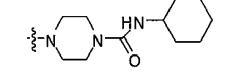
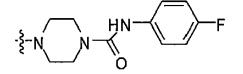
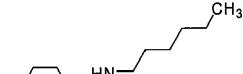
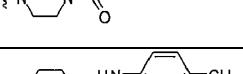
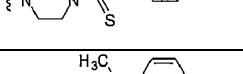
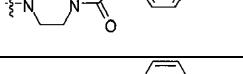
134	S		NH ₂	
135	S		NH ₂	
136	S		NH ₂	
137	S		NH ₂	
138	S		NH ₂	
139	S		NH ₂	
140	S		NH ₂	
141	S		NH ₂	
142	S		NH ₂	
143	S		NH ₂	
144	S		NH ₂	
145	S		NH ₂	
146	S		NH ₂	
147	S		NH ₂	
148	S		NH ₂	
149	S		NH ₂	
150	S		NH ₂	

151	S		NH ₂	
154	S		NH ₂	
155	S		NH ₂	
156	S		NH ₂	
157	S		NH ₂	
208	S	fenilo	NH ₂	
209	S		NH ₂	
210	S		NH ₂	
211	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
212	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
213	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
214	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
215	S	fenilo	NH ₂	
216	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
217	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
218	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
219	S	4-fluorofenilo	NH ₂	

220	S	fenilo	NH ₂	
222	S		NH ₂	
223	S		NH ₂	
224	S		NH ₂	
225	S		NH ₂	
226	S		NH ₂	
227	S		NH ₂	
228	S		NH ₂	
229	S		NH ₂	
230	S	4-fluorobencilo	NH ₂	
231	S	4-fluorobencilo	NH ₂	
232	S	4-fluorobencilo	NH ₂	
233	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
234	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
235	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
236	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
237	S	4-fluorofenilo	NH ₂	

253	S		NH ₂	
254	S		NH ₂	
255	S		NH ₂	
256	S		NH ₂	
257	S		NH ₂	
258	S		NH ₂	
259	S		NH ₂	
260	S		NH ₂	
270	S	4-clorofenilo	NH ₂	
271	S		NH ₂	
272	S		NH ₂	
273	S		NH ₂	
274	S		NH ₂	
275	S		NH ₂	
276	S		NH ₂	
277	S		NH ₂	
278	S		NH ₂	

279	S		NH ₂	
280	S		NH ₂	
281	S		NH ₂	
282	S		NH ₂	
290	S		NH ₂	
291	S		NH ₂	
292	S		NH ₂	
293	S		NH ₂	
294	S		NH ₂	
295	S		NH ₂	
296	S	C ₅ H ₁₁	NH ₂	
297	S	C ₅ H ₁₁	NH ₂	
298	S		NH ₂	
299	S		NH ₂	
300	S	4-fluorofenilo	H	
301	S	4-fluorofenilo	H	
302	S		H	

303	S		H	
439	S		NH ₂	
440	S		NH ₂	
441	S		NH ₂	
442	S		NH ₂	
443	S		NH ₂	
444	S		NH ₂	
445	S		NH ₂	
446	S		NH ₂	

Ejemplo 447: Inhibición de la replicación de VIH-1 (cepa III_B) y VIH-2 (cepa ROD) en células MT-4

Ensayos antivirales *in vitro*. La evaluación de la actividad antiviral de los compuestos frente a la cepa III_B de VIH-1 y la cepa (ROD) de VIH-2 en células MT-4 se realizó usando el ensayo MTT como se describe anteriormente (Pauwels, R.; Balzarini, J.; Baba, M.; Snoeck, R.; Schols, D.; Herdewijn, P.; Desmyter, J.; De Clercq, E. Rapid and Automated Tetrazolium-based Colorimetric Assay for the Detection of Anti-HIV Compounds. *J. Virol. Methods* 1988, 20, 309-321 y Tetrazolium-based colorimetric assay for the detection of HIV replication inhibitors: revisited 20 years later. Pannecouque C, Daelemans D, De Clercq E. *Nat Protoc.* 2008; 3(3):427-34).

- 5 Se añadieron disoluciones madre (10 x concentración final) de los compuestos de ensayo en volúmenes de 25 µL a dos series de pocillos triplicados para así permitir la evaluación simultánea de sus efectos en células con infección simulada e infectadas con VIH al comienzo de cada experimento. Se hicieron diluciones de 5 veces en serie de los compuestos de ensayo directamente en bandejas de microvaloración de 96 pocillos de fondo plano usando un robot Biomek 3000 (Beckman Instruments, Fullerton, CA). Se incluyeron muestras de células infectadas con VIH y con infección simulada de control no tratadas para cada muestra.
- 10 15 Se añadieron existencias (50 µL) de VIH-1 (III_B) (Popovic, M.; Sarngadharan, M. G.; Read, E.; Gallo, R. C. Detection, Isolation and Continuous Production of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patient with AIDS and Pre-AIDS. *Science* 1984, 224, 497-500) o VIH-2 (ROD) (Barré-Sinoussi, F.; Chermann, J. C.; Rey, F.; Nugeyre, M. T.; Chamaret, S.; Grest, J.; Dauguet, C.; Axler-Blin, C.; Vezinet-Brun, F.; Rouzioux, C.; Rozenbaum, W.; Montagnier, L. Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus From Patient at Risk for AIDS. *Science* 1983, 220, 868-871) a 100-300 de CCID₅₀ (dosis infecciosa de cultivo celular al 50%) o medio de cultivo a los pocillos o infectados o de infección simulada de la bandeja de microvaloración. Las células con infección simulada se usaron para evaluar el efecto del compuesto de ensayo en células no infectadas para evaluar la citotoxicidad del compuesto de ensayo. Las células MT-4 que crecían exponencialmente (Miyoshi, I.; Taguchi, H.; Kobonishi, I.; Yoshimoto, S.; Ohtsuki, Y.; Shiraishi, Y.; Akagi, T. Type C Virus-producing Cell Lines Derived from Adult T Cell Leukaemia. *Gann. Monogr.* 1982, 28, 219-228) se centrifugaron durante 5 min a 1.000 rpm y se desechó el sobrenadante. Las células MT-4 se suspendieron de nuevo a 6 x 10⁵ células/mL y se transfirieron volúmenes de 50 µL a los pocillos de la bandeja de microvaloración. Cinco días después de la infección, se examinó la viabilidad de las células con infección simulada y las infectadas con VIH espectrofotométricamente mediante el ensayo MTT.

El ensayo MTT se basa en la reducción de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) coloreado de amarillo (Acros Organics, Geel, Bélgica) mediante deshidrogenasa mitocondrial de células metabólicamente activas a un formazan azul-púrpura que puede medirse espectrofotométricamente. Las absorbancias se leyeron en un fotómetro controlado por ordenador de ocho canales (Multiscan Ascent Reader, Labsystems, Helsinki, Finlandia), a dos longitudes de onda (540 y 690 nm). Todos los datos se calcularon usando el valor de DO (densidad óptica) medio de tres pocillos. La concentración citotóxica al 50% (CC_{50}) se definió como la concentración del compuesto de ensayo que redujo la absorbancia (DO_{540}) de la muestra de control con infección simulada al 50%. La concentración que alcanzaba el 50% de protección procedente del efecto citopático del virus en células infectadas se definió con la concentración efectiva al 50% (CE_{50}). La CE_{50} se determinó a partir de un gráfico con al menos cuatro puntos, cada uno derivado de la media de 2 experimentos. El valor CE_{50} representa la concentración más baja del derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina (expresada en μM) que dio por resultado el 50% de inhibición de VIH-1 y VIH-2. Los resultados se muestran en la Tabla 1 para un número de compuestos.

Tabla 1: Datos de VIH-1 y datos de VIH-2 de ejemplos seleccionados

Ejemplo	CE_{50} (μM) de VIH-1 (IIIB)	CE_{50} (μM) de VIH-2 (ROD)	CC_{50} (μM)
16	> 232,59	> 82,09	82,09
28	> 339	> 339	> 339
29	> 390,21	220,08	> 390,21
30	> 373,21	> 373,21	> 373,21
31	> 410,72	> 410,72	> 410,72
32	> 349,45	35,26	> 365,26
33	> 207,32	141,08	234,93
34	> 361,91	> 361,91	> 361,91
25	> 1,8	> 1,8	1,8
35	> 234	> 38,5	234
36	> 29,02	> 36,38	36,38
37	> 312,09	212,22	> 312,09
38	> 251,36	> 201,08	201,08
39	> 45,18	> 45,18	45,18
40	> 241,11	> 241,12	241,12
41	> 236,6	> 236,6	236,6
42	1,35	0,98	28,15
43	0,4	0,39	15,8
45	0,73	0,45	149,21
44	4,02	0,85	10,11
45	0,73	0,45	149,21
46	0,67	1,15	164,23
48	0,63	5,12	11,69
49	1,13	> 7,06	> 50
50	3,5	> 211,8	211,8
51	4,9	> 210,2	210,2

52	2,71	> 95,72	95,72
53	> 7,96	> 7,96	200,6
54	> 157,4	> 157,4	157,4
55	> 57,15	> 57,15	57,15
66	> 50	> 50	> 50
67	> 50	> 50	> 50
68	> 30,31	> 30,31	30,31
47	> 50	> 50	> 50

Ejemplo 448: Potencia y citotoxicidad del replicón de VHC-1a

Las células RLUC-1 (que codifican un replicón de genotipo 1a H-77) se trataron con diluciones en serie del compuesto (se usó DMSO como disolvente) durante 72 horas. El número de copia del replicón se midió por bioluminiscencia y se realizó la regresión no lineal para calcular los valores CE50. Las placas paralelas de células con replicón se trataron con las mismas diluciones de fármaco que se prueban para la citotoxicidad usando el ensayo de viabilidad celular CellTiter-Glo Promega.

Tabla 2: Potencia y citotoxicidad de compuestos frente al replicón del genotipo 1a

Ejemplo	Replicón de VHC-1a		
	CE ₅₀ (µM)	CC ₅₀ (µM)	Índice de selectividad
121a	0,05	>44,4	>888
119	0,5	>44,4	>87
118	3,6	30,3	8,4
122	4,7	26,8	5,8
120	6,4	13,4	2,1
133	10,7	15,8	1,5
150	13,1	25,9	2,0
145	13,1	27,6	2,1
151	14,7	31,2	2,1
141	15,8	16,0	1,0
117	17,7	23,3	1,3
156	20,7	30,7	1,5
125	22,6	24,4	1,1
137	26,9	21,8	0,8
147	31,0	15,5	0,5
52	35,3	>44,4	>1,3
49	42,1	>44,4	>1,1
134	>44,4	>44,4	1,0
116	>44,4	37,2	0,8

154	>44,4	>44,4	1,0
143	>44,4	30,4	0,7

Ejemplo 449: Potencia y citotoxicidad del replicón de VHC-1a, VHC-1b y potencial antiviral de VHC 2a

Se probó un compuesto para la actividad antiviral en células R-luc (que albergan un replicón de genotipo 1b), células Gluc-1 (que albergan un replicón de genotipo 1a), y frente a un virus infeccioso de genotipo 2a (un cultivo tisular adaptado a quimera J6/JFH-1) (Tabla 3).

Potencia y citotoxicidad del replicón

Se trataron células Gluc-1 (que codifican un replicón de genotipo 1a H-77) y células R-luc (que albergan un replicón de genotipo 1b) con diluciones en serie de compuesto (se usó DMSO como disolvente) durante 72 horas. El número de copias del replicón se midió por bioluminiscencia y se realizó la regresión no lineal para calcular los valores CE50. Placas paralelas de células con replicón se trataron con las mismas diluciones de fármaco y se ensayaron para la citotoxicidad usando el ensayo de viabilidad CellTiter-Glo Promega. No se observó citotoxicidad medible en las células G-luc para el compuesto (ejemplo 119) a la mayor concentración probada (el valor de CC50 fue >50 µM).

Ensayo para el virus JFH-1 VHC-2a

Se pusieron en placas 5000 células diana Lunet-CD81 en cada pocillo de una placa de 96 pocillos. Al día siguiente, el compuesto se diluyó en serie e DMSO, se mezcló con medios para obtener la concentración de compuesto específica y se añadió a las células diana. Después de 1 h de incubación con células, se añadió virus infeccioso de genotipo 2a (una quimera J6/JFH-1) a un MDI de 1. Se usó BILN-2061 como un control positivo. 72 horas después, las células se lisaron y la expresión NS3 se cuantificó mediante una lectura de sustrato NS3 marcado con europio.

Tabla 3: Potencia del compuesto seleccionado en replicones de genotipo 1b, 1a y virus 2a

	CE ₅₀ de líneas celulares estables de replicón (µM) ^a		CE ₅₀ de virus de genotipo 2a (Lunet-CD81) (µM) ^a
Ejemplo	Genotipo 1b (R-luc)	Genotipo 1a (Gluc-1)	
119	0,341 ± 0,024	0,422 ± 0,104	> 50
2'CMA	0,3 ± 0,02	0,23 ± 0,3	0,3 ± 0,03

^a Los valores de CE₅₀ representan el promedio de dos o más experimentos independientes ± desv. estándar

Ejemplo 450: Actividad y citotoxicidad del poliovirus

Metodología del poliovirus

Células Vero o HeLa H, subcultivadas en medio de crecimiento celular [MEM Rega3 (Núm. Cat. 19993013; Invitrogen) o MEM (Núm. Cat. 21090; Invitrogen) suplementado con SBF al 10% (Integro), 5 ml de L-glutamina 200 mM (25030024) y 5 ml de bicarbonato sódico al 7,5% (Vero, 25080060) o 10 ml de HEPES 1M (HeLa H, 15630)] en una relación de 1:4 o 1:10 y desarrolladas durante 7 días en matraces de cultivo tisular de 150 cm² (Techno Plastic Products), se cosecharon y una suspensión celular se preparó con una densidad celular de 25000 células/50 µl en medio de ensayo (MEM Rega3, SBF al 2%, 5 ml de L-glutamina y 5 ml de bicarbonato sódico) de las cuales 50 µl se sembraron por pocillo al final del montaje del ensayo.

Las series de dilución del compuesto se produjeron empleando una plataforma de manejo de líquido Freedom EVO200 (Tecan). La evaluación del efecto citostático/citotóxico además del efecto antiviral de cada compuesto se realizó en paralelo en una serie. Un cambio de cabezal entre cada etapa de dilución no se consideró necesario para el perfil de toxicidad. Sin embargo, para evitar efectos de arrastre cuando se produjeron los ensayos antivirales, se realizó un cambio de cabezal entre cada etapa de dilución. Los ensayos se realizaron como se describe a continuación.

Se prepararon diluciones de compuesto en 100 µl de medio de ensayo añadido a pocillos vacíos (placas de microvaloración de 96 pocillos, Falcon, BD). Posteriormente, 50 µl de una dilución de virus 4x en medio de ensayo se añadió seguido por la adición de 50 µl de suspensión celular. Las placas de ensayo se devolvieron a la incubadora durante 3-4 días, un tiempo al que se observa el máximo efecto citopático.

Para la evaluación de los efectos citostáticos/citotóxicos y para la evaluación del efecto antiviral el medio de ensayo se aspiró, se sustituyó con 75• l de una disolución de MTS al 5% (Promega) en medio libre de rojo fenol y se incubó

durante 1,5 horas (37°C, 5% de CO₂, 95-99% de humedad relativa). Se midió la absorbancia a una longitud de onda de 498 nm (Safire², Tecan) y las densidades ópticas (valores DO) se convirtieron a porcentaje de controles no tratados.

- 5 El análisis de los datos sin procesar, control de calidad de cada curva de respuesta a la dosis individual y el cálculo, si es posible, de los valores CE₅₀ y CC₅₀ se realizó empleando ViroDM, un paquete de software de procesado de datos hecho a la medida. Las CE₅₀ (valores derivados de la curva de respuesta a la dosis) representan las concentraciones a las que se observaría el 50% de inhibición de la replicación vírica. Las CC₅₀ (valor derivado de la curva de respuesta a la dosis) representan la concentración a la que la actividad metabólica de las células se reduciría al 50% de la actividad metabólica de células no tratadas.

10 Tabla 4: Potencia de compuestos seleccionados en poliovirus (PV tipo 1, 2 y 3) en VERO y HEA.

Ejemplo	CÉLULAS VERO				CÉLULAS HEA			
	CC ₅₀ de PV (µg/ml)	CE ₅₀ de PV-1 (µg/ml)	CE ₅₀ de PV-2 (µg/ml)	CE ₅₀ de PV-3 (µg/ml)	CC ₅₀ de PV (µg/ml)	CE ₅₀ de PV-1 (µg/ml)	CE ₅₀ de PV-2 (µg/ml)	CE ₅₀ de PV-3 (µg/ml)
45	> 150	<0,023	<0,023	<0,023	> 50	<0,023	<0,023	<0,023
46	133	0,12	0,14	> 50	> 50	0,11	0,039	0,11
302	50	<0,023	<0,023	0,085	> 50	<0,023	<0,023	<0,023
51	50	0,12	0,13	2,68	> 50	0,13	0,23	20,19
54	137,67	> 50	50	> 50	> 50	> 50	50	50
53	> 150	0,12	0,14	1,4	> 50	0,41	9,73	> 16,67
55	94,86	> 50	50	> 50	> 50	> 50	50	> 50
52	111,34	0,12	0,1	0,49	> 50	0,39	0,38	> 50
66	129,91	0,29	0,11	0,56	> 50	> 50	50	> 50
67	113,81	> 50	11,91	> 50	> 50	> 50	50	> 50
48	> 150	0,11	0,082	0,36	49,4	0,35	0,36	0,97
49	100,95	0,13	0,21	1,17	> 50	0,13	0,13	> 50
47	> 150	0,64	0,35	> 50	> 50	> 50	50	> 50
119	> 150	0,34	0,33	12,46	> 50	24,08	1,21	> 50
Enviroxima	> 150	0,11	0,040	1,03	21,24	0,13	0,041	0,12
2'-C-metilicitidina	> 150	3,58	4,6	15,34	> 50	3,74	7,27	11,43

Ejemplo 451: Actividad y citotoxicidad del rhinovirus

Metodología del rhinovirus

- 15 Células Hela Rh, subcultivadas en medio de crecimiento celular [MEM (Núm. Cat. 21090; Invitrogen) suplementado con SBF al 10% (Integro), 5 ml de L-glutamina 200 mM (25030024) y 10 ml de HEPES 1M (15630)] en una relación de 1:10 y desarrolladas durante 3-4 días en matraces de cultivo tisular de 150 cm² (Techno Plastic Products), se cosecharon y una suspensión celular se preparó con una densidad celular de 150000 células/50 µl en medio de ensayo (MEM, SBF al 2%, 5 ml de L-glutamina y 10 ml de HEPES) de las cuales 50 µl se sembraron por pocillo al final del montaje del ensayo.

- 20 La serie de dilución del compuesto se produjo empleando una plataforma de manejo de líquido Freedom EVO200 (Tecan). La evaluación del efecto citostático/citotóxico además del efecto antiviral de cada compuesto se realizó en paralelo. Un cambio de cabezal entre cada etapa de dilución no se consideró necesario para el perfil de toxicidad. Sin embargo, para evitar efectos de arrastre cuando se produjeran los ensayos antivirales, se realizó un cambio de cabezal entre cada etapa de dilución. Los ensayos se realizaron como se describe a continuación.

Se prepararon diluciones de compuesto en 100 µl de medio de ensayo añadido a pocillos vacíos (placas de microvaloración de 96 pocillos, Falcon, BD). Posteriormente, se añadieron 50 µl de una dilución de virus 4x en medio de ensayo seguido por la adición de 50 µl de suspensión celular. Las placas de ensayo se devolvieron a la incubadora a 35°C durante 3-4 días, un tiempo al que se observa el máximo efecto citopático.

- 5 Para la evaluación de los efectos citostáticos/citotóxicos y para la evaluación del efecto antiviral el medio de ensayo se aspiró, se sustituyó con 75 µl de una disolución de MTS al 5% (Promega) en medio libre de rojo fenol y se incubó durante 1,5 horas (37°C, CO₂ al 5%, 95-99% de humedad relativa). Se midió la absorbancia a una longitud de onda de 498 nm (Safire², Tecan) y las densidades ópticas (valores DO) se convirtieron a porcentaje de controles no tratados.
- 10 El análisis de los datos sin procesar, control de calidad de cada curva de respuesta a la dosis individual y el cálculo, si es posible, de los valores CE50 y CC50 se realizó empleando ViroDM, un paquete de software de procesado de datos hecho a la medida. Las CE50 (valores derivados de la curva de respuesta a la dosis) representan las concentraciones a las que se observaría el 50% de inhibición de la replicación vírica (Tabla 5). Los CC50 (valor derivado de la curva de respuesta a la dosis) representan la concentración a la que la actividad metabólica de las células se reduciría al 50% de la actividad metabólica de células no tratadas (Tabla 5).
- 15

Tabla 5: Potencia de compuestos seleccionados en Rhinovirus (RV tipo 2, 9, 14, 15, 29, 39, 41, 42, 45, 63, 70, 72, 85, y 86). Los valores de CE50 y CC50 son µg/ml.

	hRV-2	hRV-9	hRV-14	hRV-15	hRV-29	hRV-39	hRV-41	hRV-42	hRV-45	hRV-63	hRV-70	hRV-72	hRV-85	hRV-86
Ejemplo	CC ₅₀	CE ₅₀												
52	> 50,00	= 15,69	> 50,00	> 50,00	= 30,67	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	= 21,94	> 50,00
256	> 50,00	= 2,07	= 2,81	> 50,00	= 4,06	= 1,80	> 50,00	= 5,22	> 50,00	= 32,91	= 5,97	= 6,89	= 9,48	= 4,86
257	> 50,00	= 3,01	= 3,69	= 2,32	= 46,23	= 14,87	= 2,26	= 31,09	= 5,09	= 30,81	= 26,41	= 7,10	= 5,95	= 8,05
338	> 50,00	= 0,37	= 0,78	= 1,11	= 1,52	= 0,39	= 0,38	= 27,37	= 5,65	= 4,23	= 8,43	= 3,65	= 4,96	= 2,17
254	> 50,00	= 1,30	= 1,26	= 1,23	= 3,44	= 1,27	= 1,18	= 13,02	= 2,41	= 4,87	= 5,85	= 4,77	= 9,05	= 3,99
234	> 50,00	= 0,06			> 50,00	= 29,30	= 0,04	= 0,08	= 25,50	= 30,10	= 1,32	> 50,00	> 50,00	< 0,39
258	= 46,24	= 9,58	> 50,00	> 50,00	> 50,00	= 13,01	> 50,00	> 50,00	= 35,36	= 34,05	> 50,00	> 50,00	= 8,33	> 50,00
259	> 50,00	= 0,48	= 0,35	> 50,00	= 0,41	= 0,32	> 50,00	> 50,00	= 2,56	= 18,32	> 50,00	> 50,00	= 1,52	
224	> 50,00	= 0,66	= 0,89	= 3,44	= 2,32	= 0,49	= 0,32	= 2,26	> 50,00	= 4,55	= 25,35	= 8,62	> 50,00	= 2,09
225	= 5,34	= 1,12	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	= 43,12	= 39,69	> 50,00	> 50,00	= 14,57	> 50,00
226	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	= 29,91	> 50,00
227	> 50,00	= 0,26	= 0,56	> 50,00	> 50,00	= 4,80	= 0,30	> 50,00	= 35,36	= 30,60	> 50,00	> 50,00	= 2,19	= 4,59
131	> 50,00	= 2,50	= 2,11	> 50,00	> 50,00	= 1,52	> 50,00	= 12,28	= 9,05	= 34,55	= 15,28	= 37,73	= 7,26	= 7,07
228	> 50,00	= 1,27	= 1,16	= 9,21	= 43,87	= 1,38	= 1,28	> 50,00			= 13,77	= 10,04	> 50,00	= 4,14
230	> 50,00		= 0,09	= 0,39	= 0,38	= 0,04	= 0,04	= 0,58	< 0,39	= 1,13	= 0,54	= 2,37	= 8,55	= 0,61
231	> 50,00	= 0,51	= 0,55	= 1,20	= 1,38		= 0,34	= 0,89	= 1,26	= 2,22	= 2,32	= 4,60	= 4,95	= 2,21
255	> 50,00	= 0,65	= 0,52	= 0,53	= 1,82	= 0,60	= 0,50	= 20,79	= 1,10	= 2,34	= 3,31	= 4,02	> 50,00	= 2,18
233	> 50,00	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,39	< 0,39	< 0,39	< 0,39	= 0,88	< 0,39	< 0,39
235	> 50,00	< 0,02	< 0,02	= 0,04	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,39	< 0,39	< 0,39	< 0,39	= 0,65	< 0,39	= 0,58
290	> 50,00	= 49,24	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	= 19,38	> 50,00

ES 2 697 051 T3

260	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	= 12,96	> 50,00	= 2,46	= 27,89	> 50,00	> 50,00	= 1,35	> 50,00
292	> 50,00	= 13,63	> 50,00	> 50,00	> 50,00	= 39,37	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	= 10,34	> 50,00
294	> 50,00	< 0,02	= 0,02	= 29,15	= 1,82	< 0,02	= 0,43	= 0,63	< 0,39	< 0,39	= 5,26	= 20,56	< 0,39
297	> 50,00		= 0,14	= 0,40	= 0,38	= 0,13	= 0,08	= 1,06	= 4,45	= 2,29	= 0,53	= 4,31	= 2,46
295	> 50,00	= 26,53	= 38,71	> 50,00	> 50,00	= 25,63	> 50,00	> 50,00	= 35,04	= 41,00	> 50,00	> 50,00	= 8,44
293	> 50,00	= 12,41	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	> 50,00	= 35,36	= 21,17	> 50,00	> 50,00	= 11,51
295	= 33,00	= 5,85	< 0,02	< 0,02	< 0,02	= 0,03	< 0,39	= 0,53	= 0,57	< 0,39	= 0,83	= 0,60	< 0,39
296	> 50,00	= 0,19	= 0,20	= 9,93	= 0,44	= 0,09	= 0,04	= 7,02	= 4,25	= 4,13	= 0,71	= 2,53	= 26,51
298	> 50,00	= 0,45	= 0,55	= 1,23	= 1,61	= 0,89	= 0,45	= 10,39	= 1,20	= 4,56	= 3,90	= 4,71	= 6,52
												= 2,21	= 4,58

Ejemplo 452: Perfil antiviral del compuesto del ejemplo 45

El compuesto del ejemplo 45 se ha evaluado por su actividad antiviral frente a diferentes serotipos de rhinovirus, frente a enterovirus (EV71), frente al virus coxsackie (CVA9), y virus huérfano citopático entérico humano (ECHO11).

Rhinovirus

- 5 Se usó una metodología similar a la que se menciona en el ejemplo 451. Los resultados se muestran en la tabla posterior.

Rhinovirus humano	CE ₅₀ (µg/ml)	CC ₅₀ (µg/ml)
hRV-2	0,0095	21,7
hRV-9	0,0082	ídem
hRV-14	0,0701	ídem
hRV-15	0,017	ídem
hRV-29	0,011	ídem
hRV-39	0,012	ídem
hRV-41	0,0129	ídem
hRV-42	0,0142	ídem
hRV-45	0,198	ídem
hRV-59	0,020	ídem
hRV-63	0,018	ídem
hRV-70	0,0718	ídem
hRV-72	0,0736	ídem
hRV-85	0,0295	ídem
hRV-86	0,047	ídem
hRV-89	0,021	ídem

Metodología del enterovirus

- 10 Se usó una metodología similar a la mencionada en el ejemplo 451 excepto que se usaron células RD en vez de células Hela. Los resultados se muestran a continuación.

EV71 CE₅₀ = 0,0695 µg/ml

EV71 CC₅₀ (células RD) = 27,8 µg/ml

Metodología del virus Coxsackie (CVA9)

- 15 Se usó una metodología similar a la mencionada en el ejemplo 451 excepto que se usaron células BGM en vez de células Hela.

CE₅₀ (CVA9): CE₅₀ = 0,29 µg/ml

CC₅₀ de células Vero = 25,7 µg/ml

Metodología del virus ECHO

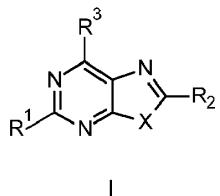
- 20 Se usó una metodología similar a la mencionada en el ejemplo 451 excepto que se usaron células BGM en vez de células Hela.

CE₅₀ = 0,076 µg/ml

CC₅₀ (células BGM) = 28,7 µg/ml

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto que tiene la fórmula general I:



en donde

- 5 - X es S;
- R¹ se selecciona del grupo que consiste en amino, halógeno, ciano, ácido carboxílico, acilo, tioacilo, alcoxcarbonilo, aciloxi, carbonato, carbamato, arilo, acetamido, amino N-protégido, (mono- o di) alquil C₁₋₇ amino, (mono- o di) arilamino, (mono- o di) cicloalquil C₃₋₁₀ amino, (mono- o di) hidroxialquil C₁₋₇ amino, (mono- o di) alquil C₁₋₄-arilamino, mercaptoalquilo C₁₋₇, alquil C₁₋₇ oxi;
 - 10 - R² se selecciona del grupo que consiste en grupos heteroarilo y arilo; halógeno; alquilo C₁₋₇; alquinilo C₂₋₇; haloalquilo C₁₋₇; cicloalquilo C₃₋₁₀; carboxialquilo C₁₋₇; carboxiarilo; alcoxi C₁₋₇; cicloalcoxi C₃₋₁₀; ariloxi; arilalquilo; oxiheterocíclico; alquilo sustituido con heterocíclico; tioalquilo C₁₋₇; tiocicloalquilo C₃₋₁₀; tioarilo; tioheterocíclico; arilalquiltio; alquiltio sustituido con heterocíclico; hidroxilamino; tio-acilamino; alcoxiamino; tioalquilamino; acetal; tio-acetal; ácido carboxílico; ésteres de ácido carboxílico, ácido tiocarboxílico; ésteres, tioésteres, haluros, anhídridos, amidas y tioamidas de ácido tiocarboxílico; hidroxilo; sulfhidrilo; nitro; ciano; carbamoilo; tiocarbamoilo; ureido; tioureido; amino; alquilamino; cicloalquilamino; alquenilamino; ciclo-alquenilamino; alquinilamino; arilamino; arilalquilamino; hidroxialquilamino; mercaptoalquil-amino; amino heterocíclico; arilamino sustituido con heterocíclico; alquilmido sustituido con heterocíclico; oximino; alquilogimino; hidrazino; alquilhidrazino; fenilhidrazino; ésteres, tioésteres, haluros, anhídridos, amidas y tioamidas de los mismos; substituyentes aromáticos o heterocíclicos sustituidos con un espaciador alifático entre el anillo de tiazolo[5,4-d]pirimidina y el sustituyente aromático o heterocíclico, en donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alquinilo C₂₋₇, haloalquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo; oxiheterocíclico, alquilo sustituido con heterocíclico, tioalquilo C₁₋₇, tiocicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tio-heterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido con heterocíclico, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ácido carboxílico o ésteres o tioésteres o haluros o anhídridos o amidas del mismo, ácido tiocarboxílico o ésteres o tioésteres o haluros o anhídridos o amidas del mismo, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, ciclo-alquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico; en donde dicho espaciador alifático es una cadena alifática ramificada o lineal, saturada o insaturada, de 1 a 7 átomos de carbono que contiene opcionalmente una o más funciones, átomos o radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, hidroxilo, tiol, éter, tioéter, acetal, tioacetal, amino, imino, oximino, alquilogimino, aminoácido, ciano, acilamino, tioacilamino, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, éster o haluro o anhídrido o amida de ácido carboxílico, ácido tiocarboxílico o éster o tioéster o haluro o anhídrido o amida, nitro, tioalquilo C₁₋₇, tiocicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxilamino, mercaptoamino, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido con heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido con heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfonilo, sulfinito o sulfonamido;
 - 40 - R³ se selecciona del grupo que consiste en piperazinilo, homopiperazinilo, (mono- o di-) alquil C₁₋₁₂ amino; monoarilamino; diarilamino; (mono- o di-) cicloalquil C₃₋₁₀ amino; (mono- o di-) hidroxialquil C₁₋₇ amino; (mono- o di-) alquil C₁₋₄ arilamino; (mono- o di-) arilalquil C₁₋₄ amino; morfolinilo; mercaptoalquilo C₁₋₇; alcoxi C₁₋₇, aralquiltio, piperidinilo, pirrolidinilo, y, en donde dicho piperidinilo, pirrolidinilo, homopiperazinilo o piperazinilo está opcionalmente N-sustituido con un sustituyente R²⁰ seleccionado del grupo que consiste en formilo, acilo, tioacilo, amida, tioamida, sulfonilo, sulfinito, carboxilato, tiocarboxilato, acilo sustituido con amino, alcoxialquilo, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, dialquilaminoalquilo, alquilo sustituido con heterociclo, alquilo sustituido con acilo, alquilo sustituido con tioacilo, alquilo sustituido con amido, alquilo sustituido con tioamido, alquilo sustituido con carboxilato, alquilo sustituido con tiocarboxilato, (acilo sustituido con amino)alquilo, heterocíclico, éster de ácido carboxílico, ω-cianoalquilo, éster ω-carboxílico-alquilo, haloalquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, arilalquenilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo, en donde el resto arilo de cada dicho radical arilalquenilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, haloalquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, oxiheterocíclico, alquilo sustituido con heterocíclico, tioalquilo C₁₋₇, tiocicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tio-heterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido con heterocíclico, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino,

- 5 tioacilamino, ciano, ácido carboxílico o ésteres o tioésteres o haluros o anhídridos o amidas de los mismos, ácido tiocarboxílico o ésteres o tioésteres o haluros o anhídridos o amidas de los mismos, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, ciclo-alquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino y fenilhidrazino; en donde el grupo acilo se refiere a un grupo carbonilo adyacente a un alquilo C₁₋₇, un cicloalquilo C₃₋₁₀, un arilo, un arilalquil o un grupo heterocíclico, o se selecciona del grupo que comprende alcanoilo, cicloalcanoilo, cicloalquil-alcanoilo, alquenoilo, alquiltioalcanoilo, alcanosulfonilo, alcoxcarbonilo, alquilcarbamolio, alquilcarbamidoilo, alcoxalilo, aroilo, aralcanoilo, aralquenoilo, ariloxialcanoilo, ariltioalcanoilo, arilaminoalcanoilo, ariloxicarbonilo, araloxicarbonilo, arilcarbamolio, arilgioxiloilo, ariltiocarbamoilo, arilcarbamidoilo, carbonilo heterocíclico, alcanoilo heterocíclico, en donde dicho grupo heterocíclico es un anillo heterocíclico, aromático o no aromático, de 5 a 7 miembros, con uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre en dicho anillo;
- 10 y/o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un estereoisómero del mismo y/o un solvato del mismo;
- 15 para usar en la prevención o tratamiento de una infección vírica en un animal, mamífero o humano.
- 20 2.- Un compuesto para el uso según la reivindicación 1, en donde la infección vírica es una infección con un virus de ARN.
- 25 3.- Un compuesto para el uso según la reivindicación 1, en donde la infección vírica es una infección retroviral, una infección flaviviral o una infección picornaviral.
- 30 4.- Un compuesto para el uso según la reivindicación 1, en donde la infección vírica en una infección con un Lentivirus, un Hepacivirus, un Flavivirus o un Enterovirus.
- 35 5.- Un compuesto para el uso según la reivindicación 1, en donde la infección vírica es una infección de VIH-1, una infección de VIH-2, una infección de VHC, una infección del virus del Dengue, una infección de poliovirus, una infección de Rhinovirus o una infección del virus Coxsackie.
- 40 6.- Un compuesto para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en amino, acetamido, amino N-protégido, (mono- o di) alquil C₁₋₇ amino, (mono- o di) arilamino, (mono- o di) cicloalquil C₃₋₁₀ amino, (mono- o di) hidroxialquil C₁₋₇ amino, (mono- o di) alquil C₁₋₄-arilamino.
- 45 7.- Un compuesto para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R³ se selecciona del grupo que consiste en monoarilamino; diarilamino; (mono- o di-) arilalquil C₁₋₄ amino; morfolinilo; alcoxi C₁₋₇, aralquiltio, piperidinilo, pirrolidinilo, homopiperazinilo y piperazinilo, en donde dicho piperidinilo, pirrolidinilo, homopiperazinilo o piperazinilo está opcionalmente N-sustituido con un sustituyente R²⁰, en donde R²⁰ tiene el mismo significado que se define en la reivindicación 1.
- 50 8.- Un compuesto para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R² se selecciona del grupo que consiste en grupos heteroarilo y arilo; alquilo C₁₋₇; cicloalquilo C₃₋₁₀; haloalquilo C₁₋₇; carboxialquilo C₁₋₇; carboxiarilo; alcoxi C₁₋₇; cicloalcoxi C₃₋₁₀; ariloxi; arilalquilo;
- 55 9.- Un compuesto para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R³ es homopiperazinilo o piperazinilo, en donde dicho homopiperazinilo o piperazinilo está cada uno respectivamente opcionalmente N-sustituido con un sustituyente R²⁰, en donde R²⁰ tiene el mismo significado que se define en la reivindicación 1.
- 10.- Un compuesto para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R¹ es amino.
- 11.- Un compuesto para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R² se selecciona del grupo que consiste en fenilo; piridin-3-ilo; piridin-2-ilo; piridin-4-ilo; 4-fluorofenetilo; 4-fluorofenilo; 4-bromofenetilo; pentilo; tolilo; (4-fluorofenil)butilo; (4-fluorofenil)propilo; 4-clorofenilo; 4-metilfenetilo; 3,4-dimetoxifenetilo; 3-metoxifenetilo; furan-2-ilo; 2-feniletilo; ciclohexilo; metoxilmethyl; ciclopropilo; 2-tiofen-2-iletilo; ciclopentil-(4-fluorofenil)metyllo; 1-(4-fluorofenil)propilo; 4-fluorofenilamino; metilsulfinilo; 1-(4-clorofenil)etilo; 3-metoxifenilo; 4-clorofenilo; 4-clorofenilmethyl; N-oxopiridina-3-ilo; 1-(4-clorofenil)ciclopropilo; 3,4-diclorofenilo; metiltio; 1-fenilciclopropilo; 1-(4-

fluorofenil)etilo; 1-(4-fluorofenil)-2-feniletilo; 2-(4-fluorofenoxy)etilo; morfolino.

12.- Un compuesto para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R³ se selecciona del grupo que consiste en piperazinil-1-carboxilato de p-tolilo; N-metil-N-p-tolilpiperazinil-1-carboxamida; N-p-tolilpiperazinil-1-carbotioamida; -N-hexilpiperazinil-1-carboxamida; 4-(N-4-fluorofenilcarboxamida)piperazin-1-ilo; N-

5 ciclohexilpiperazinil-1-carboxamida; N-fenilpiperazinil-1-carboxamida; N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazinil-1-carboxamida, piperazin-1-il-2-(4-clorofenoxy)etanona; piperazin-1-il-2-(4-metoxifenoxi)etanona; bencilsulfonilpiperazin-1-ilo; N-(4-cianofenil)piperazinil-1-carboxamida; N-(4-metoxibencil)piperazinil-1-carboxamida; N-(4-clorofenil)piperazinil-1-carboxamida; N-m-tolilpiperazinil-1-carboxamida; piperazin-1-il-2-(m-toliloxi)etanona; piperazin-1-il-2-(4-clorofenoxy)-2-metilpropan-1-ona; piperazin-1-il-2-(4-trifluorometoxifenoxi)etanona; piperazin-1-il-2-(4-fluorofenoxy)etanona; piperazin-1-il-2-(4-bromofenoxy)etanona; piperazin-1-il-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona; piperazin-1-il-2-(3-clorofenoxy)etanona; 4-acetilfenoxi-piperazin-1-il-etanona; piperazin-1-il-2-oxoetoxi)benzoato; piperazin-1-il-2-(4-hidroxifenoxi)etanona; piperazin-1-il-3-(4-bromofenil)propan-1-ona; N-(2-metoxifenil)piperazinil-carboxamida; N-(4-bromofenil)piperazinil-carboxamida; N-(2,4-difluorofenil)piperazinil-carboxamida; piperazin-1-il-2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etanona; piperazin-1-il-2-(2,4-diclorofenoxy)etanona; (metilfenil-carbamoil)metil]piperazin-1-ilo; (fenoxietil)piperazin-1-ilo; [(4-clorofenil)acetil]-piperazin-1-ilo; [(4-clorofenil)acetil]-piperazin-1-ilo; [2-(3-nitrofenoxi)acetil]-piperazin-1-ilo; 4-(2-metoxietil)-piperazin-1-ilo; 4-acetilpiperazin-1-ilo; 4-isobutilpiperazin-1-ilo; 3-cloro-4-fluorofenil-amino; 4-(2-fenoxietil)piperazin-1-ilo; 4-benzoilpiperidina-1-ilo; (4-clorofenoxyacetil)pirrolidin-3-(S)-ilamino; 1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-(S)-ilamino; 1-benciloxicarbonilpiperidin-3-ilamino; 3-(R)-(4-clorobenzoylamino)-pirrolidin-1-ilo; 3-(R)-[2-(4-clorofenoxy)-acetilamino]pirrolidin-1-ilo; 3-(R)-terc-butoxicarbonilamino;

10 4-(fenetilcarbamoil-metil)piperazin-1-ilo; 4-tiazol-2-il-piperazin-1-ilo; 4-[(metilfenilcarbamoil)-metil]piperazin-1-ilo; [(4-clorofenoxi)acetil]homopiperazin-1-ilo; 4-fenilmetanosulfonilpiperazin-1-ilo; 4-(3-fenilpropionil)piperazin-1-ilo; 4-[2-fenoxiacetyl]piperazin-1-ilo; 4-[2-(4-clorofenil)acetil]piperazin-1-ilo; 4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]piperazin-1-ilo; 4-(fenilsulfonil)piperazin-1-ilo; pirimidin-7-il-piperazinil-1-carboxilato; 4-bencilpiperazin-1-ilo; piperazin-1-il-1-morfolinoetanona; 4-pentilpiperazin-1-ilo; 4-(tiazol-2-il)piperazin-1-ilo; 4-m-tolilpiperazin-1-ilo; 3-metoxipropilamino; etoxi; 2-metoxietoxi; benciltio; bencilamino.

13.- Un compuesto para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorobencil)-7-(piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorofenil)-7-(2-metoxietoxi)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 7-etoxi-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 7-

30 etoxi-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorofenil)-N-7-(3-metoxipropil)tiazolo[5,4-d]pirimidina-5,7-diamina; 2-(4-fluorofenil)-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorobencil)-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorofenil)-7-(4-m-tolilpiperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorofenil)-7-(4-tiazol-2-il)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorofenil)-7-(4-pentilpiperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-1-morfolinoetanona; 7-(4-

35 bencilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; bencil-4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxilato; 2-(4-fluorofenil)-7-(4-fenilsulfonil)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(4-

40 fluorofenil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-

45 amino-2-(4-fluorofenil)etil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-

50 fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxy)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-

55 fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-

60 fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(2,4-diclorofenoxy)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-

(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-ilo; 5-amino-7-N-piperazino-2-metiltio-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-

il)tazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-4-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-clorofenil)-7-(piperazin-1-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 1-(4-(5-amino-2-(4-clorofenil)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxy)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-trifluorometoxifenoxy)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)-2-metilpropan-1-ona; 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazina-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-clorofenil)piperazina-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-metoxibencil)piperazina-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazina-1-carboxamida; 1-(4-(5-amino-2-(4-clorofenil)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(piridin-4-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(piridin-2-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona; 2-(4-fluorofenetil)-7-(piperazin-1-il)tazolo[5,4-d]pirimidina; 2-(3-(4-fluorofenil)propil)-7-(piperazin-1-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-(4-fluorofenil)butil)-7-(piperazin-1-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-bromofenetil)-7-(piperazin-1-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-pentil-7-(piperazin-1-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 7-(piperazin-1-il)-2-p-toliltiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 1-(4-(5-amino-2-(3-(4-fluorofenil)propil)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(3-(4-fluorofenil)propil)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-(4-fluorofenil)butil)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-(4-fluorofenil)butil)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona; 1-(4-(5-amino-2-p-toliltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona; 1-(4-(5-amino-2-p-toliltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-bromofenetil)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-bromofenetil)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-bromofenetil)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona; 1-(4-(2-(4-(4-fluorofenil)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona; 1-(4-(2-(4-(4-fluorofenil)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxy)etanona; 1-(4-(2-(4-(4-fluorofenil)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etanona; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-fenilpiperazina-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-ciclohexilpiperazina-1-carboxamida; 5-amino-7-[4-(N-4-fluorofenilcarboxamida)piperazin-1-il]-2-(piridina-3-il)tazolo[5,4-d]pirimidina; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-hexilpiperazina-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazina-1-carbotioamida; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-metil-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida; o 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxilato de p-tolilo.