



Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



PCT

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-149835

21. EXPEDIENTE No.

DERIVADOS DE TIAZOL FUSIONADOS COMO INHIBIDORES DE QUINASA

54. TITULO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

UCB PHARMA S.A.

71. SOLICITANTE

BRUSELAS, BÉLGICA

DOMICILIO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

74. APODERADO

22. SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C.

1151

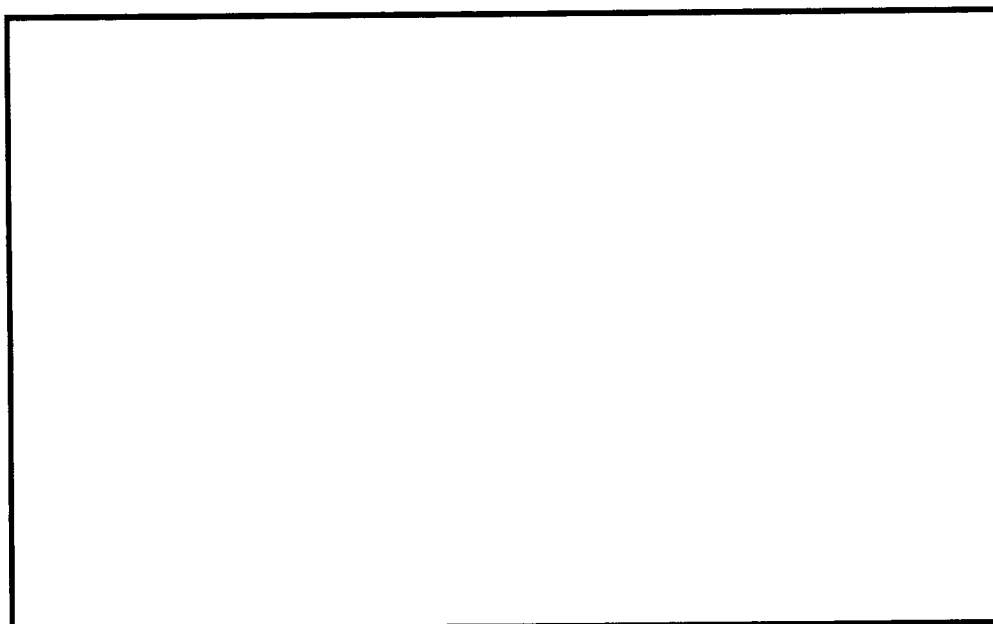
PETITORIO			
AS: 112.614		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 09-149835- -00000-0000 Fecha: 2009-12-31 15:48:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 59	
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA			
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE			
PCT			
ENTRADA EN FASE NACIONAL			
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: UCB PHARMA S.A. Dirección: 60 Allée de la Recherche, B-1070 Bruselas, Bélgica Nacionalidad o Domicilio: Bélgica Lugar de Constitución: Bélgica Teléfono: Fax: E-mail		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Calle 70A #4 – 41, Bogotá, Colombia. Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>80.410.337</u> TP <u>57492</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Rikki Peter ALEXANDER, Pavandeep Singh AUJLA, Karen Viviane Lucile CRÉPY, Anne Marie FOLEY, Richard Jeremy FRANKLIN. Dirección: UCB Celltech, 208 Bath Road, Slough, Berkshire, SL1 3WE, Gran Bretaña. Nacionalidad o Domicilio: Gran Bretaña.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/GB2008/02194</u> Fecha <u>24.06.2008</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2009/001089 A1</u> Fecha <u>31.12.2008</u>			
6 Título (54): <u>DERIVADOS DE TIAZOL FUSIONADOS COMO INHIBIDORES DE QUINASA</u>			
7 Clasificación Internacional (51): <u>C07D 513/04 A61K 31/519, C07D 519/00</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	GB	26.06.2007	PCT/GB2007/002390
9 Comprobante de pago No. <u>09-90.305; 09-90.306</u> Fecha <u>30-12-2009</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 540.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros: Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de Reivindicaciones adicionales (-*\$25.000)

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

[Signature]
C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

M

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 90,305

FECHA : DICIEMBRE 1 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-149835- -00000-0000

Fecha: 2009-12-31 15:48:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	104946343	01/12/2009	54,850,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-06	REGISTRO DE CESION, CAMBIO NOM	
13		NOMBRES Y ENSENAS COMERCIALES, MAR	273,000.00
TOTAL :			\$ 273,000.00

SON: DOSCIENTOS SETENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

117614

[Handwritten mark]

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 90,306

FECHA : DICIEMBRE 1 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-149835- -00000-0000

Fecha: 2009-12-31 15:48:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO-PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	104946343	01/12/2009	54,850,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-06	REGISTRO DE CEGION, CAMBIO NOM	
13		NOMBRES Y ENSENAS COMERCIALES, MAR	273,000.00
TOTAL :			273,000.00

CON: DDCIENTOS SETENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
31 December 2008 (31.12.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/001089 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 513/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 513/12 (2006.01)

UCB Celltech, 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE (GB). **FRANKLIN, Richard Jeremy** [GB/GB];
UCB Celltech, 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE (GB).

(21) International Application Number:

PCT/GB2008/002194

(74) Agent: **THOMPSON, John**; UCB Celltech, 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE (GB).

(22) International Filing Date: 24 June 2008 (24.06.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

PCT/GB2007/002390

26 June 2007 (26.06.2007) GB

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except US): **UCB PHARMA S.A.** [BE/BE]; 60 Allée de la Recherche, B-1070 Brussels (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ALEXANDER, Rikki Peter** [GB/GB]; UCB Celltech, 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE (GB). **AUJLA, Pavandeep Singh** [GB/GB]; UCB Celltech, 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE (GB). **CRÉPY, Karen Viviane Lucile** [FR/GB]; UCB Celltech, 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE (GB). **FOLEY, Anne Marie** [GB/GB];

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(54) Title: FUSED THIAZOLE DERIVATIVES AS KINASE INHIBITORS

(57) Abstract: A series of 6,7-dihydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-4(5H)-one derivatives, which are substituted in the 2-position by a substituted morpholin-4-yl moiety, being selective inhibitors of PI3 kinase enzymes, are accordingly of benefit in medicine, for example in the treatment of inflammatory, autoimmune, cardiovascular, neurodegenerative, metabolic, oncological, nociceptive or ophthalmic conditions.



WO 2009/001089 A1

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
31 de diciembre de 2008 (31.12.2008)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2009/001089 A1

PCT

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 513/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
C07D 513/12 (2006.01)
- (21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/GB2008/002194
- (22) Fecha de Presentación Internacional:
24 de junio de 2008 (24.06.2008)
- (25) Lenguaje de entrega: Inglés
- (26) Lenguaje de Publicación: Inglés
- (30) Datos de la Prioridad:
PCT/GB2007/002390
26 de junio de 2007 (26.06.2007) GB
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados menos los Estados Unidos): **UCB PHARMA S.A.** [BE/BE]; 60 Allée De La Recherche, B-1070 Brussels (BE)
- (72) Inventores; y
- (75) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos de América únicamente): **ALEXANDER, Rikki Peter** [GB/GB]; UCB Celltech, 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE (GB). **AUJLA, Pavandeep Singh** [GB/GB]; UCB Celltech, 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE (GB). **CRÉPY, Karen Viviane Lucile** [FR/GB]; UCB Celltech, 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE (GB). **FOLEY, Anne Marie** [GB/GB]; UCB Celltech, 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE (GB). **FRANKLIN, Richard Jeremy** [GB/GB]; UCB Celltech, 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE (GB).
- (81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— con el informe de búsqueda internacional

Agente: THOMPSON, John; UCB Celltech, 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE (GB).

(54) Título: DERIVADOS DE TIAZOL FUSIONADOS COMO INHIBIDORES DE QUINASA

(57) Resumen: Una serie de derivados de 6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona, que están sustituidos en la posición 2 por un resto sustituido de morfolin-4-il, siendo selectivamente inhibidores de enzimas PI3 quinasa, son un beneficio en medicina, por ejemplo en el tratamiento de enfermedades o condiciones inflamatorias, autoinmunes, cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, oncológicas, nociceptivas o oftálmicas.

X

DERIVADOS DE TIAZOL FUSIONADOS COMO INHIBIDORES DE QUINASA

La presente invención se refiere a una clase de derivados de tiazol fusionados y a su uso en terapia. Más particularmente, la invención proporciona una familia de derivados de 6,7-dihidro-[1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-4(5*H*)-ona, que se sustituyen en la posición 2 por un resto morfolin-4-ilo sustituido. Estos compuestos son inhibidores selectivos de enzimas fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) y son, por lo tanto, beneficiosos como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de afecciones adversas inflamatorias, autoinmunes, cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, oncológicas, nociceptivas y oftálmicas.

La vía de PI3K participa en distintas funciones fisiológicas y patológicas que se cree participan en varias enfermedades humanas. De esta forma, las PI3K proporcionan una señal fundamental para la proliferación celular, supervivencia celular, tráfico en membrana, transporte de glucosa, crecimiento de neuritas, ondulamiento de la membrana, producción de superóxidos, reorganización de actina y quimiotaxis (cf. S. Ward *et al.*, *Chemistry & Biology*, 2003, **10**, 207-213; y S. G. Ward y P. Finan, *Current Opinion in Pharmacology*, 2003, **3**, 426-434); y se sabe que participan en la patología de cáncer y enfermedades metabólicas, inflamatorias y cardiovasculares (cf. P. E. Wymann *et al.*, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 2003, **24**, 366-376). La regulación hacia arriba aberrante de la vía de PI3K participa en una amplia variedad de cánceres humanos (cf. S. Brader y S. A. Eccles, *Tumori*, 2004, **90**, 2-8).

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, que son inhibidores de PI3K potentes y selectivos, son por lo tanto beneficiosos en el tratamiento y/o la prevención de varias enfermedades humanas. Estas incluyen trastornos autoinmunes e inflamatorios tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, asma, enfermedad del intestino inflamatoria, psoriasis y rechazo al trasplante; trastornos cardiovasculares incluyendo trombosis, hipertrofia cardíaca, hipertensión y contractilidad irregular del corazón (por ejemplo, durante insuficiencia cardíaca); trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, accidente cerebrovascular, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de médula espinal, traumatismo en la cabeza y ataques; trastornos metabólicos tales como obesidad y diabetes tipo 2; afecciones oncológicas incluyendo leucemia, glioblastoma, linfoma, melanoma y cánceres humanos de hígado, huesos, piel, cerebro, páncreas, pulmón, mama, estómago, colon, recto, próstata,

A

ovario y cuello de útero; trastornos del dolor y nociceptivos; y trastornos oftálmicos, incluida la degeneración macular relacionada con la edad.

Adicionalmente, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser beneficiosos como estándares farmacológicos para su uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos. De esta forma, los compuestos de esta invención pueden ser útiles como radioligandos en ensayos para detectar compuestos capaces de unirse a enzimas PI3K humanas.

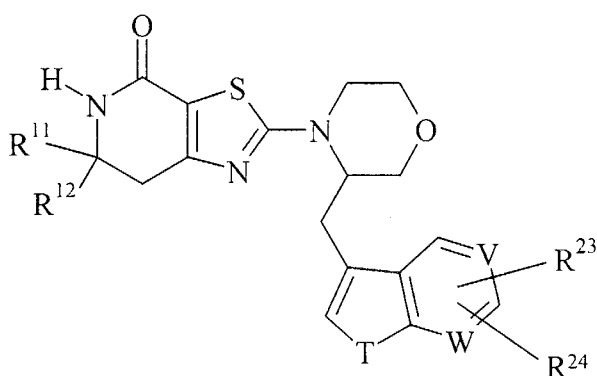
El documento WO 2006/114606 describe derivados de tiazol bicíclicos fusionados como inhibidores selectivos de enzimas PI3 quinasa que son, por lo tanto, beneficiosos en medicina, por ejemplo en el tratamiento de afecciones inflamatorias, autoinmunes, cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, oncológicas, nociceptivas y oftálmicas.

Se describen diversos derivados de tiazol fusionados en *Liebigs Annalen der Chemie*, 1986, 780-784; y en *Russian Journal of General Chemistry* (traducción de *Zhurnal Obshchei Khimii*), 2000, 70[5], 784-787. Sin embargo, ninguno de los compuestos descritos en cualquiera de las publicaciones corresponde a un compuesto de la presente invención; y no se atribuye ninguna utilidad terapéutica a ninguno de los compuestos descritos en la presente.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son inhibidores potentes y selectivos de PI3K que tienen una afinidad de unión (CI_{50}) para la isoforma PI3K α y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ humana de 50 μ M o menos, generalmente de 20 μ M o menos, comúnmente de 5 μ M o menos, típicamente de 1 μ M o menos, de forma adecuada de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos y preferiblemente de 20 nM o menos (el experto apreciará que un valor de CI_{50} inferior denota un compuesto más activo). Los compuestos de la invención pueden poseer al menos una afinidad selectiva 10 veces mayor, típicamente al menos una afinidad selectiva 20 veces mayor, de forma adecuada al menos una afinidad selectiva 50 veces mayor e idealmente al menos una afinidad selectiva 100 veces mayor, para la isoforma PI3K α y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ humana con relación a otras quinasas humanas.

Los compuestos de la invención poseen ventajas notables en términos de su alta potencia y selectividad, eficacia demostrable y propiedades farmacocinéticas valiosas (incluyendo eliminación y biodisponibilidad).

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en donde

R¹¹ representa hidrógeno o alquiloC₁₋₆; y

R¹² representa hidrógeno; o alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₇, cicloalquilC₃₋₇, alquilo(C₁₋₆), arilo, arilalquilo(C₁₋₆), heterocicloalquiloC₃₋₇, heterocicloalquilC₃₋₇, alquilo(C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo(C₁₋₆), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes; o

R¹¹ y R¹², tomados junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, representan cicloalquiloC₃₋₇ o heterocicloalquiloC₃₋₇, pudiendo estar cualquiera de dichos grupos opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes;

T representa oxígeno o N-R²⁵;

V representa carbono o nitrógeno:

W representa carbono o nitrógeno;

R²³ representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquiloC₁₋₆, hidroxialquilo(C₁₋₆), trifluorometilo, arilalquilo(C₁₋₆), oxazolinilo, triazolilo, hidroxi, alcoxiC₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalcoxiC₃₋₇, cicloalquilC₃₋₇alcoxi(C₁₋₆), morfolinilalcoxi(C₁₋₆), ariloxi, arilalcoxi(C₁₋₆), alquilC₁₋₆tio, alquilC₁₋₆sulfínico, arilsulfínico, arilsulfonilo, alquilC₁₋₆sulfonilo, amino, azetidínico, morfolínico, alquilC₂₋₆carbonilamino, alquilC₂₋₆carbonilaminometilo, alcoxiC₂₋₆carbonilamino, [alcoxi(C₂₋₆)carbonil][alquil(C₁₋₆)]amino, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₂₋₆carbonilo, alquilC₂₋₆carbonilo oxima, alquilC₂₋₆carbonilo O-(metil)oxima, trifluorometilcarbonilo, carboxi, alcoxiC₂₋₆carbonilo, aminocarbonilo, alquilC₁₋₆aminocarbonilo, [hidroxialquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, [dialquil(C₁₋₆)]aminoalquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, dialquil(C₁₋₆)-aminocarbonilo, [alquil(C₁₋₆)]cianoalquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, [alquil(C₁₋₆)]hidroxialquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, [alcoxi(C₁₋₆)alquil(C₁₋₆)]alquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, [dialquil(C₁₋₆)]aminoalquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo.

10

6)][alquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, cicloalquilC₃₋₇alquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, arilalquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilalquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, azetidilcarbonilo, hidroxiazetidilcarbonilo, aminoazetidilcarbonilo, alcoxiC₂₋₆carbonilaminoazetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, alquil(C₁₋₆)pirrolidinilcarbonilo, 5 alcoxiC₁₋₆alquil(C₁₋₆)pirrolidinilcarbonilo, dialquil(C₁₋₆)aminopirrolidinilcarbonilo, tiazolidinilcarbonilo, oxotiazolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, alquil(C₁₋₆)piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, alquilC₁₋₆sulfonilo, alquilC₁₋₆sulfonilmetil o dialquil(C₁₋₆)aminosulfonilo; y

R²⁴ representa hidrógeno, halógeno, alcoxiC₁₋₆ o dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilo; o

10 R²³ y R²⁴, cuando se encuentran en átomos de carbono adyacentes, juntos representan metilendioxi o difluorometilendioxi; y

R²⁵ representa alquiloC₁₋₆.

Cuando se indica que cualquier grupo en los compuestos de fórmula (I) precedentes está opcionalmente sustituido, este grupo puede ser insustituido, o estar sustituido por uno o 15 más sustituyentes. Típicamente, dichos grupos serán insustituidos o estarán sustituidos por uno o dos sustituyentes. De forma adecuada, dichos grupos serán insustituidos o estarán monosustituidos.

Para uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) serán sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación 20 de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de esta invención incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto de la invención con una solución de ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido 25 maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido fosfórico. Más aun, cuando los compuestos de la invención tienen un resto ácido, por ejemplo carboxi, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas del mismo pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo sales de sodio o potasio; sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos 30 orgánicos adecuados, por ejemplo sales de amonio cuaternario.

La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de fórmula (I) precedentes. Dichos solvatos pueden formarse con disolventes orgánicos comunes, por ejemplo disolventes de hidrocarburo tales como benceno o tolueno; disolventes clorados tal como cloroformo o diclorometano; disolventes alcohólicos tales

como metanol, etanol o isopropanol; disolventes etéreos tales como éter dietílico o tetrahidrofurano; o disolventes de ésteres tales como acetato de etilo. De forma alternativa, los solvatos de los compuestos de fórmula (I) pueden formarse con agua, en cuyo caso serán hidratos.

5 Grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de la invención incluyen grupos alquilo C₁₋₆ de cadena recta y ramificada, por ejemplo grupos alquilo C₁₋₄. Ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo y grupos propilo, butilo y pentilo de cadena recta o ramificada. Grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo. Expresiones derivadas tales como “alcoxiC₁₋₆”, “alquilC₁₋₆tio”, “alquilsulfoniloC₁₋₆” y “alquilC₁₋₆amino” deben interpretarse consecuentemente.

Grupos cicloalquiloC₃₋₇ específicos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo, preferiblemente fenilo.

15 Grupos arilalquilo(C₁₋₆) adecuados incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo.

Grupos heterocicloalquilo adecuados, que pueden comprender análogos benzo-fusionados del mismo, incluyen azetidino, tetrahidrofuranilo, dihidrobenzofuranilo, pirrolidinilo, indolinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidropiranilo, cromanilo, 20 piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, benzoxazinilo y tiomorfolinilo.

Grupos heteroarilo adecuados incluyen grupos furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, 25 pirazolilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, indazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[4,5-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridazinilo, cinolinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinoxalinilo y cromenilo.

30 El término “halógeno” tal como se utiliza en la presente pretende incluir átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, especialmente fluoro o cloro.

Cuando los compuestos de fórmula (I) tienen uno o más centros asimétricos, los mismos pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos de la invención poseen dos o más centros asimétricos, adicionalmente pueden existir como diastereómeros. Debe

entenderse que la invención abarca todos dichos enantiómeros y diastereómeros y mezclas de los mismos en cualquier proporción, incluyendo racematos. La fórmula (I) y las fórmulas descritas más adelante en la presente pretenden representar todos los estereoisómeros individuales y todas las posibles mezclas de los mismos, a menos que se indique o muestre de otra manera. Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I) pueden existir como tautómeros, por ejemplo tautómeros ceto ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$)-enol ($\text{CH}=\text{CHOH}$). La fórmula (I) y las fórmulas descritas más adelante en la presente pretenden representar todos los tautómeros individuales y todas las posibles mezclas de los mismos, a menos que se indique o muestre de otra manera.

Valores típicos de R^{11} incluyen hidrógeno, metilo y etilo. En una realización, R^{11} es hidrógeno. En otra realización, R^{11} es alquilo C_{1-6} , especialmente metilo.

De forma adecuada, R^{12} representa hidrógeno; o alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o arilo, pudiendo estar cualquiera de dichos grupos opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes.

Ejemplos de sustituyentes típicos en R^{12} incluyen halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , difluorometoxi, trifluorometoxi, ariloxi, alquil C_{1-6} tio, alquil C_{1-6} sulfonilo, amino, alquil C_{1-6} amino, dialquil(C_{1-6})amino, alquil C_{2-6} carbonilamino, alcoxi C_{2-6} carbonilamino, alquil C_{1-6} sulfonilamino, formilo, alquil C_{2-6} carbonilo, carboxi, alcoxi C_{2-6} carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-6} aminocarbonilo, dialquil(C_{1-6})aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-6} aminosulfonilo y dialquil(C_{1-6})aminosulfonilo; especialmente halógeno, alcoxi C_{1-6} o alquil C_{1-6} tio.

Ejemplos de sustituyentes particulares en R^{12} incluyen fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, metiltio, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, metoxycarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxycarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo; especialmente cloro, metoxi o metiltio.

Valores típicos de R^{12} incluyen hidrógeno, metilo, *n*-propilo, isopropilo, isobutilo, ciclohexilo y fenilo. Un valor particular de R^{12} es metilo.

De forma alternativa, R^{11} y R^{12} juntos pueden formar un enlace espiro opcionalmente sustituido. De esta forma, R^{11} y R^{12} , tomados junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, pueden representar cicloalquilo C_{3-7} o heterocicloalquilo C_{3-7} , pudiendo cualquiera de dichos grupos ser insustituido o estar sustituido por uno o más, típicamente por uno o dos, sustituyentes. En este contexto, R^{11} y R^{12} , tomados junto con el

átomo de carbono al que ambos están unidos, pueden representar de forma adecuada un anillo de ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidina o piperidina opcionalmente sustituido.

En una realización preferida, T es N-R²⁵. En otra realización, T es oxígeno.

En una realización preferida, V es carbono. En otra realización, V es nitrógeno.

En una realización preferida, W es carbono. En otra realización, W es nitrógeno.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describió anteriormente, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R²³ representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquiloC₁₋₆, hidroxialquilo(C₁₋₆), trifluorometilo, arilalquilo(C₁₋₆), hidroxilo, alcoxiC₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, ariloxi, arilalcoxi(C₁₋₆), alquilC₁₋₆tio, alquilC₁₋₆sulfinilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, alquilC₁₋₆sulfoniloxi, amino, alquilC₂₋₆carbonilamino, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₂₋₆carbonilo, carboxi, alcoxiC₂₋₆carbonilo, aminocarbonilo, alquilC₁₋₆aminocarbonilo, [hidroxialquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, [alquil(C₁₋₆)] [hidroxialquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, arilalquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, azetidínilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, alquil(C₁₋₆)piperazinilcarbonilo o morfolinilcarbonilo.

La presente invención adicionalmente proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describió anteriormente, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R²³ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquiloC₁₋₆, hidroxialquilo(C₁₋₆), trifluorometilo, arilalquilo(C₁₋₆), hidroxilo, alcoxiC₁₋₆, trifluorometoxi, ariloxi, arilalcoxi(C₁₋₆), alquilC₁₋₆tio, alquilC₁₋₆sulfinilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, alquilC₁₋₆sulfoniloxi, amino, alquilC₂₋₆carbonilamino, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₂₋₆carbonilo o aminocarbonilo.

Valores particulares de R²³ incluyen hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, oxazolinilo, triazolilo, alcoxiC₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalcoxiC₃₋₇, cicloalquilC₃₋₇alcoxi(C₁₋₆), morfolinilalcoxi(C₁₋₆), azetidínilo, morfolinilo, alquilC₂₋₆carbonilamino, alquilC₂₋₆carbonilaminometilo, alcoxiC₂₋₆carbonilamino, [alcoxi(C₂₋₆)carbonil][alquil(C₁₋₆)]amino, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₂₋₆carbonilo, alquilC₂₋₆carbonilo oxima, alquilC₂₋₆carbonilo O-(metil)oxima, trifluorometilcarbonilo, carboxi, alcoxiC₂₋₆carbonilo, aminocarbonilo, alquilC₁₋₆aminocarbonilo, [hidroxialquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, [dialquil(C₁₋₆)aminoalquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, dialquil(C₁₋₆)-aminocarbonilo, [alquil(C₁₋₆)] [cianoalquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, [alquil(C₁₋₆)] [hidroxialquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, [alcoxi(C₁₋₆)alquil(C₁₋₆)] [alquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, [dialquil(C₁₋₆)-aminoalquil(C₁₋₆)] [alquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, cicloalquilC₃₋₇alquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, arilalquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilalquil(C₁₋₆)aminocarbonilo,

14

azetidilcarbonilo, hidroxiazetidilcarbonilo, aminoazetidilcarbonilo, alcoxiC₂₋₆carbonilaminoazetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, alquil(C₁₋₆)pirrolidinilcarbonilo, alcoxiC₁₋₆alquil(C₁₋₆)pirrolidinilcarbonilo, dialquil(C₁₋₆)aminopirrolidinilcarbonilo, tiazolidinilcarbonilo, oxotiazolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, alquil(C₁₋₆)piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, alquilC₁₋₆sulfonilo, alquilC₁₋₆sulfonilmetilo y dialquil(C₁₋₆)aminosulfonilo.

Valores típicos de R²³ incluyen hidrógeno, halógeno, nitro, difluorometoxi, trifluorometoxi, carboxi, alcoxiC₂₋₆carbonilo, alquilC₁₋₆aminocarbonilo, [hidroxi-alquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, [alquil(C₁₋₆)] [hidroxialquil(C₁₋₆)]-aminocarbonilo, arilalquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, azetidilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, alquil(C₁₋₆)piperazinilcarbonilo y morfolinilcarbonilo.

Valores adecuados de R²³ incluyen hidrógeno, alquiloC₁₋₆, hidroxil, arilalcoxi(C₁₋₆) y alquilC₁₋₆sulfonilo.

Valores ilustrativos de R²³ incluyen hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, hidroximetilo, trifluorometilo, bencilo, hidroxil, metoxil, etoxil, difluorometoxil, trifluorometoxil, fenoxil, benciloxil, metiltio, metilsulfinilo, fenilsulfinilo, fenilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, acetilamino, metilsulfonilamino, acetilo, carboxil, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, (hidroxietil)aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, *N*-(hidroxietil)-*N*-metilaminocarbonilo, bencilaminocarbonilo, azetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, metilpiperazinilcarbonilo y morfolinilcarbonilo.

Valores específicos de R²³ incluyen hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, hidroximetilo, trifluorometilo, bencilo, hidroxil, metoxil, etoxil, trifluorometoxil, fenoxil, benciloxil, metiltio, metilsulfinilo, fenilsulfinilo, fenilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, acetilamino, metilsulfonilamino, acetilo y aminocarbonilo; especialmente hidrógeno, metilo, hidroxil, benciloxil o metilsulfonilo.

Valores definitivos de R²³ incluyen hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, nitro, oxazolinilo, triazolilo, metoxil, difluorometoxil, trifluorometoxil, ciclobutiloxil, ciclopropilmetoxil, morfoliniletoxil, azetidil, morfolinil, acetilamino, acetilaminometilo, metoxicarbonilamino, *N*-metoxicarbonil-*N*-metilamino, metilsulfonilamino, acetilo, acetiloxima, acetilo *O*-(metil)oxima, trifluorometilcarbonilo, carboxil, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, (hidroxietil)aminocarbonilo, (dimetilaminoetil)aminocarbonilo, (1-hidroxiprop-2-il)aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, *N*-(cianometil)-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-(cianoetil)-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-(hidroxietil)-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-(metoxietil)-*N*-metil-

151

aminocarbonilo, *N*-(dimetilaminoetil)-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-isopropil-*N*-metilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, ciclopropilmetilaminocarbonilo, bencilamino-
carbonilo, pirazolilaminocarbonilo, piridinilmetilaminocarbonilo, azetidilcarbonilo, hidroxiazetidilcarbonilo, aminoazetidilcarbonilo, *terc*-butoxicarbonilamino-
5 azetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, metilpirrolidinilcarbonilo, metoximatil-
pirrolidinilcarbonilo, dimetilaminopirrolidinilcarbonilo, tiazolidinilcarbonilo, oxotiazolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, metilpiperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo y dimetilaminosulfonilo.

Valores seleccionados de R^{23} incluyen hidrógeno, fluoro, nitro, difluorometoxi, trifluorometoxi, carboxi, metoxicarbonilo, metilaminocarbonilo, (hidroxietil)-
10 aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, *N*-(hidroxietil)-*N*-metilaminocarbonilo, bencilaminocarbonilo, azetidilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, metilpiperazinilcarbonilo y morfolinilcarbonilo.

Típicamente, R^{23} puede representar hidrógeno, ciano, carboxi, alcoxi C_{2-6} carbonilo, dialquil(C_{1-6})aminocarbonilo, [alquil(C_{1-6})] [cianoalquil(C_{1-6})]aminocarbonilo,
15 [alcoxialquil(C_{1-6})(C_{1-6})] [alquil(C_{1-6})]aminocarbonilo o azetidilcarbonilo.

De forma adecuada, R^{23} puede representar hidrógeno, ciano, carboxi, metoxicarbonilo, dimetilaminocarbonilo, *N*-(cianometil)-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-(metoxietil)-*N*-metilaminocarbonilo o azetidilcarbonilo.

Un valor particular de R^{23} es hidrógeno. Otro valor de R^{23} es ciano. Otro valor de R^{23} es carboxi. Otro valor de R^{23} es alcoxi C_{2-6} carbonilo, especialmente metoxicarbonilo.
Un valor adicional de R^{23} es dialquil(C_{1-6})aminocarbonilo, especialmente
20 dimetilaminocarbonilo. Un valor adicional de R^{23} es [alquil(C_{1-6})] [cianoalquil(C_{1-6})]amino-
carbonilo, especialmente *N*-(cianometil)-*N*-metilaminocarbonilo. Otro valor adicional de
25 R^{23} es [alcoxi(C_{1-6})alquil(C_{1-6})] [alquil(C_{1-6})]aminocarbonilo, especialmente *N*-(metoxietil)-
N-metilaminocarbonilo. Un valor adicional de R^{23} es azetidilcarbonilo.

Valores definitivos de R^{24} incluyen hidrógeno, cloro, metoxi y dimetilamino-
carbonilo. Un valor particular de R^{24} es hidrógeno.

En una realización, R^{25} es de forma adecuada metilo.

Los compuestos nuevos específicos de acuerdo con la presente invención incluyen
30 cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los Ejemplos descritos en la presente y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención como se describió anteriormente, o

19

una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden presentarse en una forma adecuada para la administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o en una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación.

Para la administración oral, las composiciones pueden formularse, por ejemplo, como comprimidos o cápsulas preparadas mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de papa o glicolato de almidón sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden formularse como, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos o conservantes. Las preparaciones también pueden contener sales amortiguadoras, agentes saborizantes, colorantes y edulcorantes según sea apropiado.

Las preparaciones para administración oral pueden formularse de forma adecuada para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo.

Para administración bucal, las composiciones puede presentarse en forma de comprimidos o grageas formuladas de forma convencional.

Los compuestos de fórmula (I) pueden formularse para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo mediante inyección en bolo o infusión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo en ampollas de vidrio o recipientes multidosis, por ejemplo viales de vidrio. Las composiciones para inyección pueden presentarse en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes, conservantes y/o dispersantes. De forma alternativa, el ingrediente activo puede presentarse en forma de polvo para ser constituido con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

17

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de fórmula (I) también pueden formularse como una preparación de liberación prolongada. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación o mediante inyección intramuscular.

5 Para administración nasal o administración mediante inhalación, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden, de forma conveniente, proporcionarse en forma de una presentación en aerosol para recipientes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, fluorotriclorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas o mezcla de gases adecuados.

10 Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el ingrediente activo. El paquete o dispositivo dispensador puede incluir instrucciones para la administración.

Para administración tópica, los compuestos de acuerdo con la presente invención
15 pueden formularse de forma conveniente en ungüentos adecuados que contienen el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Portadores particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, petróleo líquido, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. De forma alternativa, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden formularse en una
20 loción adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Portadores particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de cetil ésteres, alcohol cetearílico, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

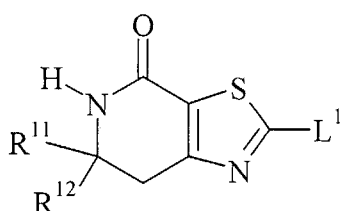
Para administración oftálmica, los compuestos de acuerdo con la presente invención
25 pueden formularse de forma conveniente como suspensiones microionizadas en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, ya sea con o sin un conservante tal como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo nitrato fenilmercúrico, cloruro de bencilalconio o acetato de clorhexidina. De forma alternativa, para administración oftálmica pueden formularse compuestos en un ungüento tal como vaselina.

30 Para administración rectal, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden formularse de forma conveniente como supositorios. Estos pueden prepararse mezclando el material activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto

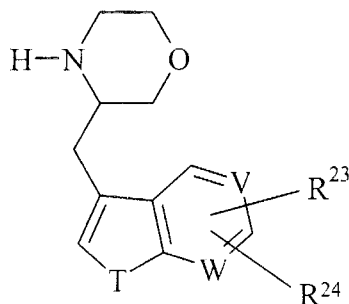
para liberar el componente activo. Dichos materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

La cantidad de compuesto de la invención necesaria para la profilaxis o tratamiento de una afección en particular dependerá del compuesto elegido y del estado del paciente a ser tratado. En general, sin embargo, las dosificaciones diarias variarán de aproximadamente 10 ng/kg a 1000 mg/kg, típicamente de 100 ng/kg a 100 mg/kg, por ejemplo aproximadamente 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal, para administración oral o bucal, de aproximadamente 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para administración parenteral y de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg, para administración nasal o administración mediante inhalación o insuflación.

Los compuestos de fórmula (I) precedentes pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III):



(II)



(III)

en donde R^{11} , R^{12} , T, V, W, R^{23} y R^{24} son tal como se definieron anteriormente y L^1 representa un grupo saliente adecuado.

El grupo saliente L^1 es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo bromo.

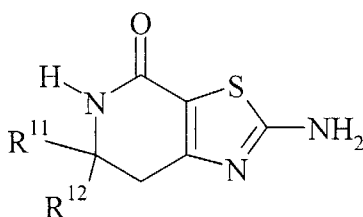
La reacción convenientemente se lleva a cabo a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcanol inferior tal como isopropanol o un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, típicamente en condiciones básicas, por ejemplo en presencia de una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina o 2,6-lutidina.

De forma alternativa, la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura elevada en un disolvente tal como 2-etoxietanol en presencia de una cantidad catalítica de un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico concentrado.

11

En otra alternativa, la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, o un disolvente aromático tal como tolueno, típicamente en condiciones básicas, por ejemplo en presencia de una base inorgánica tal como *tert*-butóxido de sodio, en presencia de un catalizador de metal de transición. El catalizador de metal de transición es, de forma adecuada, acetato de paladio(II), en cuyo caso la reacción se realizará idealmente en presencia de tetrafluoroborato de *tert*-butilfosfonio o difenilfosfina de dicitclohexilo.

Los intermediarios de fórmula (II) anterior en donde L^1 es bromo pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (IV):

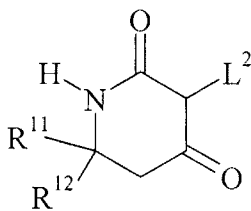


(IV)

en donde R^{11} y R^{12} son tal como se definieron anteriormente; mediante diazotización/bromuración.

La reacción convenientemente se lleva a cabo mediante agitación del compuesto (IV) con nitrito de *tert*-butilo y bromuro de cobre(II) en un disolvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo.

Los intermediarios de fórmula (IV) anterior pueden prepararse haciendo reaccionar tiourea con un compuesto de fórmula (V):



(V)

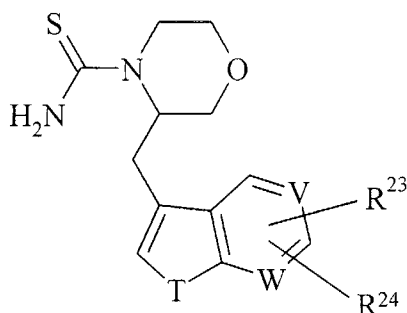
en donde R^{11} y R^{12} son tal como se definieron anteriormente y L^2 representa un grupo saliente adecuado.

El grupo saliente L^2 es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo bromo.

La reacción convenientemente se lleva a cabo a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, típicamente en condiciones básicas, por ejemplo en presencia de una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

De forma alternativa, la reacción puede alcanzarse calentando los reactivos en un disolvente de alcohol inferior, por ejemplo un alcohol de alquilo C_{1-6} tal como etanol.

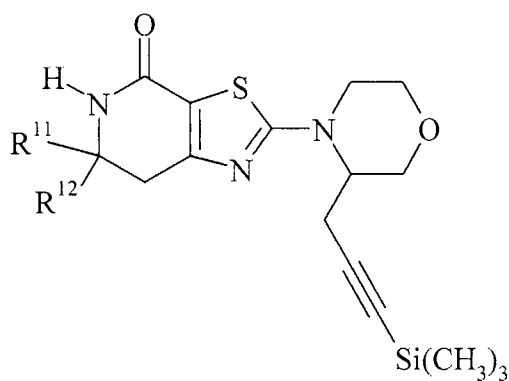
En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) tal como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula (VI):



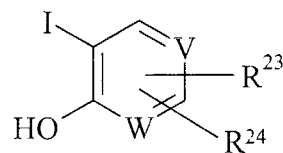
(VI)

en donde T, V, W, R^{23} y R^{24} son tal como se definieron anteriormente; en condiciones análogas a las descritas previamente para la reacción entre tiourea y el compuesto (V).

En un procedimiento adicional, los compuestos de fórmula (I) en donde T es oxígeno pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII):



(VII)



(VIII)

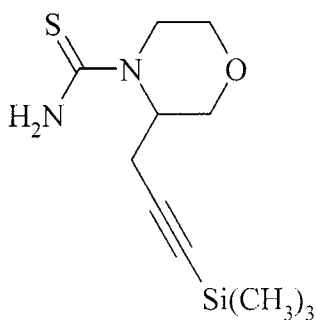
en donde R^{11} , R^{12} , V, W, R^{23} y R^{24} son tal como se definieron anteriormente; en presencia de un catalizador de metal de transición; seguido por eliminación del resto trimetilsililo de la posición 2 del producto de la cicloadición resultante.

El catalizador de metal de transición que se utiliza en la reacción entre los compuestos (VII) y (VIII) es de forma adecuada acetato de paladio(II), en cuyo caso la reacción convenientemente puede llevarse a cabo a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, en presencia de cloruro de litio y una base, típicamente una base inorgánica, por ejemplo un carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de sodio.

La eliminación del resto trimetilsililo del producto de la cicloadición resultante puede llevarse a cabo mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido mineral tal como ácido clorhídrico.

De forma alternativa, el resto trimetilsililo puede eliminarse mediante tratamiento con una base, típicamente una base inorgánica, por ejemplo un hidróxido metal alcalino tal como hidróxido de litio.

Los intermediarios de fórmula (VII) anterior pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) tal como se definió anteriormente con el compuesto de fórmula (IX):



(IX)

en condiciones análogas a las descritas previamente para la reacción entre compuestos (V) y (VI).

Quando no se encuentran comercialmente disponibles, los materiales de partida de fórmula (III), (V), (VI), (VIII) y (IX) pueden prepararse mediante métodos análogos a los descritos en los Ejemplos de la presente, o mediante métodos convencionales bien conocidos en la técnica.

Se comprenderá que cualquier compuesto de fórmula (I) obtenido inicialmente de cualquiera de los procesos precedentes puede, cuando sea apropiado, convertirse en un compuesto adicional de fórmula (I) mediante técnicas conocidas en la técnica. A modo de ejemplo, un compuesto de fórmula (I) en donde R^{23} representa alcoxiC₂₋₆carbonilo, por ejemplo metoxi-carbonilo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en donde R^{23} representa carboxi (-CO₂H) en condiciones de saponificación estándar, por ejemplo mediante tratamiento con una base tal como hidróxido de litio. Un compuesto de fórmula (I) en donde R^{23} representa carboxi (-CO₂H) puede convertirse en el compuesto correspondiente en donde R^{23} contiene un grupo amido, por ejemplo metilaminocarbonilo, 2-hidroxiethylaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, *N*-(cianometil)-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-(2-hidroxiethyl)-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-(2-metoxiethyl)-*N*-metilaminocarbonilo, bencilamino-carbonilo, azetidín-1-ilcarbonilo, pirrolidín-1-ilcarbonilo, piperidín-1-ilcarbonilo, 4-metilpiperazín-1-ilcarbonilo o morfolin-4-ilcarbonilo, mediante un procedimiento de dos etapas que comprende (i) tratamiento del derivado de carboxi con pentafluorofenol en presencia de un agente de condensación tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; y (ii) la reacción del éster de pentafluorofenilo obtenido de esa manera con la amina apropiada, por ejemplo metilamina, 2-hidroxiethylamina, dimetilamina, *N*-(cianometil)-*N*-metilamina, *N*-(2-hidroxiethyl)-*N*-metilamina, *N*-(2-metoxiethyl)-*N*-metilamina, bencilamina, azetidina, pirrolidina, piperidina, 1-metilpiperazina o morfolina.



Cuando se obtiene una mezcla de productos de cualquiera de los procesos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de acuerdo con la invención, el producto deseado puede separarse de la misma en una etapa apropiada mediante métodos convencionales tales como HPLC preparativa o cromatografía en columna utilizando, por ejemplo, sílice y/o alúmina junto con un sistema de disolventes apropiado.

Cuando los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales. En particular, cuando se desea obtener un enantiómero en particular de un compuesto de fórmula (I), éste puede producirse a partir de una mezcla de enantiómeros correspondiente utilizando cualquier procedimiento convencional adecuado para resolver enantiómeros. De esta forma, por ejemplo, pueden producirse derivados diastereoméricos, por ejemplo sales, mediante reacción de una mezcla de enantiómeros de fórmula (I), por ejemplo un racemato y un compuesto quiral apropiado, por ejemplo una base quiral. Luego, los diastereómeros pueden separarse mediante cualquier forma conveniente, por ejemplo mediante cristalización, y puede recuperarse el enantiómero deseado, por ejemplo mediante tratamiento con un ácido en la instancia en la que el diastereómero es una sal. En otro proceso de resolución, un racemato de fórmula (I) puede separarse utilizando HPLC quiral. Más aun, si se desea, puede obtenerse un enantiómero en particular mediante la utilización de un intermediario quiral adecuado en uno de los procesos descritos anteriormente. De forma alternativa, puede obtenerse un enantiómero en particular mediante la realización de una biotransformación enzimática específica para el enantiómero, por ejemplo una hidrólisis de éster utilizando una esterasa y luego purificando solamente el ácido hidrolizado enantioméricamente puro de la antípoda de éster sin reaccionar. También pueden utilizarse cromatografía, recristalización y otros procedimientos de separación convencionales con intermediarios o productos finales cuando se desee para obtener un isómero geométrico en particular de la invención.

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

Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con esta invención inhiben potencialmente la actividad de PI3K α y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ humanas.

Ensayos de inhibición enzimática

5 La medición de la capacidad de los compuestos de inhibir la actividad quinasa lipídica de las cuatro isoformas de la quinasa PI3 clase 1 (α , β , γ y δ) se llevó a cabo utilizando un ensayo de fluorescencia homogéneo en tiempo resuelto comercialmente disponible como se describe en Gray *et al.*, *Anal. Biochem.*, 2003, **313**, 234-245, de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Upstate). Todos los ensayos se llevaron a cabo con 2
10 μ M ATP y con una concentración de quinasa PI3 clase 1 purificada que se sabía generaba el producto dentro del rango lineal del ensayo. Se agregaron diluciones de inhibidor en DMSO al ensayo y se compararon con ejecuciones del ensayo en presencia de 2% (v/v) DMSO solo (100% de actividad). La concentración de inhibidor necesaria para inhibir el 50% de la actividad enzimática se cita como la CI_{50} .

15 Cuando se evaluaron en el ensayo precedente, se encontró que todos los compuestos de los Ejemplos adjuntos tenían valores de CI_{50} para la inhibición de la actividad de PI3K α y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ humanas de 50 μ M o mejores.

25

EJEMPLOS

Abreviaturas

5	DCM: diclorometano	DMF: <i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO: dimetilsulfóxido	Et: etilo
	Et ₂ O: éter dietílico	THF: tetrahydrofurano
	t.a.: temperatura ambiente	sat.: saturado
	MeCN: acetonitrilo	EtOAc: acetato de etilo
10	MeOH: metanol	AcOH: ácido acético
	EtOH: etanol	IPA: alcohol isopropílico
	TR: tiempo de retención	Me: metilo
	h: hora	conc.: concentrado
	SiO ₂ : sílice	br.: ancho
15	p: peso	M: masa
	^t Bu: <i>tert</i> -butilo	v: volumen
	NBS: <i>N</i> -bromosuccinimida	
	salmuera: solución saturada acuosa de cloruro de sodio	
	HPLC: Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento	
20	LCMS: Cromatografía Líquida y Espectrometría de Masas	
	DIPEA: <i>N,N</i> -diisopropiletilamina	
	ES+: Ionización por Electropulverización Positiva	
	ES-: Ionización por Electropulverización Negativa	
	EDC: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida	
25	DMPU: 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pirimidinona	

Condiciones analíticas

Todas las NMR se obtuvieron a 300 MHz o 400 MHz.

Los compuestos se designaron con la ayuda de ACD Labs Name (v. 7.0, 9.0 ó 10.0) suministrado por Advanced Chemical Development, Toronto, Canadá.

Todas las reacciones que implicaron reactivos sensibles al aire o la humedad se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno utilizando disolventes secos y material de vidrio.

Las purezas de los compuestos y los tiempos de retención se determinaron mediante LCMS utilizando uno de los *Métodos 1-9* que figuran a continuación.

La HPLC preparativa para los compuestos en los que fue necesaria se llevó a cabo utilizando uno de los *Métodos 10-13* que figuran a continuación.

Método 1: columna Luna C18(2) 100 × 4,6 mm, 5 µm. Fase móvil A: 99,92% de
5 agua, 0,08% de ácido fórmico. Fase móvil B: 99,92% de MeCN, 0,08% de ácido fórmico.

Programa de gradientes (tasa de flujo 3,0 mL/min, temperatura de columna 35 °C):

Tiempo	A %	B %
0,00	95,0	5,0
4,40	5,0	95,0
10 5,30	5,0	95,0
5,32	95,0	5,0
6,50	95,0	5,0

Método 2: columna Luna C18(2) 100 × 4,6 mm, 5 µm. Fase móvil A: NH₄OAc
15 5mM, pH 5,8. Fase móvil B: 95:5 MeCN : NH₄OAc 100mM, pH 5,8.

Programa de gradientes (tasa de flujo 3,0 mL/min, temperatura de columna 35 °C):

Tiempo	A %	B %
0,00	95,0	5,0
4,40	5,0	95,0
20 5,30	5,0	95,0
5,32	95,0	5,0
6,50	95,0	5,0

Método 3: columna Gemini C18 50 × 4,6 mm, 5 µm. Fase móvil A: 99,9% de
25 formiato de amonio 10mM, 0,1% de ácido fórmico. Fase móvil B: 94,9% de MeCN, 0,1%
de ácido fórmico, 5% fase móvil A.

Programa de gradientes (tasa de flujo 0,9 mL/min, temperatura de columna 40 °C):

Tiempo	A %	B %
0,00	95,0	5,0
30 2,00	5,0	95,0
5,50	5,0	95,0

Método 4: columna Gemini C18 50 × 4,6 mm, 5 µm. Fase móvil A: 99,9% de
formiato de amonio 10mM, 0,1% amoníaco. Fase móvil B: 94,9% de MeCN, 0,1%
35 amoníaco, 5% fase móvil A.

7
2

Programa de gradientes (tasa de flujo 3,0 mL/min, temperatura de columna 40 °C):

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

5

Método 5: columna Gemini C18 50 × 4,6 mm, 5 µm. Fase móvil A: 99,9% de formiato de amonio, 0,1% de ácido fórmico. Fase móvil B: 94,9% de MeCN, 0,1% de ácido fórmico, 5% fase móvil A.

Programa de gradientes (tasa de flujo 0,9 mL/min, temperatura de columna 40 °C):

Tiempo	A %	B %
0,00	95,0	5,0
2,00	5,0	95,0
4,00	5,0	95,0

10

15

Método 6: columna Gemini C18 30 × 3,0 mm, 3 µm. Fase móvil A: 99,9% de formiato de amonio 10mM, 0,1% de ácido fórmico. Fase móvil B: 94,9% de MeCN, 0,1% de ácido fórmico, 5% fase móvil A.

Programa de gradientes (tasa de flujo 1,2 mL/min, temperatura de columna 40 °C):

Tiempo	A %	B %
0,00	95,0	5,0
4,00	5,0	95,0
5,50	5,0	95,0

20

25

Método 7: columna Gemini C18 30 × 3,0 mm, 3 µm. Fase móvil A: 99,9% de formiato de amonio 10mM, 0,1% de solución de amoníaco. Fase móvil B: 94,9% de MeCN, 0,1% de solución de amoníaco, 5% fase móvil A.

Programa de gradientes (tasa de flujo 1,2 mL/min, temperatura de columna 40 °C):

Tiempo	A %	B %
0,00	95,0	5,0
4,00	5,0	95,0
5,50	5,0	95,0

30

Método 8: columna Gemini C18 30 × 3,0 mm, 3 µm. Fase móvil A: 99,9% de formiato de amonio 10mM, 0,1% de ácido fórmico. Fase móvil B: 100% de MeCN.

35

22

Programa de gradientes (tasa de flujo 1,2 mL/min, temperatura de columna 40 °C):

Tiempo	A %	B %
0,00	95,0	5,0
2,30	5,0	95,0
3,40	5,0	95,0
3,50	95,0	5,0

Método 9: columna Gemini C18 30 × 3,0 mm, 3 µm. Fase móvil A: 99,9% de formiato de amonio 10mM, 0,1% de solución de amoníaco. Fase móvil B: 100% de MeCN.

Programa de gradientes (tasa de flujo 1,2 mL/min, temperatura de columna 40 °C):

Tiempo	A %	B %
0,00	95,0	5,0
2,30	5,0	95,0
3,40	5,0	95,0
3,50	95,0	5,0

Método 10: columna Luna C18(2) 250 × 21,2 mm, 5 µm. Fase móvil A: 99,92% de agua, 0,08% de ácido fórmico. Fase móvil B: 99,92% de MeCN, 0,08% de ácido fórmico.

Programa de gradientes (tasa de flujo 25,0 mL/min), temperatura de columna: ambiente, gradiente variable.

Método 11: columna Luna C18(2) 250 × 21,2 mm, 5 µm. Fase móvil A: NH₄OAc 10mM, pH 5,8. Fase móvil B: 95% de MeCN, 5% de NH₄OAc 200mM, pH 5,8.

Programa de gradientes (tasa de flujo 25,0 mL/min), temperatura de columna: ambiente, gradiente variable.

Método 12: columna Gemini C18 150 × 21,2 mm, 10 µm. Fase móvil A: 99,9% de formiato de amonio, 0,1% de ácido fórmico. Fase móvil B: 94,9% de MeCN, 0,1% de ácido fórmico, 5% fase móvil A.

Programa de gradientes (tasa de flujo 20,0 mL/min), temperatura de columna: ambiente, gradiente variable.

Método 13: columna Gemini C18 150 × 21,2 mm, 10 µm. Fase móvil A: 99,9% de formiato de amonio, 0,1% de solución de amoníaco. Fase móvil B: 94,9% de MeCN, 0,1% de solución de amoníaco, 5% fase móvil A.

29

Programa de gradientes (tasa de flujo 20,0 mL/min), temperatura de columna: ambiente, gradiente variable.

INTERMEDIARIO 1

5

Etil 3-amino-3-metilbutanoato clorhidrato

A una solución agitada de etil 3,3-dimetilacrilato (5,0 g, 39,1 mmol) en EtOH (20 mL) en un reactor Parr® a 0 °C se agregó NH₃ líquido (aprox. 20 mL). El reactor se selló y se calentó hasta alcanzar 90 °C durante 24 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta alcanzar t.a., se burbujeó con nitrógeno para eliminar el NH₃ residual y se trató con HCl 4M en dioxano (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a t.a. y luego se evaporó al vacío hasta secarse. La pasta gris resultante se trituro con DCM, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (5,0 g, 70%) como un sólido gris que se utilizó sin purificación adicional. δ_H (CDCl₃) 8,27 (3H, br. s), 4,10 (2H, c, *J* 7,1 Hz), 2,65 (2H, s), 1,26 (6H, s), 1,20 (3H, t, *J* 7,1 Hz).

15

INTERMEDIARIO 2

Etil 3-[(3-etoxi-3-oxopropanoil)amino]-3-metilbutanoato

A una suspensión agitada del *Intermediario 1* (5,0 g, 27,4 mmol) en DCM (40 mL) se agregó NEt₃ (11,1 g, 15,3 mL, 109,6 mmol). La mezcla de reacción luego se enfrió hasta alcanzar 0 °C y se agregó gota a gota cloruro de etil-malonilo (4,4 g, 3,7 mL, 28,8 mmol). La suspensión se agitó a t.a. durante 2 h antes de diluirse con DCM (50 mL) y se lavó con HCl 1M acuoso (50 mL) y agua (2 x 50 mL). Los orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (5,0 g, 71%) como un aceite naranja que se utilizó sin purificación adicional. δ_H (DMSO-d₆) 7,75 (1H, br. s), 4,15-3,95 (4H, m), 3,14 (2H, s), 2,71 (2H, s), 1,29 (6H, s), 1,21-1,11 (6H, m).

20

25

INTERMEDIARIO 3

30

6,6-Dimetilpiperidina-2,4-diona

A una solución agitada de NaOEt, preparada *in situ* a partir de Na (0,53 g, 23,16 mmol) en EtOH (30 mL), se agregó gota a gota una solución del *Intermediario 2* (5,00 g, 19,30 mmol) en tolueno (30 mL) y la mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar 80 °C durante 2 h. La solución luego se concentró hasta alcanzar aprox. 10 mL y el residuo se

35

0
3

disolvió en tolueno (30 mL) y se extrajo con agua (3 x 30 mL). Las capas acuosas combinadas se acidificaron hasta alcanzar pH 2-3 con HCl 1M acuoso y se extrajo con EtOAc (4 x 50 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar un sólido amarillo claro que se disolvió en MeCN (90 mL) conteniendo 1% de agua. La solución se calentó hasta alcanzar reflujo durante 2 h y luego se evaporó al vacío hasta secarse. El sólido resultante se trituro con diisopropiléter, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (1,55 g, 57%) como un sólido crema que se utilizó sin purificación adicional. Se observaron las formas ceto y enol (relación 3,6:1 ceto/enol). δ_H (DMSO-d₆) 10,29 (1H, br. s, enol), 8,14 (1H, br. s, ceto), 6,66 (1H, s, enol), 4,81 (1H, s, enol), 3,15 (2H, s), 2,51 (2H, s), 1,20 (6H, s, ceto), 1,18 (6H, s, enol).

INTERMEDIARIO 4

1.1-Dióxido de (3a,R)-tetrahydro-3H-[1,2,3]oxatiazolo[4,3-c][1,4]oxazina

A una solución del *Intermediario 19* (30 g, 257 mmol) disuelto en DCM anhidro (250 mL) se agregó piridina (43,5 mL, 539 mmol) y la solución se enfrió hasta alcanzar -70 °C (baño de CO₂/IPA). Se agregó gota a gota cloruro de sulfurilo (21,7 mL, 270 mmol) disuelto en DCM anhidro (200 mL) durante 1 h (para mantener la temperatura de reacción por debajo de -60 °C). La reacción se agitó a -70 °C durante 2 h y de -10 a -20 °C (baño de MeOH/hielo) durante 2 h antes de aplacarse mediante la adición de agua (15 mL) y entibiarse hasta alcanzar t.a. La solución se separó y la fracción acuosa se extrajo con DCM adicional (2 x 100 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (24,7 g, 54%) como un aceite amarillo que solidificó hasta alcanzar un sólido pegajoso naranja en reposo a t.a. que se utilizó sin purificación adicional. δ_H (CDCl₃) 4,51 (1H, dd, *J* 8,1 y *J* 6,4 Hz), 4,23 (1H, dd, *J* 9,1 y *J* 8,1 Hz), 3,95 (1H, dd, *J* 11,6 y *J* 3,4 Hz), 3,84-3,64 (3H, m), 3,54 (1H, dd, *J* 11,6 y *J* 7,7 Hz), 3,29 (1H, dt, *J* 12,0 y *J* 3,4 Hz), 3,06 (1H, m).

INTERMEDIARIO 5

(3S)-3-(Prop-2-in-1-il)morfolina

A una solución de acetileno de trimetilsililo (27,59 mL, 195,25 mmol) disuelto en THF anhidro (250 mL) a 0 °C se agregó *n*-butillitio (78,1 mL, 201 mmol, 2,5M en hexanos) gota a gota durante 15 minutos. Después de agitar a esta temperatura durante 40 minutos,

15

una solución del *Intermediario 4* (11,65 g, 65,083 mmol) disuelta en DMPU (11 mL) se agregó lentamente durante 15 minutos y la mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar t.a. Después de agitar a t.a. durante 18 h, la mezcla de reacción se aplacó mediante la adición de agua (aprox. 4 mL) y el disolvente (no DMPU) se retiró al vacío. Al aceite oscuro resultante se agregaron HCl acuoso (10% v/v, 200 mL) y MeOH (100 mL) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h. La solución luego se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (17,059 g, aprox. 74% de rendimiento) como un aceite oscuro bruto (conteniendo aprox. 11 mL DMPU) que se utilizó sin purificación adicional. δ_H (CD₃OD) 3,89 (1H, dd, J 11,2 y J 3,1 Hz), 3,76 (1H, dt, J 11,2 y J 2,7 Hz), 3,45-3,56 (1H, m), 3,25 (1H, m), 2,89 (3H, m), 2,39 (1H, t, J 2,7 Hz), 2,25 (2H, dd, J 6,8 y J 2,7 Hz). No se observó protón intercambiable.

INTERMEDIARIO 6

terc-Butil (3*S*)-3-(prop-2-in-1-il)morfolina-4-carboxilato

A una solución del *Intermediario 5* bruto (17,059 g, con 11 mL de DMPU), disuelto en DCM anhidro (300 mL) a 0 °C, se agregó DIPEA (13,04 mL, 74,85 mmol) y di-*terc*-butil dicarbonato (15,624 g, 71,59 mmol) y la mezcla de reacción se entibió hasta alcanzar t.a. Después de agitar durante 18 h, la mezcla de reacción se lavó con salmuera y la fracción orgánica se secó utilizando un cartucho de separación de fases Isolute® y se concentró al vacío para proporcionar un aceite marrón oscuro. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 10:1 EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (8,79 g, 59% del *Intermediario 4*) como un aceite amarillo. δ_H (CD₃OD) 3,95 (1H, m), 3,75 (1H, d, J 14,2 Hz), 3,70 (1H, m), 3,58 (1H, m), 3,42 (1H, m), 3,30 (1H, m), 2,95 (1H, m), 2,51 (1H, m), 2,37 (1H, m), 2,19 (1H, t, J 2,7 Hz), 1,35 (9H, s).

INTERMEDIARIO 7 (MÉTODO H)

terc-Butil (3*S*)-3-[3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il]morfolina-4-carboxilato

A una solución del *Intermediario 6* (8,05 g, 35,7 mmol) disuelto en THF anhidro (250 mL) a 0 °C se agregó *n*-butillitio (15,7 mL, 39,3 mmol, 2,5 M en hexanos) gota a gota durante 15 minutos. Después de agitar durante 30 minutos, se agregó lentamente clorotrimetilsilano durante 5 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos y luego se dejó entibiar hasta alcanzar t.a. Después de agitar a t.a. durante 18 h, la mezcla de reacción se aplacó mediante la adición de agua (aprox. 1 mL) y el disolvente se retiró al vacío. La mezcla bruta se disolvió en DCM y se lavó con agua, la fase acuosa se extrajo

27

con más DCM (500 mL) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron utilizando un cartucho de separación de fases Isolute® y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite marrón oscuro. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 5-20% de EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (8,1 g, 76%) como un aceite incoloro y recuperó el material de partida (1,25 g, 15%). δ_H (CD₃OD) 3,91 (1H, m), 3,82 (1H, d, *J* 11,7 Hz), 3,70 (1H, dd, *J* 3,6 y *J* 11,4 Hz), 3,58 (1H, dd, *J* 2,9 y *J* 13,7 Hz), 3,40-3,20 (2H, m), 2,95 (1H, m), 2,60 (1H, dd, *J* 9,1 y *J* 16,7 Hz), 2,38 (1H, dd, *J* 6,4 y *J* 16,7 Hz), 1,35 (9H, s), 0,00 (9H, s).

INTERMEDIARIO 8 (MÉTODO I)

terc-Butil (3*S*)-3-{[5-(difluorometoxi)-2-(trimetilsilil)-1*H*-indol-3-il]metil}morfolina-4-carboxilato

A una solución del *Intermediario 7* (0,571 g, 1,93 mmol) disuelto en DMF (23 mL) se agregó el *Intermediario 20* (0,55 g, 1,93 mmol), LiCl (0,082 g, 1,93 mmol), Na₂CO₃ (0,409 g, 3,86 mmol) y Pd(OAc)₂ (0,017 g, 0,08 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó al vacío y luego se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción luego se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción bruta se enfrió hasta alcanzar t.a. y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar un aceite marrón. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 10-30% de EtOAc/hexanos; seguido por SiO₂, DCM) proporcionó el compuesto del título (0,462 g, 53%) como un aceite amarillo. LCMS (ES+) 399,0 ((M-^tBu)+H)⁺, TR 3,95 minutos (*Método 5*).

INTERMEDIARIO 9 (MÉTODO J)

5-(Difluorometoxi)-3-[(3*S*)-morfolin-3-ilmetil]-1*H*-indol

Al *Intermediario 8* (0,285 g, 0,63 mmol) a 0 °C se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (8 mL) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo bruto se disolvió en DCM (25 mL) y se lavó con solución de NaHCO₃ acuosa saturada (5 mL). La fracción acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (3 x 20 mL) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,197 g, cuantitativo) como un aceite amarillo que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ES+) 283,0 (M+H)⁺, TR 2,27 minutos (*Método 5*).

INTERMEDIARIO 10 (MÉTODO K)

(3S)-3-{[5-(Difluorometoxi)-1H-indol-3-il]metil}morfolina-4-carbotioamida

A una solución de 1,1'-tiocarbonildiimidazol (0,137 g, 0,77 mmol) en THF (5 mL) se agregó el *Intermediario 9* (0,197 g, 0,70 mmol) disuelto en THF (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió en MeCN (7 mL) y se agregó NH₃ acuoso (20% v/v, 7 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 h. Después de enfriar hasta alcanzar t.a., la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un aceite amarillo. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 9:10 EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,106 g, 44%) como un aceite amarillo. LCMS (ES+) 342,0 (M+H)⁺, TR 2,91 minutos (*Método 5*).

INTERMEDIARIO 11Metil 3-{[(3S)-4-(*terc*-butoxicarbonil)morfolin-3-il]metil}-2-(trimetilsilil)-1H-indol-5-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir de metil 4-amino-3-yodobenzoato y el *Intermediario 7* de acuerdo con el *Método I* y se aisló como un sólido pegajoso amarillo (59%) después de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 10-25% de EtOAc/hexanos). LCMS (ES+) 392,0 ((M-^tBu)+H)⁺, TR 3,58 minutos (*Método 3*).

INTERMEDIARIO 12Metil 3-[(3S)-morfolin-3-ilmetil]-1H-indol-5-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 11* de acuerdo con el *Método J* y se aisló como una goma marrón (cuantitativo) que se utilizó como un intermediario bruto. LCMS (ES+) 275,0 (M+H)⁺, TR 2,30 minutos (*Método 5*).

INTERMEDIARIO 13Metil 3-{[(3S)-4-(aminocarbonotioil)morfolin-3-il]metil}-1H-indol-5-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 12* de acuerdo con el *Método K* y se aisló como un sólido amarillo (99%) después de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 0-4% de MeOH/DCM). LCMS (ES+) 334,0 (M+H)⁺, TR 2,25 minutos (*Método 4*).

INTERMEDIARIO 14

Pentafluorofenil 3-{[(3*S*)-4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)morfolin-3-il]metil}-1*H*-indol-5-carboxilato

5 A una solución del *Intermediario 45* (1,96 g, 4,46 mmol) en DMF (10 mL) y DCM (150 mL) se agregó pentafluorofenol (0,86 g, 4,68 mmol) y EDC (0,94 g, 4,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se agregaron DIPEA (1,15 g, 1,56 mL, 8,92 mmol) y más pentafluorofenol (0,22 g, 1,20 mmol) y EDC (0,24 g, 1,25 mmol), y se agitó durante 2 h más a t.a. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 50 mL), salmuera (50
10 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 0-6% de MeOH/DCM) proporcionó el compuesto del título (1,41 g, 52%) como una goma marrón. LCMS (ES⁺) 607,3 (M+H)⁺, TR 3,23 minutos (*Método 3*).

15

INTERMEDIARIO 15

3-Bromo-6,6-dimetilpiperidina-2,4-diona

A una suspensión agitada del *Intermediario 3* (10,00 g, 70,9 mmol) en THF (200 mL) se agregó NaHSO₄ (2,12 g, 17,7 mmol). La suspensión se enfrió hasta alcanzar 0 °C y
20 NBS (12,62 g, 70,9 mmol) se agregó en porciones. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 5 h y luego se agregaron DCM (200 mL) y agua (100 mL). La fracción acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 200 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío. El sólido blanco se trituró con IPA (3 x 50 mL) y luego se filtró para proporcionar el
25 compuesto del título (10,3 g, 66%) como un sólido blanco. δ_H (DMSO-*d*₆) 10,80 (1H, br. s), 7,26 (1H, br. s), 2,50 (2H, s) para el tautómero principal. LCMS (ES⁺) 220,0 y 222,0 (relación 1:1) (M+H)⁺, TR 1,94 minutos (*Método 3*).

INTERMEDIARIO 16

30

N-Bencil-*D*-serina

A una solución agitada de *D*-serina (14,7 g, 140,0 mmol) en NaOH 2M acuoso (70 mL) se agregó benzaldehído (14,6 g, 14,0 mL, 138,0 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó a t.a. durante 1 h antes de enfriarse hasta alcanzar 5 °C. Se agregó en porciones
35 NaBH₄ (1,5 g, 40,0 mmol) de forma tal que se mantuvo una temperatura interna de entre 6 y 10 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó agitar a 5 °C durante 30

15

minutos y luego a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar 5 °C y se agregó en porciones una porción adicional de NaBH₄ (1,5 g, 40,0 mmol) de forma tal que se mantuvo una temperatura interna de <10 °C. El baño de hielo se retiró cuando se completó la adición y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción luego se extrajo con Et₂O (3 x 100 mL) y la fase acuosa se acidificó hasta alcanzar pH 5 con HCl conc. El precipitado blanco resultante se filtró y se lavó con agua. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (24,0 g, 88%) como un sólido blanco. δ_H (DMSO-d₆) 7,45-7,30 (5H, m), 4,04-3,91 (2H, m), 3,70-3,61 (3H, m), 3,17 (1H, t, *J* 5,8 Hz).

10

INTERMEDIARIO 17

Ácido (3*R*)-4-bencil-5-oxomorfolina-3-carboxílico

A una solución agitada del *Intermediario 16* (35,0 g, 179,0 mmol) en solución de NaOH acuosa (9,3 g, 200,0 mL, 232,5 mmol) a 0 °C se agregó lentamente cloruro de cloroacetilo (24,2 g, 17,0 mL, 214,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar t.a. y luego se agitó durante 30 minutos. Se agregó solución acuosa de NaOH 10M (45,0 mL, 465,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar 45 °C durante 4 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta alcanzar 10 °C y se acidificó hasta alcanzar pH 1 con HCl conc. En reposo a 4 °C, el producto se cristalizó de la mezcla y se recogió mediante filtración, se lavó con agua fría y luego se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (18,0 g, 43%) como un sólido blanco. δ_H (DMSO-d₆) 13,51-12,53 (1H, br. s), 7,38-7,25 (5H, m), 5,27 (1H, d, *J* 15,3 Hz), 4,24-4,10 (3H, m), 3,94-3,88 (2H, m), 3,83 (1H, d, *J* 15,3 Hz). LCMS (ES⁺) 236,0 (M+H)⁺.

25

INTERMEDIARIO 18

[(3*S*)-(4-Bencilmorfolin-3-il)]metanol

A una solución agitada del *Intermediario 17* (17,7 g, 75,3 mmol) en THF (300 mL) se agregó NEt₃ (7,3 g, 10,0 mL, 72,0 mmol). La solución luego se enfrió hasta alcanzar 0 °C y se agregó lentamente complejo BH₃.Me₂S (10M en THF, 45,0 mL, 450,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h y, después de enfriar hasta alcanzar t.a., se destruyó el exceso de borano mediante adición lenta de MeOH a 0 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido blanco resultante se disolvió en EtOAc (120 mL) y se lavó con solución de NaOH acuosa (20% v/v, 2 x 100 mL). La fracción orgánica luego se extrajo y se colocó en HCl 2M acuoso (2 x 150 mL). Las fracciones acuosas ácidas

35

36

combinadas luego se basificaron hasta alcanzar pH 14 (adición de NaOH sólido) y se extrajeron nuevamente con EtOAc (2 x 150 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (13,5 g, 87%) como un aceite claro que no requirió purificación adicional. δ_H (CDCl₃) 7,29-7,16 (5H, m), 4,05 (1H, d, *J* 12,8 Hz), 3,88 (1H, dd, *J* 11,5 y *J* 4,5 Hz), 3,78 (1H, m), 3,70-3,53 (2H, m), 3,51-3,40 (2H, m), 3,20 (1H, d, *J* 13,2 Hz), 2,68 (1H, dt, *J* 12,1 y *J* 2,8 Hz), 2,48 (1H, m), 2,27 (1H, m), 2,20-2,15 (1H, br. s).

INTERMEDIARIO 19

(3*S*)-Morfolin-3-ilmetanol

A una solución enjuagada con nitrógeno de *Intermediario 18* (10,0 g, 48,3 mmol) en MeOH (300 mL) se agregó paladio al 10% en peso sobre carbono (2,0 g) y la mezcla de reacción se colocó en un aparato Parr[®] a 50 psi de H₂ durante 18 h. La mezcla resultante luego se filtró a través de Celite[®] y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (5,2 g, 92%) como un aceite incoloro. δ_H (CDCl₃) 3,81-3,76 (2H, m), 3,58-3,43 (3H, m), 3,35-3,28 (1H, m), 2,99-2,91 (5H, br. m). LCMS (ES⁺) 118,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIARIO 20

2-Yodo-4-difluorometoxianilina

Se calentó una solución de 4-(difluorometoxi)anilina (1,0 g, 6,30 mmol) en AcOH (6 mL) hasta alcanzar 60 °C y se agregó gota a gota monoclóruo de yodo (1,07 g, 6,6 mmol) en AcOH (15 mL). La mezcla de reacción luego se calentó hasta alcanzar 85 °C y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar t.a. y se vertió en agua fría y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite marrón oscuro. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 10-20% de EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (0,40 g, 22%) como un aceite marrón oscuro. δ_H (DMSO-*d*₆) 7,38 (1H, d, *J* 2,7 Hz), 6,98-6,94 (1H, m), 6,97 (1H, t, *J* 74,8 Hz), 6,75 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 5,20 (2H, br. s). LCMS (ES⁺) 286,0 (M+H)⁺, TR 3,28 minutos (*Método 5*).

INTERMEDIARIO 21

37

Metil 3-{[(3*S*)-4-(*terc*-butoxicarbonil)morfolin-3-il]metil}-1-metil-2-(trimetilsilil)-1*H*-indol-5-carboxilato

A una solución agitada del *Intermediario 11* (2,0 g, 4,48 mmol) en THF (30 mL) a 0 °C se agregó NaH (0,19 g, dispersión al 60% en aceite, 4,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Luego se agregó yoduro de metilo (0,33 mL, 5,37 mmol) y la mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar t.a., luego se agitó durante 18 h. Se agregó agua (1 mL) y la mezcla de reacción se concentró al vacío. Se agregaron DCM (25 mL) y agua (10 mL). La fracción orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 10-25% de EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (1,95 g, 95%) como un aceite amarillo claro. LCMS (ES+) 405,1 ((M-^tBu)+H)⁺, TR 3,80 minutos (*Método 3*).

INTERMEDIARIO 22

Metil 1-metil-3-[(3*S*)-morfolin-3-ilmetil]-1*H*-indol-5-carboxilato

A una solución agitada del *Intermediario 21* (1,95 g, 4,23 mmol) en MeOH (15 mL) se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h, luego se concentró al vacío. Se agregaron agua (10 mL) y DCM (10 mL). La fracción acuosa se separó, se basificó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso sat. y luego se extrajo con DCM (5 x 30 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,02 g, 84%) como un sólido amarillo que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ES+) 289,2 (M+H)⁺, TR 2,00 minutos (*Método 3*).

INTERMEDIARIO 23

Metil 3-{[(3*S*)-4-(aminocarbonotioil)morfolin-3-il]metil}-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 22* de acuerdo con el *Método K* y se aisló como una goma marrón (80%) después de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 0-6% de MeOH/DCM). LCMS (ES+) 348,2 (M+H)⁺, TR 2,63 minutos (*Método 3*).

INTERMEDIARIO 24

3

Pentafluorofenil 3-{[(3*S*)-4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)morfolin-3-il]metil}-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato

A una solución agitada del Ejemplo 2 (1,0 g, 2,20 mmol) en DMF (20 mL) se agregó pentafluorofenol (0,49 g, 2,64 mmol), DIPEA (0,77 mL, 4,41 mmol) y EDC (0,55 g, 2,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h, luego se concentró al vacío. Se agregaron DCM (15 mL) y agua (15 mL). La fracción orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 0-4% de MeOH/DCM) proporcionó el compuesto del título (1,04 g, 76%) como una goma amarilla. LCMS (ES⁺) 621,3 (M+H)⁺, TR 3,52 minutos (*Método 4*).

INTERMEDIARIO 25

terc-Butil (3*S*)-3-{[5-ciano-2-(trimetilsilil)-1*H*-indol-3-il]metil}morfolina-4-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 7* y 4-amino-3-yodobenzonitrilo de acuerdo con el *Método 1* y se aisló como un sólido amarillo (50%) después del tratamiento final (EtOAc y agua) y la purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 5-100% de EtOAc/hexanos). LCMS (ES⁺) 414,0 (M+H)⁺, TR 3,92 minutos (*Método 5*).

INTERMEDIARIOS 26 y 27

(3*S*)-3-[3-(Trimetilsilil)prop-2-in-1-il]morfolina-4-carbotioamida y (3*S*)-3-(Prop-2-in-1-il)morfolina-4-carbotioamida, respectivamente

A una solución agitada de acetileno de trimetilsililo (30,3 mL, 215,0 mmol) en THF (300 mL) a 0 °C se agregó *n*-butillitio (86,2 mL, 2,5M en hexanos, 215,0 mmol) gota a gota durante 15 minutos. Después de agitar a esta temperatura durante 30 minutos, se agregó el *Intermediario 4* (19,3 g, 107,7 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos y luego se dejó entibiar hasta alcanzar t.a. Después de agitar a t.a. durante 40 minutos, la mezcla de reacción se aplacó mediante la adición de HCl acuoso 2M (80 mL) y MeOH (50 mL), luego se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (60 mL). Se agregaron DIPEA (4,9 mL, 28,4 mmol) luego 1,1'-tiocarbonildiimidazol (5,3 g, 29,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h, luego se dividió entre DCM (50 mL) y agua (30 mL). La fracción orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 0-2% de MeOH/DCM, seguido por SiO₂, 60-80% de EtOAc/hexanos) proporcionó el primer compuesto del título (2,35 g, 34%) como una goma

9
7

marrón, LCMS (ES+) 257,0 (M+H)⁺, TR 3,206 minutos (*Método 5*), seguido por el segundo compuesto del título (1,55 g, 31%) como una goma marrón, LCMS (ES+) 185,0 (M+H)⁺, TR 2,47 minutos (*Método 5*). Ambos se utilizaron individualmente sin purificación adicional.

5

INTERMEDIARIO 28

Metil 3-{[(3S)-4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)morfolin-3-il]metil}-2-(trimetilsilil)-1-benzofuran-5-carboxilato

10

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 49* y metil 4-hidroxi-3-yodobenzoato de acuerdo con el *Método 1* y se aisló como una goma marrón (49%) después de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 60-100% de EtOAc/hexanos). LCMS (ES+) 528,2 (M+H)⁺, TR 3,46 minutos (*Método 9*).

15

INTERMEDIARIO 29

Ácido 3-{[(3S)-4-(6,6-Dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)morfolin-3-il]metil}-1-benzofuran-5-carboxílico

20

A una solución agitada del *Intermediario 28* (0,326 g, 0,62 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) se agregó una solución de LiOH.H₂O (0,054 g, 1,29 mmol) en agua (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h, luego a 60 °C durante 1 h y luego a t.a. durante 18 h antes de concentrarse al vacío. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y la solución se lavó con DCM (3 x 25 mL). La fracción acuosa se separó, se acidificó con HCl acuoso 1M, luego se extrajo con EtOAc (4 x 50 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,135 g, 49%) como un sólido blancuzco que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ES+) 442,2 (M+H)⁺, TR 1,82 minutos (*Método 9*).

25

INTERMEDIARIO 30

30

Pentafluorofenil 3-{[(3S)-4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)morfolin-3-il]metil}-1-benzofuran-5-carboxilato

35

A una solución agitada del *Intermediario 29* (0,135 g, 0,31 mmol) en DMF (8 mL) se agregó pentafluorofenol (0,062 g, 0,34 mmol) y EDC (0,070 g, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h, luego se utilizó tal cual para la siguiente etapa. LCMS (ES+) 608,1 (M+H)⁺, TR 3,39 minutos (*Método 9*).

INTERMEDIARIO 31

terc-Butil (3S)-3-{[5-ciano-1-metil-2-(trimetilsilil)-1H-indol-3-il]metil}morfolina-4-
5 carboxilato

A una solución agitada del *Intermediario 25* (1,6 g, 3,87 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C se agregó *n*-butillitio (1,9 mL, 2,5M en THF, 4,85 mmol). Después de agitar a esta temperatura durante 10 minutos, MeI (0,3 mL, 4,84 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se entibió hasta alcanzar t.a. durante 1 h. Se agregaron EtOAc (10 mL) y salmuera
10 (20 mL). La fracción acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 15-60% de EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (1,60 g, cuantitativo) como un sólido blancuzco. LCMS (ES+) 427,0 (M+H)⁺, TR 2,51 minutos (*Método 12*).

15

INTERMEDIARIO 32

1-Metil-3-[(3S)-morfolin-3-ilmetil]-1H-indol-5-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 31* de acuerdo con el
20 *Método J* y se aisló como un aceite amarillo (71%) que se utilizó sin purificación adicional. LC, TR 1,45 minutos (*Método 12*).

INTERMEDIARIO 33

25 (3S)-3-[(5-Ciano-1-metil-1H-indol-3-il)metil]morfolina-4-carbotioamida

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 32* de acuerdo con el *Método K* y se aisló como un sólido marrón (92%) que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ES+) 298,0 (M-NH₂)⁺, TR 1,76 minutos (*Método 12*).

30

INTERMEDIARIO 34

terc-Butil (3S)-3-{[2-(trimetilsilil)-1H-indol-3-il]metil}morfolina-4-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 7* y 2-yodoanilina de acuerdo con el *Método I* y se aisló como un sólido blanco (40%) después de la purificación
35 mediante cromatografía en columna (SiO₂, 15-60% de EtOAc/hexanos). LCMS (ES+) 333,0 ((M-^tBu)+H)⁺, 2,50 minutos (*Método 12*).

41

INTERMEDIARIO 35

terc-Butil (3S)-3-{[1-metil-2-(trimetilsilil)-1H-indol-3-il]metil}morfolina-4-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 34* de acuerdo con el *Método W* (utilizando solamente 1,1 equivalentes de NaH, realizando el tratamiento final en EtOAc y agua y secando la fracción orgánica separada con Na₂SO₄) y se aisló como un aceite amarillo (24%) después de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 15-60% de EtOAc/hexanos). δ_H (DMSO-d₆) 7,90-7,60 (1H, br. s), 7,39 (1H, d, *J* 8,3 Hz), 7,25-7,10 (1H, m), 7,10-7,00 (1H, m), 4,07-4,05 (1H, m), 3,88-3,85 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,70-3,60 (1H, br. s), 3,48-3,39 (2H, m), 3,31-3,24 (1H, m), 3,24-3,22 (2H, m), 2,90-2,75 (1H, m), 1,38 (9H, s), 0,47 (9H, s). LCMS (ES+) 403,0 (M+H)⁺, 347,0 ((M-'Bu)+H), TR 2,66 minutos (*Método 12*).

INTERMEDIARIO 36

1-Metil-3-[(3S)-morfolin-3-ilmetil]-1H-indol

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 35* de acuerdo con el *Método J* y se aisló como un aceite incoloro (88%) que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ES+) 230,0 (M+H)⁺, TR 1,53 minutos (*Método 12*).

INTERMEDIARIO 37

(3S)-3-[(1-Metil-1H-indol-3-il)metil]morfolina-4-carbotioamida

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 36* de acuerdo con el *Método K* y se aisló como un sólido amarillo (48%) que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ES+) 290,0 (M+H)⁺, TR 1,66 minutos (*Método 12*).

INTERMEDIARIO 38

6,6-Dimetil-2-[(3S)-3-{[2-(trimetilsilil)-1-benzofuran-3-il]metil}morfolin-4-il]-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 49* y 2-yodofenol de acuerdo con el *Método I* y se aisló como un aceite amarillo (77%) después de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 0-50% de EtOAc/hexanos). δ_H (CDCl₃) 7,84-7,81 (1H, m), 7,27-7,25 (1H, m), 7,11-7,07 (2H, m), 5,00-4,90 (1H, m), 4,30-

42

4,20 (1H, m), 4,00-3,86 (1H, m), 3,60-3,20 (7H, m), 1,41 (2H, s), 1,98-1,20 (6H, m), 0,22 (9H, s).

INTERMEDIARIO 39

5

4-Hidroxi-3-yodobenzaldehído

A una solución agitada de 4-hidroxibenzaldehído (2,0 g, 16,39 mmol) en AcOH (30 mL) se agregó *N*-yodosuccinimida (4,5 g, 19,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h, luego se filtró. El filtrado se vertió en agua (100 mL) y se agregó EtOAc (50 mL). La fracción acuosa se separó, luego se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, 50%) como un sólido blanco que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ES-) 247,1 (M-H)⁻, TR 1,44 minutos (*Método 9*).

15

INTERMEDIARIO 40

4-Hidroxi-3-yodobenzonitrilo

A una solución agitada del *Intermediario 39* (5,2 g, 20,97 mmol) en ácido fórmico (60 mL) se agregó acetato de sodio (2,1 g, 25,16 mmol), seguido por clorhidrato de hidroxilamina (8,7 g, 125,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 3 h, luego se enfrió hasta alcanzar t.a. y se vertió en agua. El sólido formado se filtró para proporcionar el compuesto del título (3,0 g, 58%) como un sólido blanco que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ES+) 246,1 (M+H)⁺, TR 1,64 minutos (*Método 11*).

25

INTERMEDIARIO 41

3-[(3*S*)-Morfolin-3-ilmetil]-1-benzofuran-5-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 7* y el *Intermediario 40* de acuerdo con el *Método I*, seguido por el *Método J* luego el *Método AI* y se aisló como un sólido amarillo (10%) después de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 0-10% de MeOH/DCM). LCMS (ES+) 243,1 (M+H)⁺, TR 1,41 minutos (*Método 12*).

35

INTERMEDIARIO 42

(3*S*)-3-[(5-Ciano-1-benzofuran-3-il)metil]morfolina-4-carbotioamida

5

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 41* de acuerdo con el *Método K* y se aisló como un sólido amarillo (cuantitativo) que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ES+) 302,1 (M+H⁺), TR 1,54 minutos (*Método 12*).

INTERMEDIARIO 43 (MÉTODO N)

2-[(3*S*)-3-{[5-(Difluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil}morfolin-4-il]-6,6-dimetil-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-4(5*H*)-ona

A una solución del *Intermediario 10* (0,07 g, 0,21 mmol) en THF (3 mL) se agregó el *Intermediario 15* (0,048 g, 0,22 mmol) y DIPEA (0,059 mL, 0,41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un aceite amarillo. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 1-2% de MeOH/DCM; seguida por SiO₂, 80-100% de EtOAc/DCM) y la liofilización (MeCN/agua) proporcionaron el compuesto del título (0,019 g, 20%) como un sólido blancuzco. δ_H (CD₃OD) 7,73 (1H, d, *J* 2,1 Hz), 7,32 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,20 (1H, s), 6,93 (1H, dd, *J* 8,7 y *J* 2,3 Hz), 6,72 (1H, t, *J* 75,6 Hz), 4,38-4,30 (1H, m), 4,09-4,06 (1H, m), 3,90 (1H, d, *J* 11,8 Hz), 3,71-3,46 (4H, m), 3,40-3,31 (1H, m), 3,10-3,04 (1H, m), 2,83 (2H, s), 1,36 (6H, s). No se observaron protones intercambiables. LCMS (ES+) 463,0 (M+H)⁺, TR 3,07 minutos (*Método 5*).

INTERMEDIARIO 44

Metil 3-{[(3*S*)-4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)morfolin-3-il]metil}-1*H*-indol-5-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 13* y el *Intermediario 15* de acuerdo con el *Método N* y se aisló como un sólido amarillo (69%) después de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 0-5% de MeOH/DCM). δ_H (CD₃OD) 8,62 (1H, d, *J* 1,0 Hz), 7,81 (1H, dd, *J* 8,6 y *J* 1,6 Hz), 7,39 (1H, d, *J* 8,6 Hz), 7,24 (1H, s), 4,37 (1H, m), 4,07 (1H, m), 3,95 (3H, s), 3,90 (1H, d, *J* 11,7 Hz), 3,73-3,52 (4H, m), 3,38 (1H, m), 3,18 (1H, dd, *J* 13,9 y *J* 5,4 Hz), 2,87 (1H, d, *J* 16,9 Hz), 2,81 (1H, d, *J* 16,9 Hz), 1,37 (3H, s), 1,36 (3H, s). No se observaron protones intercambiables. LCMS (ES+) 455,0 (M+H)⁺, TR 2,59 minutos (*Método 4*).

INTERMEDIARIO 45

44

Ácido 3-{[(3S)-4-(6,6-Dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)morfolin-3-il]metil}-1H-indol-5-carboxílico

Al *Intermediario 44* (2,18 g, 4,80 mmol) disuelto en 1,4-dioxano (20 mL) se agregó una solución de LiOH.H₂O (0,40 g, 9,60 mmol) en agua (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se agregó más LiOH.H₂O (0,10 g, 2,40 mmol) en agua (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo bruto se dividió entre agua (100 mL) y DCM (200 mL). La fase acuosa se acidificó hasta alcanzar pH 1 mediante la adición de acuoso HCl (10% v/v) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL) y las fracciones orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,37 g, cuantitativo) como un sólido amarillo. δ_H (DMSO-d₆) 12,35 (1H, br. s), 11,23 (1H, s), 8,58 (1H, s), 7,71 (1H, dd, *J* 8,6 y *J* 1,5 Hz), 7,38 (1H, d, *J* 8,6 Hz), 7,30 (1H, d, *J* 2,1 Hz), 7,27 (1H, s), 4,27 (1H, m), 3,98 (1H, m), 3,73 (1H, d, *J* 11,6 Hz), 3,62-3,43 (4H, m), 3,28 (1H, m), 2,96 (1H, dd, *J* 13,9 y *J* 3,9 Hz), 2,83 (1H, d, *J* 16,9 Hz), 2,76 (1H, d, *J* 16,9 Hz), 1,26 (6H, s). LCMS (ES+) 441,0 (M+H)⁺, TR 2,65 minutos (*Método 5*).

INTERMEDIARIO 46 (MÉTODO O)

6,6-Dimetil-2-[(3S)-3-{[5-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-indol-3-il]metil}morfolin-4-il]-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona

Al *Intermediario 14* (0,206 g, 0,34 mmol) disuelto en DCM (5 mL) se agregó piperidina (0,035 g, 0,04 mL, 0,409 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 0-5% de MeOH/DCM). La muestra se liofilizó (MeCN/agua) para proporcionar el compuesto del título (0,086 g, 50%) como un polvo blanco. δ_H (DMSO-d₆) 11,07 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,36 (1H, d, *J* 8,3 Hz), 7,29 (1H, s), 7,27 (1H, d, *J* 1,9 Hz), 7,10 (1H, dd, *J* 8,5 y *J* 1,3 Hz), 4,19 (1H, m), 3,98 (1H, d, *J* 6,0 Hz), 3,74 (1H, d, *J* 11,7 Hz), 3,57 (4H, br. s), 3,50 (4H, m), 3,36-3,22 (1H, m), 2,92 (1H, dd, *J* 13,9 y *J* 4,1 Hz), 2,71 (2H, t, *J* 17,1 Hz), 1,66-1,49 (6H, m), 1,26 (6H, s). LCMS (ES+) 508,0 (M+H)⁺, TR 2,88 minutos (*Método 5*).

INTERMEDIARIO 47

3-{[(3S)-4-(6,6-Dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)morfolin-3-il]metil}-N,N-dimetil-1H-indol-5-carboxamida

15

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 14* y dimetilamina de acuerdo con el *Método O* y se aisló como un polvo blanco (70%) después de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 0-10% de MeOH/DCM) y la liofilización (MeCN/agua). δ_{H} (CD_3OD) 8,08 (1H, d, J 0,9 Hz), 7,41 (1H, dd, J 8,3 y J 0,6 Hz), 7,24 (1H, s), 7,21 (1H, dd, J 8,5 y J 1,7 Hz), 4,35 (1H, m), 4,07 (1H, m), 3,89 (1H, d, J 11,7 Hz), 3,76-3,54 (4H, m), 3,42 (1H, dd, J 13,9 y J 10,2 Hz), 3,18-3,05 (7H, m), 2,82 (2H, s), 1,38 (6H, s). No se observaron protones intercambiables. LCMS (ES+) 468,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, TR 2,36 minutos (*Método 3*).

INTERMEDIARIO 48 (MÉTODO W)

N,N,1-Trimetil-3-{[(3*S*)-4-(5,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)morfolin-3-il]metil}-1*H*-indol-5-carboxamida

A una solución agitada del *Intermediario 47* (0,103 g, 0,22 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NaH (0,019 g, dispersión al 60% en aceite, 0,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 10 minutos. Se agregó yoduro de metilo (0,34 mL, 0,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h, luego se aplacó con la adición de agua (0,5 mL) y se concentró al vacío. Se agregaron DCM (20 mL) y agua (20 mL). La fracción orgánica se separó mediante un cartucho de separación de fases Isolute® y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 0-3% de MeOH/ DCM) proporcionó el compuesto del título (0,085 g, 78%) como un sólido blanco. δ_{H} (CD_3OD) 8,08 (1H, d, J 0,9 Hz), 7,41 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,27 (1H, dd, J 8,5 y 1,5 Hz), 7,18 (1H, s), 4,38-4,27 (1H, m), 4,13-4,00 (1H, m), 3,88 (1H, d, J 11,8 Hz), 3,80 (3H, s), 3,73-3,52 (4H, m), 3,46-3,34 (1H, m), 3,23-3,02 (7H, m), 2,99 (3H, s), 2,87 (2H, s), 1,40 (3H, s), 1,39 (3H, s). LCMS (ES+) 496,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, TR 2,45 minutos (*Método 3*).

INTERMEDIARIO 49

6,6-Dimetil-2-{(3*S*)-3-[3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il]morfolin-4-il}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-4(5*H*)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 15* y el *Intermediario 26* de acuerdo con el *Método N* y se aisló como un sólido amarillo (70%) después de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 60-80% de EtOAc/hexanos). Una porción (0,10 g) de este material se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 0-2% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (0,06 g)

46

como un sólido blanco. δ_H (CD₃OD) 4,22-4,08 (1H, m), 4,02-3,83 (2H, m), 3,71-3,50 (3H, m), 3,49-3,33 (1H, m), 2,76-2,66 (4H, m), 1,29 (3H, s), 1,28 (3H, s), 0,00 (9H, s). No se observó protón intercambiable. LCMS (ES+) 378,2 (M+H)⁺, TR 2,86 minutos (*Método 4*).

5

EJEMPLO 1

Metil 3-{[(3S)-4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)morfolin-3-il]metil}-1-metil-1H-indol-5-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 23* y el *Intermediario 15* de acuerdo con el *Método N* y se aisló como un sólido blanco (91%) después de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 0-4% de MeOH/DCM, seguido por SiO₂, 0-2% de MeOH/ EtOAc), luego HPLC preparativa (*Método 13*). δ_H (CD₃OD) 8,62-8,59 (1H, m), 7,86 (1H, dd, *J* 8,7 y 1,6 Hz), 7,41-7,35 (1H, m), 7,18 (1H, s), 4,41-4,31 (1H, m), 4,13-4,02 (1H, m), 3,95 (3H, s), 3,90 (1H, d, *J* 11,8 Hz), 3,79 (3H, s), 3,76-3,55 (4H, m), 3,44-3,36 (1H, m), 3,15 (1H, dd, *J* 13,9 y 5,4 Hz), 2,85 (1H, d, *J* 16,9 Hz), 2,80 (1H, d, *J* 16,9 Hz), 1,36 (3H, s), 1,35 (3H, s). No se observó protón intercambiable. LCMS (ES+) 469,3 (M+H)⁺, TR 2,88 minutos (*Método 4*).

20

EJEMPLO 2

Ácido 3-{[(3S)-4-(6,6-Dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)morfolin-3-il]metil}-1-metil-1H-indol-5-carboxílico

A una suspensión agitada del *Ejemplo 1* (1,15 g, 2,46 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y MeOH (5 mL) se agregó una solución de LiOH.H₂O (0,21 g, 4,91 mmol) en agua (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h, luego se concentró al vacío. Se agregaron agua (100 mL) y DCM (200 mL). La fracción acuosa se separó, se acidificó hasta alcanzar pH 1 mediante la adición de HCl acuoso 1M, luego se extrajo con EtOAc (4 x 200 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido se lavó con EtOAc para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 90%) como un sólido blanco. δ_H (CD₃OD) 8,64 (1H, d, *J* 1,1 Hz), 7,88 (1H, dd, *J* 8,7 y 1,5 Hz), 7,36 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,15 (1H, s), 4,52-4,39 (1H, m), 4,12-4,02 (1H, m), 3,91 (1H, d, *J* 11,7 Hz), 3,79 (3H, s), 3,76-3,65 (2H, m), 3,64-3,50 (2H, m), 3,44-3,34 (1H, m), 3,16 (1H, dd, *J* 13,9 y 5,3 Hz), 2,87 (1H, d, *J* 17,0 Hz), 2,81 (1H, d, *J* 17,0 Hz), 1,36 (3H, s), 1,35 (3H, s). No se observaron protones intercambiables. LCMS (ES+) 455,2 (M+H)⁺, TR 2,57 minutos (*Método 3*).

47

EJEMPLO 3

3-{[(3S)-4-(6,6-Dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-morfolin-3-il]metil}-N,1-dimetil-N-(2-metoxietil)-1H-indol-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 24* y *N*-(2-metoxietil)-metilamina de acuerdo con el *Método O* y se aisló como un sólido blanco (70%) después de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 0-6% de MeOH/DCM). δ_H (CD₃OD) 8,09 (1H, br. s), 7,40 (1H, d, *J* 8,4 Hz), 7,26 (1H, dd, *J* 8,4 y 1,4 Hz), 7,17 (1H, s), 4,42-4,32 (1H, m), 4,13-4,02 (1H, m), 3,89 (1H, d, *J* 11,7 Hz), 3,79 (3H, s), 3,74-3,25 (12H, m), 3,16 (3H, s), 3,14-3,04 (1H, m), 2,81 (2H, s), 1,37 (6H, s). No se observó protón intercambiable. LCMS (ES+) 526,3 (M+H)⁺, TR 2,58 minutos (*Método 3*).

EJEMPLO 4

N-(Cianometil)-3-{[(3S)-4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)morfolin-3-il]metil}-N,1-dimetil-1H-indol-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 24* y (metilamino)-acetonitrilo clorhidrato de acuerdo con el *Método O* (con la adición de 1,2 equivalentes de DIPEA) y se aisló como un sólido blanco (63%) después de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 0-6% de MeOH/DCM). δ_H (CD₃OD) 8,17 (1H, d, *J* 0,9 Hz), 7,44 (1H, d, *J* 8,6 Hz), 7,34 (1H, dd, *J* 8,6 y 1,5 Hz), 7,20 (1H, s), 4,59 (1H, d, *J* 17,3 Hz), 4,51 (1H, d, *J* 17,3 Hz), 4,41-4,30 (1H, m), 4,11-4,01 (1H, m), 3,88 (1H, d, *J* 11,7 Hz), 3,80 (3H, s), 3,75-3,50 (4H, m), 3,45-3,33 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,11 (1H, dd, *J* 13,9 y 4,9 Hz), 2,81 (2H, s), 1,37 (3H, s), 1,36 (3H, s). No se observó protón intercambiable. LCMS (ES+) 507,2 (M+H)⁺, TR 2,62 minutos (*Método 3*).

EJEMPLO 5

2-[(3S)-3-{[5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-1-metil-1H-indol-3-il]metil}morfolin-4-il]-6,6-dimetil-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 24* y azetidina clorhidrato de acuerdo con el *Método O* (con la adición de 1,2 equivalentes de DIPEA) y se aisló como un sólido blanco (65%) después de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 0-6% de MeOH/DCM). δ_H (CD₃OD) 8,19 (1H, d, *J* 1,0 Hz), 7,50 (1H, dd, *J* 8,6 y 1,6 Hz), 7,40 (1H, d, *J* 8,6 Hz), 7,18 (1H, s), 4,53-4,45 (2H, m), 4,36-4,28 (1H, m),

48

4,29-4,18 (2H, m), 4,11-4,01 (1H, m), 3,87 (1H, d, J 11,8 Hz), 3,79 (3H, s), 3,74-3,55 (4H, m), 3,39 (1H, dd, J 13,9 y 10,2 Hz), 3,10 (1H, dd, J 13,9 y 4,9 Hz), 2,84 (2H, s), 2,44-2,35 (2H, m), 1,38 (3H, s), 1,37 (3H, s). No se observó protón intercambiable. LCMS (ES+) 494,3 (M+H)⁺, TR 2,59 minutos (*Método 3*).

5

EJEMPLO 6

3-{[(3S)-4-(6,6-Dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)morfolin-3-il]metil}-N,N,1-trimetil-1H-indol-5-carboxamida

10 El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 24* y dimetilamina (40% v/v en agua) de acuerdo con el *Método O* (en MeCN) y se aisló como un sólido blanco (92%) después de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 0-6% de MeOH/DCM). δ_H (CD₃OD) 8,07 (1H, d, J 1,0 Hz), 7,41 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,27 (1H, dd, J 8,5 y 1,6 Hz), 7,18 (1H, s), 4,39-4,29 (1H, m), 4,13-4,01 (1H, m), 3,88 (1H, d, J 11,7 Hz),
15 3,79 (3H, s), 3,75-3,55 (4H, m), 3,39 (1H, dd, J 13,9 y 10,1 Hz), 3,14 (6H, br. s), 3,12-3,02 (1H, m), 2,80 (2H, s), 1,37 (6H, s). No se observó protón intercambiable. LCMS (ES+) 482,3 (M+H)⁺, TR 2,57 minutos (*Método 3*).

EJEMPLO 7

20

Metil 3-{[(3S)-4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)morfolin-3-il]metil}-1-benzofuran-5-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 28* (se disolvió en MeOH) de acuerdo con el *Método J* y se aisló como un sólido blanco (44%) después de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 60-100% de EtOAc/hexanos). δ_H
25 (CD₃OD) 8,59 (1H, d, J 1,4 Hz), 7,93 (1H, dd, J 8,7 y 1,7 Hz), 7,69 (1H, s), 7,44 (1H, dd, J 8,7 y 0,4 Hz), 4,55-4,39 (1H, m), 4,05-3,94 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,82 (1H, d, J 11,9 Hz), 3,70-3,40 (4H, m), 3,35-3,24 (1H, m), 3,08 (1H, dd, J 14,1 y 5,8 Hz), 2,77 (1H, d, J 17,0 Hz), 2,70 (1H, d, J 17,0 Hz), 1,28 (3H, s), 1,25 (3H, s). No se observó protón
30 intercambiable. LCMS (ES+) 456,1 (M+H)⁺, TR 2,68 minutos (*Método 9*).

EJEMPLO 8

3-{[(3S)-4-(6,6-Dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)morfolin-3-il]metil}-N,N-dimetil-1-benzofuran-5-carboxamida

35

4

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 30* y dimetilamina (40% v/v en agua, 3 mL) de acuerdo con el *Método O* y se aisló como un sólido blanco (33% del *Intermediario 29*) después de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 0-4% de MeOH/ DCM). δ_H (CD₃OD) 8,16 (1H, d, *J* 1,3 Hz), 7,76 (1H, s), 7,54 (1H, dd, *J* 8,5 y 0,4 Hz), 7,39 (1H, dd, *J* 8,5 y 1,7 Hz), 4,55-4,45 (1H, m), 4,14-4,01 (1H, m), 3,90 (1H, d, *J* 11,9 Hz), 3,79-3,59 (3H, m), 3,59-3,49 (1H, m), 3,45-3,34 (1H, m), 3,24-3,00 (7H, m), 2,81 (1H, d, *J* 16,9 Hz), 2,75 (1H, d, *J* 16,9 Hz), 1,37 (3H, s), 1,35 (3H, s). No se observó protón intercambiable. LCMS (ES+) 469,1 (M+H)⁺, TR 1,95 minutos (*Método 9*), TR 1,50 minutos (*Método 10*).

EJEMPLO 9

2-[(3*S*)-3-{[5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-1-benzofuran-3-il]metil}morfolin-4-il]-6,6-dimetil-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-4(5*H*)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 30* y azetidina clorhidrato (40% v/v en agua, 3 mL) de acuerdo con el *Método O* (con la adición de 1,2 equivalentes de DIPEA) y se aisló como un sólido blanco (28% del *Intermediario 29*) después de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 0-4% de MeOH/DCM, seguido por SiO₂, 0-5% de MeOH/EtOAc). δ_H (CD₃OD) 8,27 (1H, d, *J* 1,3 Hz), 7,77 (1H, s), 7,61 (1H, dd, *J* 8,6 y 1,7 Hz), 7,53 (1H, d, *J* 8,6 Hz), 4,53-4,45 (3H, m), 4,36-4,28 (2H, m), 4,15-4,02 (1H, m), 3,89 (1H, d, *J* 11,9 Hz), 3,77-3,54 (4H, m), 3,37 (1H, m), 3,12 (1H, dd, *J* 14,0 y 5,4 Hz), 2,85 (1H, d, *J* 16,8 Hz), 2,79 (1H, d, *J* 16,8 Hz), 2,44-2,35 (2H, m), 1,37 (3H, s), 1,35 (3H, s). No se observó protón intercambiable. LCMS (ES+) 481,1 (M+H)⁺, TR 1,89 minutos (*Método 9*).

EJEMPLO 10

3-{[(3*S*)-4-(6,6-Dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)morfolin-3-il]metil}-1-metil-1*H*-indol-5-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 15* y el *Intermediario 33* de acuerdo con el *Método N* y se aisló como un sólido blanco (38%) después de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 0-10% de MeOH/EtOAc), seguido por HPLC preparativa (*Método 13*). δ_H (DMSO-*d*₆) 8,45 (1H s), 7,64-7,56 (1H, m), 7,50 (1H, dd, *J* 8,6 y 1,3 Hz), 7,43 (1H, s), 7,35-7,32 (1H, m), 4,29-4,21 (1H, m), 4,02-3,97 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,74 (1H, d, *J* 11,9 Hz), 3,60-3,45 (4H, m), 3,32-3,24 (1H, m), 2,93 (1H,

dd, J 14,1 y 11,8 Hz), 2,77 (2H, s), 1,26 (6H, s). LCMS (ES+) 436,2 (M+H)⁺, TR 2,37 minutos (*Método 12*).

EJEMPLO 11

3-{[(3*S*)-4-(6,6-Dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)morfolin-3-il]metil}-1-metil-1*H*-indol

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 15* y el *Intermediario 37* de acuerdo con el *Método N* y se aisló como un sólido blanco (39%) después de la purificación mediante HPLC preparativa (*Método 13*). δ_H (DMSO- d_6) 7,77 (1H, d, J 8,8 Hz), 7,39 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,32 (1H, s), 7,20 (1H, s), 7,23-7,10 (1H, m), 7,06 (1H, s), 4,06-3,99 (1H, m), 4,10-3,85 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,70-3,60 (1H, m), 3,56-3,54 (2H, m), 3,49-3,47 (1H, m), 3,33-3,31 (2H, m), 2,85 (1H, dd, J 13,8 y 4,0 Hz), 2,73 (2H, d, J 3,2 Hz), 1,26 (6H, s). LCMS (ES+) 411,2 (M+H)⁺, TR 2,49 minutos (*Método 12*).

EJEMPLO 12 (MÉTODO AI)

2-[(3*S*)-3-(1-Benzofuran-3-ilmetil)morfolin-4-il]-6,6-dimetil-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-4(5*H*)-ona

A una solución agitada del *Intermediario 38* (0,25 g, 0,53 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se agregó una solución de monohidrato de hidróxido de litio (0,047 g, 1,11 mmol) en agua (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Se agregó EtOAc (20 mL). La fracción orgánica se separó, se lavó con agua (3 x 5 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc), seguida por HPLC preparativa (*Método 13*), proporcionó el compuesto del título (0,050 g, 24%) como un sólido blanco. δ_H (CDCl₃) 7,92-7,90 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,51-7,50 (1H, m), 7,36-7,30 (2H, m), 5,17 (1H, s), 4,30-4,28 (1H, m), 4,09-4,07 (1H, m), 3,90-3,87 (1H, m), 3,74-3,57 (4H, m), 3,42-3,36 (1H, m), 3,03-2,98 (1H, m), 2,87-2,86 (2H, m), 1,41 (6H, m). LCMS (ES+) 398,2 (M+H)⁺, TR 2,50 minutos (*Método 12*).

EJEMPLO 13

3-{[(3*S*)-4-(6,6-Dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)morfolin-3-il]metil}-1-benzofuran-5-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermediario 15* y el *Intermediario 42* de acuerdo con el *Método N* y se aisló como un sólido blanco (15%) después de la

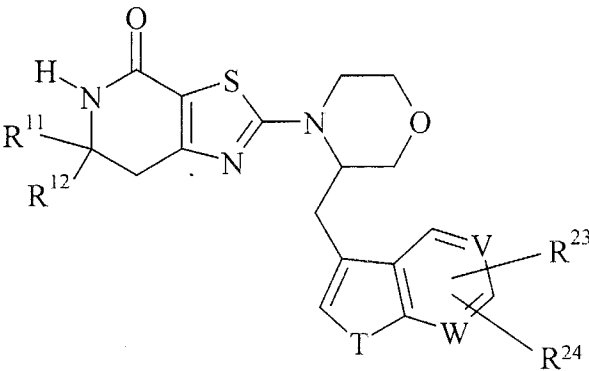
5

purificación mediante HPLC preparativa (*Método 13*). δ_{H} (CDCl_3) 8,65 (1H, s), 7,66-7,55 (3H, m), 5,27 (1H, s), 4,52-4,40 (1H, d, J 10,6 Hz), 4,11-4,08 (1H, d, J 11,3 Hz), 3,90-3,50 (4H, m), 3,43-3,30 (2H, m), 3,02 (2H, s), 3,00-2,90 (1H, d, J 13,7 Hz), 1,44 (6H, s). LCMS (ES+) 423,3 (M+H)⁺, TR 2,32 minutos (*Método 12*).

25

Reivindicaciones:

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



(I)

en donde

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

R¹² representa hidrógeno; o alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₇, cicloalquilC₃₋₇alquilo(C₁₋₆), arilo, arilalquilo(C₁₋₆), heterocicloalquiloC₃₋₇, heterocicloalquilC₃₋₇alquilo(C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo(C₁₋₆), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes; o

R¹¹ y R¹², tomados junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, representan cicloalquiloC₃₋₇ o heterocicloalquiloC₃₋₇, pudiendo estar cualquiera de dichos grupos opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes;

T representa oxígeno o N-R²⁵;

V representa carbono o nitrógeno;

W representa carbono o nitrógeno;

R²³ representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquiloC₁₋₆, hidroxialquilo(C₁₋₆), trifluorometilo, arilalquilo(C₁₋₆), oxazolinilo, triazolilo, hidroxi, alcoxiC₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalcoxiC₃₋₇, cicloalquilC₃₋₇alcoxi(C₁₋₆), morfolinilalcoxi(C₁₋₆), ariloxi, arilalcoxi(C₁₋₆), alquilC₁₋₆tio, alquilC₁₋₆sulfinilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, alquilC₁₋₆sulfonilo, amino, azetidino, morfolinilo, alquilC₂₋₆carbonilamino, alquilC₂₋₆carbonilaminometilo, alcoxiC₂₋₆carbonilamino, [alcoxi(C₂₋₆)carbonil][alquil(C₁₋₆)]amino,

53

alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₂₋₆carbonilo, alquilC₂₋₆carbonilo oxima, alquilC₂₋₆carbonilo O-(metil)oxima, trifluorometilcarbonilo, carboxi, alcoxiC₂₋₆carbonilo, aminocarbonilo, alquilC₁₋₆aminocarbonilo, [hidroxialquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, [dialquil(C₁₋₆)]aminoalquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, dialquil(C₁₋₆)-aminocarbonilo, [alquil(C₁₋₆)]aminoalquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, [alquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, [dialquil(C₁₋₆)]aminoalquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, [alcoxi(C₁₋₆)]alquil(C₁₋₆)]alquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, [dialquil(C₁₋₆)]aminoalquil(C₁₋₆)]alquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, cicloalquilC₃₋₇alquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, arilalquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilalquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, azetidilcarbonilo, hidroxiazetidilcarbonilo, aminoazetidilcarbonilo, alcoxiC₂₋₆carbonilaminoazetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, alquil(C₁₋₆)]pirrolidinilcarbonilo, alcoxiC₁₋₆alquil(C₁₋₆)]pirrolidinilcarbonilo, dialquil(C₁₋₆)]aminopirrolidinilcarbonilo, tiazolidinilcarbonilo, oxotiazolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, alquil(C₁₋₆)]piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, alquilC₁₋₆sulfonilo, alquilC₁₋₆sulfonilmetil o dialquil(C₁₋₆)]aminosulfonilo; y

R²⁴ representa hidrógeno, halógeno, alcoxiC₁₋₆ o dialquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo; o R²³ y R²⁴, cuando se encuentran en átomos de carbono adyacentes, juntos representan metilendioxi o difluorometilendioxi; y

R²⁵ representa alquiloC₁₋₆.

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 en donde R¹¹ representa alquiloC₁₋₆.

3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde R¹² representa alquiloC₁₋₆.

4. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde T representa N-R²⁵.

5. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde V es carbono.

6. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde W es carbono.

54

7. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^{23} representa hidrógeno, ciano, carboxi, alcoxiC₂₋₆carbonilo, dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, [alquil(C₁₋₆)] [cianoalquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, [alcoxi(C₁₋₆)alquil(C₁₋₆)] [alquil(C₁₋₆)]-aminocarbonilo o azetidilcarbonilo.

5

8. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^{24} representa hidrógeno.

10

9. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 en donde R^{25} representa metilo.

10. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 como se describe específicamente en la presente en cualquiera de los Ejemplos.

15

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

20

12. Un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

25

13. Un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno para el cual está indicada la administración de un inhibidor selectivo de PI3K.

30

14. El uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno para el cual está indicada la administración de un inhibidor selectivo de PI3K.

35

15. Un método para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno para el cual está indicada la administración de un inhibidor selectivo de PI3K que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

RESUMEN

DERIVADOS DE TIAZOL FUSIONADOS COMO INHIBIDORES DE QUINASA

5

Una serie de derivados de 6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona, que se sustituyen en la posición 2 por un resto morfolin-4-ilo sustituido, que son inhibidores selectivos de enzimas PI3 quinasa, y son, por lo tanto beneficiosos en medicina, por ejemplo en el tratamiento de afecciones inflamatorias, autoinmunes, cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, oncológicas, nociceptivas u oftalmológicas.

10

Brigard & Castro

BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros) **UCB PHARMA, S.A.**

domiciliado(s) en 60, Allée de la Recherche, B-1070 Bruselas, Bélgica

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre, domicilio y/o dirección; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos, y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en Bruselas

hoy de de

Allen NORRIS
Proxy and legal representative

POWER OF ATTORNEY

I (We) **UCB PHARMA, S.A.**

domiciled in 60, Allée de la Recherche, B-1070 Brussels, Belgium

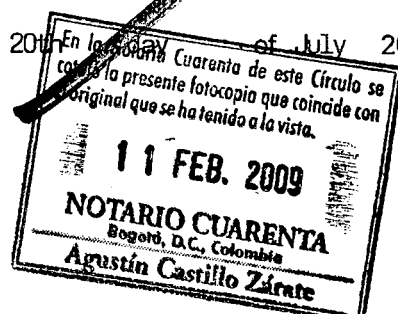
Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainment of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name, domicile and/or address related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time, I (We) hereby appoint **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in Brussels

this 20th of July 2007



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de personalmente compareció ante mí Allen NORRIS

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él (ella) es el Apoderado y Representante Legal

de UCB PHARMA, S.A.

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del objeto social de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 20th day of July of 2007 personally appeared before me Allen NORRIS

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the Proxy and Legal Representative

of UCB PHARMA, S.A.

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Brussels under date of 20 July 2007

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

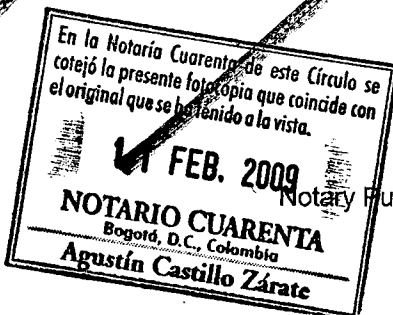


Damien HISSETTE
Notary Public (Seal)
Rue de l'Association 30 Verenigingstraat
Bruxelles 1000 Brussel

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this day of personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.



Notary Public (Seal)

85

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

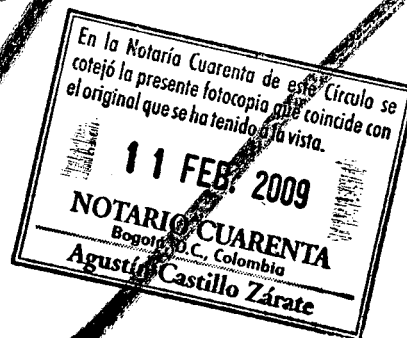
1. Pays: Belgique
2. Le présent acte public a été signé par: Hisette, Damien
3. Agissant en qualité de: Notaire
4. Est revêtu du sceau / timbre de: Notaire
Brussels

Attesté

5. A Bruxelles
6. Le: 20/07/2007
7. Par le Service public fédéral Affaires étrangères, Commerce extérieur et Coopération
au Développement
8. Sous le n°: **9805070720744644**
9. Sceau/timbre:
10. Signature:



Jean-Paul Lignier



65

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por **UCB PHARMA, S.A.**, con domicilio en Allée de la Recherche 60 B – 1070 Bruselas, Bélgica.

Hay un sello que dice:

ALLEN NORRIS
Apoderado y representante legal

Hay un sello que dice:

Damien Hisette
Notario Asociado – Geassocieerde notaris
Rue de l'Association 30 Verenigingstraat
Bruxelles 1000 Bruselas

Hay un sello que dice:

Damien Hisette
Notario Asociado de Bruselas
Geassocieerde notaris et Brussel

APOSTILLA

(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

1. País: Bélgica

Este documento público

2. ha sido firmado por: Hisette, Damien

3. actuando en capacidad de: Notario

4. lleva el sello/timbre de: Notario Bruselas

Certificado

5. en Bruselas

7. por el Servicio Público federal de Asuntos extranjeros, Comercio exterior y Cooperación para el Desarrollo

8. No. 9805070720744644

9. Sello/timbre:
hay un sello que dice:

10. Firma

SERVICIO PÚBLICO FEDERAL
DE ASUNTOS EXTRANJEROS
COMERCIO EXTERIOR Y COO-
PERACION PARA EL DESARROLLO

El: 29/07/2007

(FIRMA)
Jean-Paul Lignier

En la Notaría Cuarenta de este Circulo se
cotejó la presente fotocopia que coincide con
el original que se ha tenido a la vista.

11 FEB. 2009

NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate



No. 09-149835- -00000-0000

Fecha: 2009-12-31 15:48:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que p
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá,
2020

61

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
UCB PHARMA S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	9 149835
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/02194
	Fecha inicio fase nacional	26/01/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2605

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 FEB. 2010
adpall

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia