



Radicado: NC2018/0004091 Folios :62
Dependencia: 2020 Fecha: 2013-02-13 16:01:19
Tipo aplicación: División de Patentes
Número referenciado: 09149835

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

DIVISIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE **UCB PHARMA S.A.**

DOMICILIO _____

74. APODERADO _____

22. BOGOTÁ, D. C., _____

NC2018/0004091



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

142

142

dicación

No. 09-149835-00009-0000

Fecha: 2013-02-13 16:01:19 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios 63

AS. 123.994

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. **Identificación del Trámite**

☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión

☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

Superintendencia de Industria y Comercio

Radicado: NC2018/0004091 Follos :62
Dependencia: 2020 Fecha: 2013-02-13 16:01:19
Tipo aplicación: División de Patentes
Número referenciado: 09149835

2. **Datos del solicitante**

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

UCB PHARMA, S.A.
Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre representante legal _____

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☒

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Bélgica	60 Allée de la Recherche, B-1070	Bruselas
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☒ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. **Datos del apoderado:**

CADENA SARMIENTO JUAN PABLO 80.410.337 57492
Apellidos y Nombre Documento de identificación Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Ciudad
Calle 70 A #4-41	Bogotá, D.C.
Dirección electrónica	No. Fax
	742-2200
	Número telefónico
	744-2200

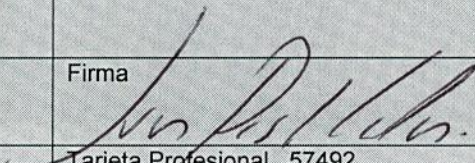
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

2
143

4. Datos del trámite		
CONVERSIÓN	DIVISIÓN	FUSIÓN
Expediente:	Expediente: 09 149.835	Expediente:
De:	De:	De:
A:	A:	A:

5. Anexos
Comprobante de pago No. 13-3549 Fecha: 12.02.2013

6. Anexos
☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.
☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación.
☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división.
☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud.
☒ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

7. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO	
C.C 80.410.337	Tarjeta Profesional 57492

3
144
123994

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 003549

Bogotá D.C., Enero 14 de 2013 - 17:10:58

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446244901	14/01/2013	34.942.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	7 TTLOS-TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUSTRIALES	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Superintendencia de Industria y Comercio



Radicado: NC2018/0004091 **Folios :** 62
Dependencia: 2020 **Fecha:** 2013-02-13 16:01:19
Tipo aplicación: Division de Patentes
Número referenciado: 09149835

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-149835-00009-0000

Fecha: 2013-02-13 16:01:19 **Dep.** 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII **Eve:** 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION **Folios:** 63

4
145

1004.48 63

Brigard & Castro
BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

El(Los) Suscrito(s).....
.....
En calidad de.....
.....
de.....
.....
Sociedad constituida de acuerdo con las leyes.....
.....
con domicilio en.....
.....
Oficinas principales en.....

The Undersigned..... Allen NORRIS
.....
Acting as..... Legal and proxy representative.....
.....
of..... UCB PHARMA, S.A.
.....
Company incorporated as per the laws of..... Belgium
.....
domiciled in..... Allée de la Recherche 60
..... B - 1070 Brussels, Belgium
.....
With principal offices in.....

Nombre(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 enseññas, 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 y/o 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 nombre (amos) a JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 71-21 Piso 4, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en.....
.....
Hoy..... de..... de..... 200.....
.....
Firma.....
.....
Nombre.....
.....
Cargo.....

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 obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and 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. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in.....
.....
This..... day of..... of..... 200.....
.....
Signature.....
.....
Name..... Allen NORRIS
.....
Title..... Legal and proxy representative.....

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(5H)-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, 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.

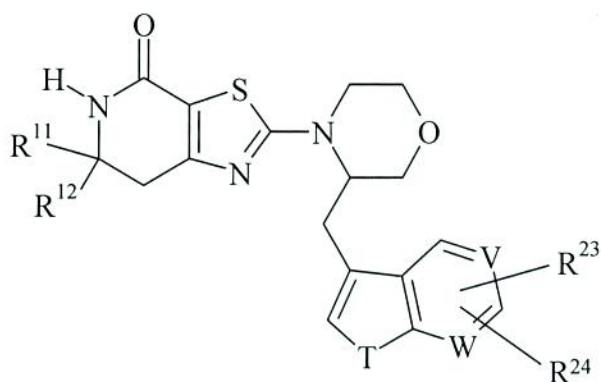
El documento WO 2006/114606 describe derivados de tiazol bicíclicos fusionados como inhibidores selectivos de enzimas PI3 quinasa que son, por lo tanto, beneficiosos en medicina, por ejemplo en el tratamiento de afecciones inflamatorias, autoinmunes, cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, 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, cicloalquilC₃₋₇alquilo(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, hidroxilo, 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, azetidinilo, 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, cicloalquilC₃₋₇ alquil(C₁₋₆) aminocarbonilo, arilalquil(C₁₋₆) aminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilalquil(C₁₋₆) aminocarbonilo, azetidilcarbonilo, hidroxiazetidilcarbonilo, aminoazetidilcarbonilo, alcoxiC₂₋₆ carbonilaminoazetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, alquil(C₁₋₆) pirrolidinilcarbonilo, alcoxiC₁₋₆ alquil(C₁₋₆) pirrolidinilcarbonilo, dialquil(C₁₋₆) aminopirrolidinilcarbonilo, tiazolidinilcarbonilo, oxotiazolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, alquil(C₁₋₆) piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, alquilC₁₋₆ sulfonilo, alquilC₁₋₆ sulfonilmetil 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.

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 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 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 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 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.

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.

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

Grupos heterocicloalquilo adecuados, que pueden comprender análogos benzo-fusionados del mismo, incluyen azetidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrobenzofuranilo, pirrolidinilo, indolinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidropiranilo, cromanilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, piperazinilo, 1,2,3,4-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, 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.

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 $N-R^{25}$. 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 R^{23} representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo(C_{1-6}), trifluorometilo, arilalquilo(C_{1-6}), hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , difluorometoxi, trifluorometoxi, ariloxi, arilalcoxi(C_{1-6}), alquil C_{1-6} tio, alquil C_{1-6} sulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, alquil C_{1-6} sulfonilo, amino, alquil C_{2-6} carbonilamino, alquil C_{1-6} sulfonilamino, alquil C_{2-6} carbonilo, carboxi, alcoxi C_{2-6} carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-6} aminocarbonilo, [hidroxialquil(C_{1-6})]aminocarbonilo, dialquil(C_{1-6})aminocarbonilo, [alquil(C_{1-6})]aminocarbonilo, arilalquil(C_{1-6})aminocarbonilo, azetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, alquil(C_{1-6})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 R^{23} representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo(C_{1-6}), trifluorometilo, arilalquilo(C_{1-6}), hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , trifluorometoxi, ariloxi, arilalcoxi(C_{1-6}), alquil C_{1-6} tio, alquil C_{1-6} sulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, alquil C_{1-6} sulfonilo, amino, alquil C_{2-6} carbonilamino, alquil C_{1-6} sulfonilamino, alquil C_{2-6} carbonilo o aminocarbonilo.

Valores particulares de R^{23} incluyen hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, oxazolinilo, triazolilo, alcoxi C_{1-6} , difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalcoxi C_{3-7} ,

cicloalquilC₃₋₇alcoxi(C₁₋₆), morfolinilalcoxi(C₁₋₆), azetidinilo, 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, azetidinilcarbonilo, hidroxiazetidinilcarbonilo, aminoazetidinilcarbonilo, alcoxiC₂₋₆carbonilaminoazetidinilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, alquil(C₁₋₆)pirrolidinilcarbonilo, alcoxilC₁₋₆alquil(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, [hidroxialquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, [alquil(C₁₋₆)] [hidroxialquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, arilalquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, azetidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, alquil(C₁₋₆)piperazinilcarbonilo y morfolinilcarbonilo.

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

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, metilsulfoniloxil, amino, acetilamino, metilsulfonilamino, acetilo, carboxil, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, (hidroxietil)aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, N-(hidroxietil)-N-metilaminocarbonilo, bencilaminocarbonilo, azetidinilcarbonilo, 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, metilsulfoniloxil,

amino, acetilamino, metilsulfonilamino, acetilo y aminocarbonilo; especialmente hidrógeno, metilo, hidroxilo, benciloxi o metilsulfoniloxi.

Valores definitivos de R^{23} incluyen hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, nitro, oxazolinilo, triazolilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclobutiloxi, ciclopropil-metoxi, morfoliniletoxi, azetidínilo, morfolínilo, acetilamino, acetilaminometilo, metoxycarbonilamino, *N*-metoxycarbonil-*N*-metilamino, metilsulfonilamino, acetilo, acetilo oxima, acetilo *O*-(metil)oxima, trifluorometilcarbonilo, carboxi, metoxycarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, (hidroxietil)aminocarbonilo, (dimetilaminoetil)aminocarbonilo, (1-hidroxiprop-2-il)aminocarbonilo, dimetil-aminocarbonilo, *N*-(cianometil)-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-(cianoetil)-*N*-metil-aminocarbonilo, *N*-(hidroxietil)-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-(metoxietil)-*N*-metil-aminocarbonilo, *N*-(dimetilaminoetil)-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-isopropil-*N*-metil-aminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, ciclopropilmetilaminocarbonilo, bencilamino-carbonilo, pirazolilaminocarbonilo, piridinilmetilaminocarbonilo, azetidínilcarbonilo, hidroxiazetidínilcarbonilo, aminoazetidínilcarbonilo, *tert*-butoxicarbonilamino-azetidínilcarbonilo, pirrolidínilcarbonilo, metilpirrolidínilcarbonilo, metoximatil-pirrolidínilcarbonilo, dimetilaminopirrolidínilcarbonilo, tiazolidínilcarbonilo, oxotiazolidínilcarbonilo, piperidínilcarbonilo, metilpiperazínilcarbonilo, morfolínilcarbonilo, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo y dimetilaminosulfonilo.

Valores seleccionados de R^{23} incluyen hidrógeno, fluoro, nitro, difluorometoxi, trifluorometoxi, carboxi, metoxycarbonilo, metilaminocarbonilo, (hidroxietil)-aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, *N*-(hidroxietil)-*N*-metilaminocarbonilo, bencilaminocarbonilo, azetidínilcarbonilo, piperidínilcarbonilo, metilpiperazínilcarbonilo y morfolínilcarbonilo.

Típicamente, R^{23} puede representar hidrógeno, ciano, carboxi, alcoxiC₂₋₆carbonilo, dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, [alquil(C₁₋₆)] [cianoalquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo, [alcoxi alquil(C₁₋₆)(C₁₋₆)] [alquil(C₁₋₆)]aminocarbonilo o azetidínilcarbonilo.

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

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 alcoxiC₂₋₆carbonilo, especialmente metoxycarbonilo. Un valor adicional de R^{23} es dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, especialmente dimetilaminocarbonilo. Un valor adicional de R^{23} es [alquil(C₁₋

6)] [cianoalquil(C_{1-6})] amino-carbonilo, especialmente *N*-(cianometil)-*N*-metilaminocarbonilo. Otro valor adicional de 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 dimetilaminocarbonilo. 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 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 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.

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.

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.

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 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

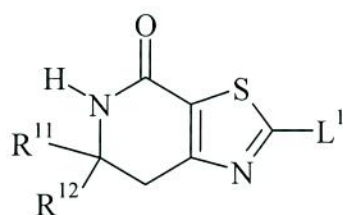
presente invención pueden formularse en una loción adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Portadores particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de cetil ésteres, alcohol cetearílico, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

Para administración oftálmica, los compuestos de acuerdo con la presente invención 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.

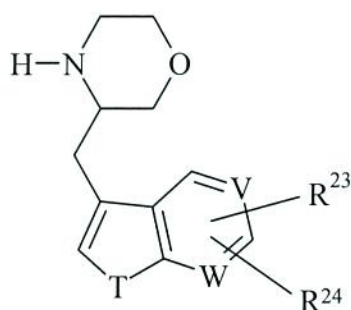
Para administración rectal, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden formularse de forma conveniente como supositorios. Estos pueden prepararse mezclando el material activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido temperatura rectal y,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

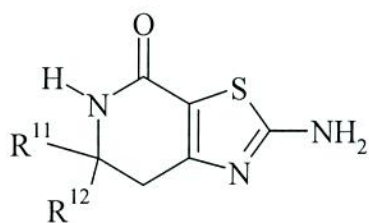
El grupo saliente L^1 es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo bromo.

La reacción convenientemente se lleva a cabo a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol inferior tal como isopropanol o un éter cíclico tal como tetrahydrofurano, 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.

En otra alternativa, la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un éter cíclico tal como tetrahydrofurano, 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):

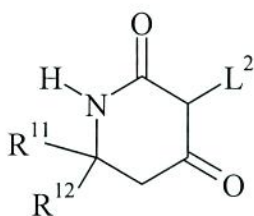


(IV)

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 *terc*-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)

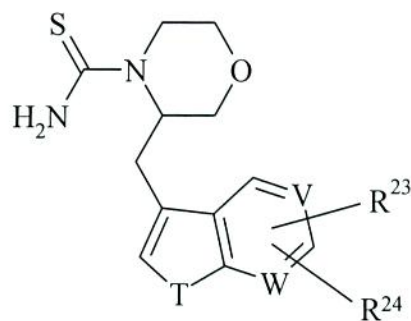
en donde R^{11} y R^{12} son tal como se definieron anteriormente y L^2 representa un grupo saliente adecuado.

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 alanol inferior, por ejemplo un alcohol de alquilo C_{1-6} tal como etanol.

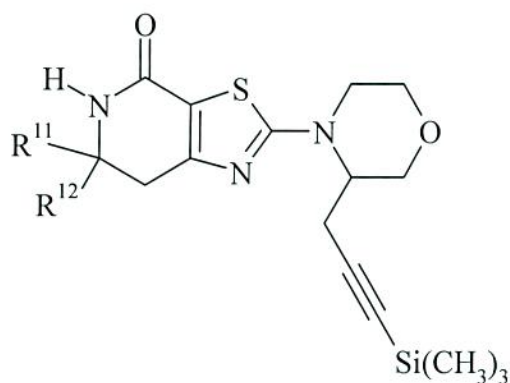
En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) tal como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula (VI):



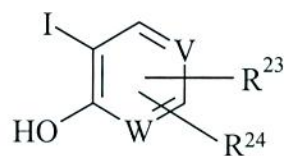
(VI)

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)

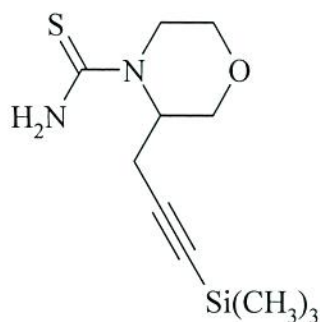
en donde R^{11} , R^{12} , V , W , R^{23} y R^{24} son tal como se definieron anteriormente; en presencia de un catalizador de metal de transición; seguido por eliminación del resto trimetilsililo de la posición 2 del producto de la cicloadición resultante.

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).

Cuando no se encuentren 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 alcoxi C_{2-6} carbonilo, 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-hidroxietilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, N-

(cianometil)-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-(2-metoxietil)-*N*-metilaminocarbonilo, bencilamino-carbonilo, azetidin-1-ilcarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-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-hidroxietilamina, dimetilamina, *N*-(cianometil)-*N*-metilamina, *N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilamina, *N*-(2-metoxietil)-*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

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 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} .

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.

EJEMPLOS

Abreviaturas

DCM: diclorometano	DMF: <i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO: dimetilsulfóxido	Et: etilo
Et ₂ O: éter dietílico	THF: tetrahidrofurano
t.a.: temperatura ambiente	sat.: saturado
MeCN: acetonitrilo	EtOAc: acetato de etilo
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
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	
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	
DMPU: 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-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 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
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 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
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 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
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% amoníaco, 5% fase móvil A.

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

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

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

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

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.

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.

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

INTERMEDIARIO 1

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 trituró 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).

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- d_6) 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).

INTERMEDIARIO 3

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 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 ($MgSO_4$), 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 trituró 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- d_6) 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 CO_2 /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 (Na_2SO_4), 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} (CDCl_3) 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, 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} (CD_3OD) 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 (3S)-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)

tert-Butil (3S)-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*-butilitio (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 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)

tert-Butil (3S)-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-[(3S)-morfolin-3-ilmetil]-1H-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 11

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

32
173

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 (SiO_2 , 10-25% de EtOAc/hexanos). LCMS (ES+) 392,0 ((M-^tBu)+H)⁺, TR 3,58 minutos (*Método 3*).

INTERMEDIARIO 12

Metil 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 13

Metil 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 (SiO_2 , 0-4% de MeOH/DCM). LCMS (ES+) 334,0 (M+H)⁺, TR 2,25 minutos (*Método 4*).

INTERMEDIARIO 14

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]-1H-indol-5-carboxilato

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 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 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*).

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 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 compuesto del título (10,3 g, 66%) como un sólido blanco. δ_H (DMSO-d₆) 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

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 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 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).

INTERMEDIARIO 17

Ácido (3R)-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- d_6) 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)⁺.

INTERMEDIARIO 18

[(3S)-(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 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).

35
176

INTERMEDIARIO 19

(3S)-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-d₆) 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

Metil 3-[[[(3S)-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

36
177

(10 mL). La fracción orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 10-25% de EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (1,95 g, 95%) como un aceite amarillo claro. LCMS (ES+) 405,1 ($(\text{M}-t\text{Bu})+\text{H}$)⁺, TR 3,80 minutos (*Método 3*).

INTERMEDIARIO 22

Metil 1-metil-3-[(3S)-morfolin-3-ilmetil]-1H-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 NaHCO_3 acuoso sat. y luego se extrajo con DCM (5 x 30 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), 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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, TR 2,00 minutos (*Método 3*).

INTERMEDIARIO 23

Metil 3-[(3S)-4-(aminocarbonotioil)morfolin-3-il]metil}-1-metil-1H-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 (SiO_2 , 0-6% de MeOH/DCM). LCMS (ES+) 348,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, TR 2,63 minutos (*Método 3*).

INTERMEDIARIO 24

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-metil-1H-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 (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 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 (3S)-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 (SiO_2 , 5-100% de EtOAc/hexanos). LCMS (ES+) 414,0 (M+H)⁺, TR 3,92 minutos (*Método 5*).

INTERMEDIARIOS 26 y 27

(3S)-3-[3-(Trimetilsilil)prop-2-in-1-il]morfolina-4-carbotioamida y (3S)-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 (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 0-2% de MeOH/DCM, seguido por SiO_2 , 60-80% de EtOAc/hexanos) proporcionó el primer compuesto del título (2,35 g, 34%) como una goma 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.

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

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*).

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

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*).

INTERMEDIARIO 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

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-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, Mel (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 (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*).

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 *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

(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*).

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%)

18) 46

después de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 15-60% de EtOAc/hexanos). LCMS (ES+) 333,0 ((M-^tBu)+H)⁺, 2,50 minutos (*Método 12*).

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-^tBu)+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), 4,30-4,20 (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

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*).

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*).

INTERMEDIARIO 41

3-[(3S)-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 A 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*).

INTERMEDIARIO 42

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

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-[(3S)-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-[[[(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]-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

43
184

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

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),

84
185

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

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 (SiO₂, 0-10% de MeOH/DCM) y la liofilización (MeCN/agua). δ_H (CD₃OD) 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 (M+H)⁺, TR 2,36 minutos (Método 3).

INTERMEDIARIO 48 (MÉTODO W)

N,N,1-Trimetil-3-[[[(3S)-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]-1H-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 (SiO₂, 0-3% de MeOH/ DCM) proporcionó el compuesto del título (0,085 g, 78%) como un sólido blanco. δ_H (CD₃OD) 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 (M+H)⁺, TR 2,45 minutos (Método 3).

INTERMEDIARIO 49

6,6-Dimetil-2-[(3S)-3-[3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il]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 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 (SiO₂, 60-80% de EtOAc/hexanos). Una porción (0,10 g) de este material se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (SiO₂, 0-2% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (0,06 g) 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*).

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*).

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*).

EJEMPLO 3

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,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-tetrahidro[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-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

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), 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*).

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-1*H*-indol-5-carboxamida

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), 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

44
189

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 (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 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

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-[(3S)-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(5H)-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

49
190

(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-[[[(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-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-d₆) 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-[[[(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-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-d₆) 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-[(3S)-3-(1-Benzofuran-3-ilmetil)morfolin-4-il]-6,6-dimetil-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-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-[(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-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 purificación mediante HPLC preparativa (*Método 13*). δ_H (CDCl₃) 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*).

51
192

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:

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,N,1-trimetil-1H-indol-5-carboxamida.

2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto 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,N,1-trimetil-1H-indol-5-carboxamida en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

RESUMEN

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.

CESION

Firma _____
del Cesionario

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this _____ day of _____ of _____
personally appeared before me

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

of

Which is legally constituted for a term not yet
expired, that deponent is authorized by said
Company to confer this Assignment document: 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 _____
under date of _____

and that he (she) who grants the present
Assignment document is its Representative.

Notary Public (Seal)

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

On this 8 day of April 2010.
personally appeared before me,

Rikki Peter ALEXANDER
Pavandeep Singh AUJLA
Richard Jeremy FRANKLIN

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)

Attested by Phillip Jones
Solicitor and Notary
Windsor House, Victoria Street,
Windsor, Berks, SL4 1EN, England.
Tel: 01753 851591

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACIÓN)

Hoy _____ de _____ de _____
personalmente compareció ante mí

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

de

Sociedad legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado; que el declarante
está autorizado por dicha compañía para conferir
este documento de Cesión; que el sello estampado
por él al pie de tal cesión, 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 documento de cesión
es su representante



Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy _____ de _____ de _____
comparecieron ante mí,

Rikki Peter ALEXANDER
Pavandeep Singh AUJLA
Richard Jeremy FRANKLIN

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)

54
195

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

- 1 Country United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord
This public document / Le présent acte public
- 2 Has been signed by Phillip Jones
a été signé par
- 3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de
- 5 at London/à Londres
- 6 Certified/Atteste
the/le 09 April 2010
- 7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth
- 8 Number/sous No I466983
- 9 Stamp:
timbre
- 10 Signature: J. Crook

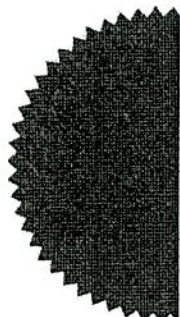
JMC



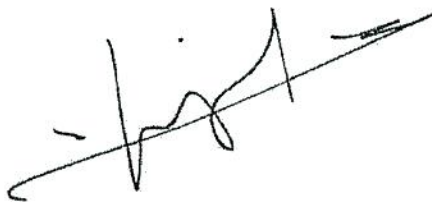
For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5th October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

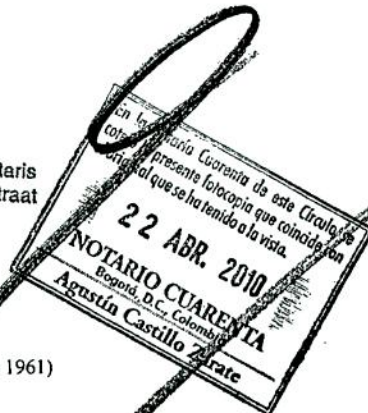
An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the content of the document is correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the content.



The undersigned notary, member of
 HISETTE, ROGGMAN, DERYNCK & DESIMPEL,
 Associated Notaries, at 1000 Brussels,
 rue de l'Association, 30, do hereby certify that the
 signature... set on this document is/are stated to
 be the signature... of Allen Martin
 (set on the other side of this document)
 Brussels, April 16 2010



Martin DESIMPEL
 Notaire associé - Geassocieerde notaris
 Rue de l'Association 30 Verenigingstraat
 Bruxelles 1000 Brussel

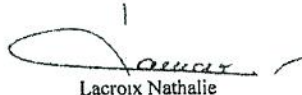


APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays: Belgique
2. Le présent acte public a été signé par: Desimpel, Martin
3. Agissant en qualité de: Notaire
4. Est revêtu du sceau / timbre de: Notaire
Brussels
5. A Bruxelles
6. Le: 16/04/2010
7. Par le Service public fédéral Affaires étrangères, Commerce extérieur et Coopération
au Développement
8. Sous le n°: **9805100416676571**
9. Sceau/timbre:
10. Signature:




 Lacroix Nathalie

52
10/6

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL DEL DOCUMENTO DE CESIÓN A **UCB
PHARMA S.A.**, firmado por los cedentes y los cesionarios.

CERTIFICADO NOTARIAL

Hay un sello que dice:
Atestiguado por Phillip Jones
Abogado y Notario
Windsor House, Victoria Street
Windsor, Berks, SL4 1EN, Inglaterra
Tel: 01753 851591

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

El Reino Unido de Gran Bretaña y el Norte de Irlanda

1. País: El Reino Unido de Gran Bretaña y el Norte de Irlanda
2. Este documento público
ha sido firmado por PHILLIP JONES
3. actuando en capacidad de NOTARIO PÚBLICO
4. lleva el sello/timbre de DICHO NOTARIO PÚBLICO

Certificado

5. en Londres
6. el 09 de abril de 2010
7. por el Secretario Principal de su Majestad del Estado para Asuntos
Exteriores y Commonwealth
8. No. I466983
9. Sello/timbre

10. Firma

(Firma)

J. CROOK

Para el Secretario de Estado

[sello]

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES Y COMMONWEALTH,
LONDRES

Si este documento va a ser usado en un país que no es miembro de la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961, se debe presentar ante la sección consular de la misión que representa dicho país. La Apostilla o certificado de legalización solamente acredita que la firma, sello o estampilla en el documento es genuina. No significa que el contenido del documento sea correcto o que el Ministerio de Relaciones Exteriores y Commonwealth apruebe su contenido.

56
197

Hay un sello que dice:

El suscrito notario, miembro de HISETTE, ROGGEMAN, DERYNCK & DESIMPEL, Notarios Asociados, ubicados en 100 Brussels, rue de l'Association, 30, por la presente certifica que la firma puesta en este documento es la firma de ALLEN NORRIS (puesta en el otro lado de este documento).

Bruselas, abril 16 de 2010-04-22

MARTIN DESIMPEL

Notario Asociado

Rue de l'Association 30 Vereniginstraat

Bruselas 1000 Brussels

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Bélgica

El presente acto público

2. ha sido firmado por DESIMPEL, MARTIN

3. Actuando en capacidad de NOTARIO

4. lleva el sello/timbre de NOTARIO, BRUSELAS

Certificado

5. En Bruselas

6. el 16 de abril de 2010

7. por el Servicio Público Federal de Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación para el Desarrollo.

8. Bajo el No. 9805100416676571

9. Sello/timbre

10. Firma:

(firma)

Lacroix Nathalie

Hay un sello que dice:

Servicio Público Federal de Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación para el Desarrollo

**DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF
PATENT APPLICATION**

ASSIGNMENT

The Undersigned:

Karen Viviane Lucile CRÉPY

acting as Inventors

of Colombian Patent Application
No. 09 149.835

Titled: FUSED THIAZOLE DERIVATIVES AS
KINASE INHIBITORS

with domicile in, UCB Celltech, 208 Bath Road,
Slough, Berkshire SL1 3WE, UK.

hereby declare(s) that he (they) assign(s) all rights
of ownership as well as rights and privileges
relating thereto without exception over the
following patent application in Colombia:

No. 09 149.835

Titled: FUSED THIAZOLE DERIVATIVES AS
KINASE INHIBITORS

to, UCB PHARMA S.A.

domiciled in, 60 Allée De La Recherche, B-1070
Brussels, Belgium

The assignor(s) and the assignee sign this
document as proof of their acceptance of the
assignment.

Given and signed on the 8 day of April
of 2010.

Signature of Assignor

Signature of Assignee

Allen NORRIS
Proxy and legal representative

**DOCUMENTO DE TRASPASO DE
SOLICITUD DE PATENTE**

CESION

El(los) Suscrito(s):

Karen Viviane Lucile CRÉPY

en calidad de Inventores

de la solicitud de patente en Colombia
No. 09 149.835

Titulada: DERIVADOS DE TIAZOL FUSIONADOS COMO
INHIBIDORES DE QUINASA

con domicilio en, UCB Celltech, 208 Bath Road,
Slough, Berkshire SL1 3WE, UK.

declara(n) por el presente documento que cede(n)
todos los derechos de propiedad que le(s)
correspondan, así como las prerrogativas, sin
excepción alguna, sobre la siguiente solicitud de
patente en Colombia:

No. 09 149.835

Titulada: DERIVADOS DE TIAZOL FUSIONADOS COMO
INHIBIDORES DE QUINASA

a UCB PHARMA S.A.

domiciliada en, 60 Allée De La Recherche, B-
1070 Bruselas, Bélgica

El(los) cedente(s) y el cesionario firman este
documento como prueba de su aceptación de la
cesión.

Dado y firmado a los 8 días del mes de
Abril de 2010.



Firma

del Cesionario

57
198

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this _____ day of _____ of _____
personally appeared before me

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

of

Which is legally constituted for a term not yet
expired, that deponent is authorized by said
Company to confer this Assignment document: 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 _____
under date of _____

and that he (she) who grants the present
Assignment document is its Representative.

Notary Public (Seal)

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

On this _____ day of _____ of _____
personally appeared before me,

Karen Viviane Lucile CRÉPY

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

Notary Public (Seal)

Attested by Phillip Jones
Solicitor and Notary
Windsor House, Victoria Street,
Windsor, Berks, SL4 1EN, England,
Tel: 01753 851591

STILLE IS REQUIRED.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy _____ de _____ de _____
personalmente compareció ante mí

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

de

Sociedad legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado; que el declarante
está autorizado por dicha compañía para conferir
este documento de Cesión; que el sello estampado
por él al pie de tal cesión, 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 documento de cesión
es su representante.



Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy _____ de _____ de _____
comparecieron ante mí,

Karen Viviane Lucile CRÉPY

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)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

- 1 Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord
This public document / Le présent acte public
- 2 Has been signed by **Phillip Jones**
a été signé par
- 3 Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
- 4 Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de
- 5 at London/à Londres
- 6 Certified/Attesté
the/le 09 April 2010
- 7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majeste aux Affaires Etrangères et du Commonwealth
- 8 Number/sous No **I466982**
- 9 Stamp:
timbre:
- 10 Signature **J. Crook**



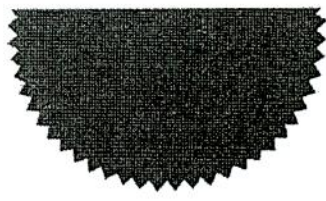
For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5th October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the content of the document is correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the content.



58
199



The undersigned notary, member of
HISSETTE, ROGGE MAN, DERYNCK & DESIMPEL,
Associated Notaries, at 1000 Brussels,
rue de l'Association, 30, do hereby certify that the
signature... set on this document is/are stated to
be the signature... of Allen Harris
Notary Public of the District of Columbia
Brussels, April 26 2010

Martin DESIMPEL
Notaire associé - Geassocieerde notaris
rue de l'Association 30 Verenigingstraat
Bruxelles 1000 Brussel

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Attesté

- 5. A Bruxelles
- 6. Le: 16/04/2010
- 7. Par le Service public fédéral Affaires étrangères, Commerce extérieur et Coopération
au Développement
- 8. Sous le n°: **9805100416676773**
- 9. Sceau/timbre:

10. Signature:

Lacroix Nathalie



TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL DEL DOCUMENTO DE CESIÓN A **UCB
PHARMA S.A.**, firmado por los cedentes y los cesionarios.

CERTIFICADO NOTARIAL

Hay un sello que dice:
Atestiguado por Phillip Jones
Abogado y Notario
Windsor House, Victoria Street
Windsor, Berks, SL4 1EN, Inglaterra
Tel: 01753 851591

59
200

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

El Reino Unido de Gran Bretaña y el Norte de Irlanda

1. País: El Reino Unido de Gran Bretaña y el Norte de Irlanda
2. Este documento público
ha sido firmado por PHILLIP JONES
3. actuando en capacidad de NOTARIO PÚBLICO
4. lleva el sello/timbre de DICHO NOTARIO PÚBLICO

Certificado

5. en Londres
6. el 09 de abril de 2010
7. por el Secretario Principal de su Majestad del Estado para Asuntos
Exteriores y Commonwealth
8. No. I466982
9. Sello/timbre

10. Firma

(Firma)

J. CROOK

Para el Secretario de Estado

[sello]

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES Y COMMONWEALTH,
LONDRES

Si este documento va a ser usado en un país que no es miembro de la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961, se debe presentar ante la sección consular de la misión que representa dicho país. La Apostilla o certificado de legalización solamente acredita que la firma, sello o estampilla en el documento es genuina. No significa que el contenido del documento sea correcto o que el Ministerio de Relaciones Exteriores y Commonwealth apruebe su contenido.

Hay un sello que dice:

El suscrito notario, miembro de HISETTE, ROGGEMAN, DERYNCK & DESIMPEL, Notarios Asociados, ubicados en 100 Brussels, rue de l'Association, 30, por la presente certifica que la firma puesta en este documento es la firma de ALLEN NORRIS (puesta en el otro lado de este documento).

Bruselas, abril 16 de 2010-04-22

MARTIN DESIMPEL

Notario Asociado

Rue de l'Association 30 Vereniginstraat

Bruselas 1000 Brussels

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Bélgica

El presente acto público

2. ha sido firmado por DESIMPEL, MARTIN
3. Actuando en capacidad de NOTARIO
4. lleva el sello/timbre de NOTARIO, BRUSELAS

Certificado

5. En Bruselas
6. el 16 de abril de 2010
7. por el Servicio Público Federal de Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación para el Desarrollo.
8. Bajo el No. 9805100416676773
9. Sello/timbre

10. Firma:

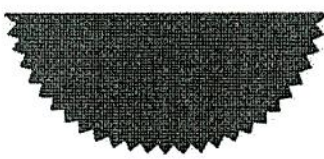
(firma)

Lacroix Nathalie

Hay un sello que dice:

Servicio Público Federal de Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación para el Desarrollo

60
201 201



As. 107289

**DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF
PATENT APPLICATION**

ASSIGNMENT

The Undersigned:

Anne Marie FOLEY

acting as Inventors

of Colombian Patent Application
No. 09 149.835

Titled: FUSED THIAZOLE DERIVATIVES AS
KINASE INHIBITORS

with domicile in, UCB Celltech, 208 Bath Road,
Slough, Berkshire SL1 3WE, UK.

hereby declare(s) that he (they) assign(s) all rights
of ownership as well as rights and privileges
relating thereto without exception over the
following patent application in Colombia:

No. 09 149.835

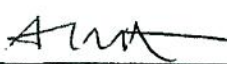
Titled: FUSED THIAZOLE DERIVATIVES AS
KINASE INHIBITORS

to, UCB PHARMA S.A.

domiciled in, 60 Allée De La Recherche, B-1070
Brussels, Belgium

The assignor(s) and the assignee sign this
document as proof of their acceptance of the
assignment.

Given and signed on the 8 day of April
of 200_



Signature of Assignor



Signature of Assignee

Allen NORRIS
Proxy and legal representative

**DOCUMENTO DE TRASPASO DE
SOLICITUD DE PATENTE**

CESION

El(los) Suscrito(s):

Anne Marie FOLEY

en calidad de Inventores

de la solicitud de patente en Colombia
No. 09 149.835

Titulada: DERIVADOS DE TIAZOL FUSIONADOS
COMO INHIBIDORES DE QUINASA

con domicilio en, UCB Celltech, 208 Bath Road,
Slough, Berkshire SL1 3WE, UK.

declara(n) por el presente documento que cede(n)
todos los derechos de propiedad que le(s)
correspondan, así como las prerrogativas, sin
excepción alguna, sobre la siguiente solicitud de
patente en Colombia:

No. 09 149.835

Titulada: DERIVADOS DE TIAZOL FUSIONADOS COMO
INHIBIDORES DE QUINASA

a UCB PHARMA S.A.

domiciliada en, 60 Allée De La Recherche, B-
1070 Bruselas, Bélgica

El(los) cedente(s) y el cesionario firman este
documento como prueba de su aceptación de la
cesión.

Dado y firmado a los _____ días del mes de
de 200_



Firma Cedente

Firma del Cesionario

IFICATE (CORPORATION)

day of of
appeared before me

he 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

of

Which is legally constituted for a term not yet
expired, that deponent is authorized by said
Company to confer this Assignment document; 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
under date of

and that he (she) who grants the present
Assignment document is its Representative.

Notary Public (Seal)

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

On this 8 day of April 2010
personally appeared before me,

Anne Marie FOLEY

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

Notary Public (Seal)

Attested by Phillip Jones
Solicitor and Notary
Windsor House, Victoria Street,
Windsor, Berks, SL4 1EN, England
Tel: 01753 851591

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

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

de

Sociedad legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado; que el declarante
está autorizado por dicha compañía para conferir
este documento de Cesión; que el sello estampado
por él al pie de tal cesión, 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 documento de cesión
es su representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de
compareció ante mí,

Anne Marie FOLEY

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

Notario



LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

61
202

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

- 1 Country United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord
This public document / Le présent acte public
- 2 Has been signed by Phillip Jones
a été signé par
- 3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de
- 5 at London/à Londres
- 6 Certified/Attesté
the/le 09 April 2010
- 7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
- 8 Number/sous No I466981
- 9 Stamp
timbre:
- 10 Signature J. Crook

JMB



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5th October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the content of the document is correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the content



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

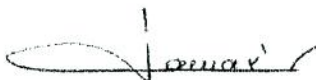
1. Pays: Belgique
2. Le présent acte public a été signé par: Desimpel, Martin
3. Agissant en qualité de: Notaire
4. Est revêtu du sceau / timbre de: Notaire

Attesté

Brussels

5. A Bruxelles
6. Le: 16/04/2010
7. Par le Service public fédéral Affaires étrangères, Commerce extérieur et Coopération au Développement
8. Sous le n°: **9805100416676672**
9. Sceau/timbre:

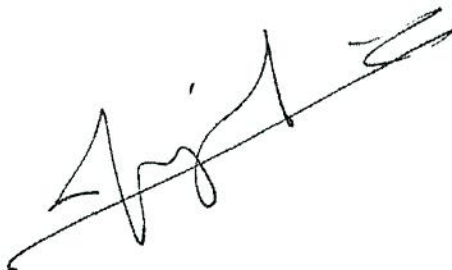
10. Signature:



Lacroix Nathalie



The undersigned notary, member of
HISSETTE, ROGGE MAN, DERYNCK & DESIMPEL,
Associated Notaries, at 1000 Brussels,
rue de l'Association, 30, do hereby certify that the
signature... set on this document is/are stated to
be the signature... of Martin Desimpel
Brussels, April 16 20 10



Martin DESIMPEL
Notaire associé - Geassocieerde notaris
Rue de l'Association 30 Verenigingsstraat
1000 Brussel



62
203

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL DEL DOCUMENTO DE CESIÓN A **UCB
PHARMA S.A.**, firmado por los cedentes y los cesionarios.

CERTIFICADO NOTARIAL

Hay un sello que dice:
Atestiguado por Phillip Jones
Abogado y Notario
Windsor House, Victoria Street
Windsor, Berks, SL4 1EN, Inglaterra
Tel: 01753 851591

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

El Reino Unido de Gran Bretaña y el Norte de Irlanda

1. País: El Reino Unido de Gran Bretaña y el Norte de Irlanda
2. Este documento público
ha sido firmado por PHILLIP JONES
3. actuando en capacidad de NOTARIO PÚBLICO
4. lleva el sello/timbre de DICHO NOTARIO PÚBLICO

Certificado

5. en Londres
6. el 09 de abril de 2010
7. por el Secretario Principal de su Majestad del Estado para Asuntos
Exteriores y Commonwealth
8. No. I466981
9. Sello/timbre

10. Firma

(Firma)
J. CROOK

Para el Secretario de Estado

[sello]

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES Y COMMONWEALTH,
LONDRES

Si este documento va a ser usado en un país que no es miembro de la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961, se debe presentar ante la sección consular de la misión que representa dicho país. La Apostilla o certificado de legalización solamente acredita que la firma, sello o estampilla en el documento es genuina. No significa que el contenido del documento sea correcto o que el Ministerio de Relaciones Exteriores y Commonwealth apruebe su contenido.

63
204

Hay un sello que dice:

El suscrito notario, miembro de HISETTE, ROGGEMAN, DERYNCK & DESIMPEL, Notarios Asociados, ubicados en 100 Brussels, rue de l'Association, 30, por la presente certifica que la firma puesta en este documento es la firma de ALLEN NORRIS (puesta en el otro lado de este documento).

Bruselas, abril 16 de 2010-04-22

MARTIN DESIMPEL

Notario Asociado

Rue de l'Association 30 Vereniginstraat

Bruselas 1000 Brussels

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Bélgica

El presente acto público

2. ha sido firmado por DESIMPEL, MARTIN

3. Actuando en capacidad de NOTARIO

4. lleva el sello/timbre de NOTARIO, BRUSELAS

Certificado

5. En Bruselas

6. el 16 de abril de 2010

7. por el Servicio Público Federal de Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación para el Desarrollo.

8. Bajo el No. 9805100416676672

9. Sello/timbre

10. Firma:

(firma)

Lacroix Nathalie

Hay un sello que dice:

Servicio Público Federal de Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación para el Desarrollo