

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 680**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4188 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

C07D 277/82 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06726894 .6**

96 Fecha de presentación: **25.04.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1881827**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.01.2008**

54

Título: **DERIVADOS DE TIAZOL CONDENSADOS COMO INHIBIDORES DE CINASA.**

30

Prioridad:
26.04.2005 GB 0508471

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.02.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.02.2012

73

Titular/es:
**UCB PHARMA, S.A.
60, ALLÉE DE LA RECHERCHE
1070 BRUSSELS, BE**

72

Inventor/es:
**ALEXANDER, Rikki Peter;
AUJLA, Pavandeep;
BATCHELOR, Mark James;
BROOKINGS, Daniel Christopher;
BUCKLEY, George Martin;
CREPY, Karen Viviane Lucile;
KULISA, Claire Louise y
TURNER, James Petrie**

74

Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 373 680 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tiazol condensados como inhibidores de cinasa

La presente invención se refiere al uso de una clase de derivados de tiazol condensados en terapia. Más particularmente, la invención proporciona un uso terapéutico para una familia de derivados de 5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona, y sus análogos, que están sustituidos en posición 2 con un resto morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido. Estos compuestos son inhibidores selectivos de las enzimas fosfoinositida 3-cinasa (PI3K), y en consecuencia son beneficiosos como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias, cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, oncológicas, nocirreceptivas y oftálmicas.

La ruta de PI3K está implicada en diversas funciones fisiológicas y patológicas que se cree que intervienen en diversas enfermedades humanas. Por tanto, las PI3Ks proporcionan una señal crítica para la proliferación celular, supervivencia celular, tráfico a través de la membrana, transporte de glucosa, crecimiento neurítico, plegamiento de membrana, producción de superóxido, reorganización de actina y quimiotaxia (véanse 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 están implicadas en la patología del cáncer, y enfermedades metabólicas, inflamatorias y cardiovasculares (véase M.P. Wymann et al., *Trends in Pharmacol. Sci.*, 2003, **24**, 366-376). La sobreexpresión aberrante de la ruta de PI3K está implicada en una amplia variedad de cánceres humanos (véase S. Brader y S.A. Eccles, *Tumori*, 2004, **90**, 2-8).

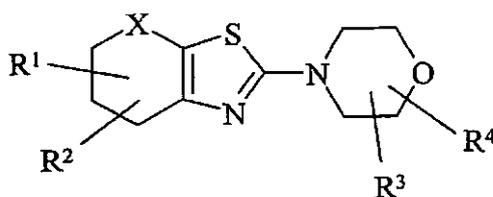
Los compuestos de uso en la presente invención, siendo inhibidores de PI3K potentes y selectivos, son por tanto beneficiosos en el tratamiento y/o prevención de diversos trastornos humanos. Estos incluyen trastornos autoinmunes e inflamatorios tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, asma, síndrome inflamatorio intestinal, psoriasis y rechazo de trasplantes; trastornos cardiovasculares, incluyendo trombosis, hipertrofia cardíaca, hipertensión y contractilidad irregular del corazón (p.ej. durante la insuficiencia cardíaca); alteraciones neurodegenerativas como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ictus, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, traumatismo craneal y ataques; trastornos metabólicos tales como obesidad y diabetes tipo 2; enfermedades oncológicas, incluyendo leucemia, glioblastoma, linfoma, melanoma y cánceres humanos de hígado, huesos, piel, cerebro, páncreas, pulmón, mama, estómago, colon, recto, próstata, ovario y cuello uterino; dolor y trastornos nocirreceptivos; y alteraciones oftálmicas, incluyendo la degeneración macular asociada con la edad (ARMD).

Además, los compuestos de uso en la presente invención pueden ser beneficiosos como estándares farmacéuticos para uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos. Por tanto, los compuestos de uso en esta invención pueden ser útiles como ligandos radiológicos en ensayos para detectar compuestos capaces de unirse a enzimas PI3K.

Los compuestos específicos 2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona, 5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona, 2-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona y 7,7-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona se describen en *Russian Journal of General Chemistry* (traducción de *Zhurnal Obshchei Khimii*), 2000, **70**[5], 784-787; pero no se atribuye ninguna utilidad terapéutica a ninguno de los compuestos allí descritos.

Los compuestos de uso en la presente invención son inhibidores de PI3K potentes y selectivos que tienen una afinidad de unión (IC_{50}) por las isoformas PI3K α y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ de 50 μ M o menos, generalmente de 20 μ M o menos, normalmente de 5 μ M o menos, típicamente de 1 μ M o menos, adecuadamente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos, y preferiblemente de 20 nM o menos (el experto apreciará que una cifra de IC_{50} menor representa un compuesto más activo). Los compuestos de la invención pueden poseer una afinidad selectiva de al menos 10 veces, típicamente una afinidad selectiva de al menos 20 veces, adecuadamente una afinidad selectiva de al menos 50 veces, e idealmente una afinidad selectiva de al menos 100 veces, por las isoformas PI3K α y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ , con relación a otras cinasas humanas.

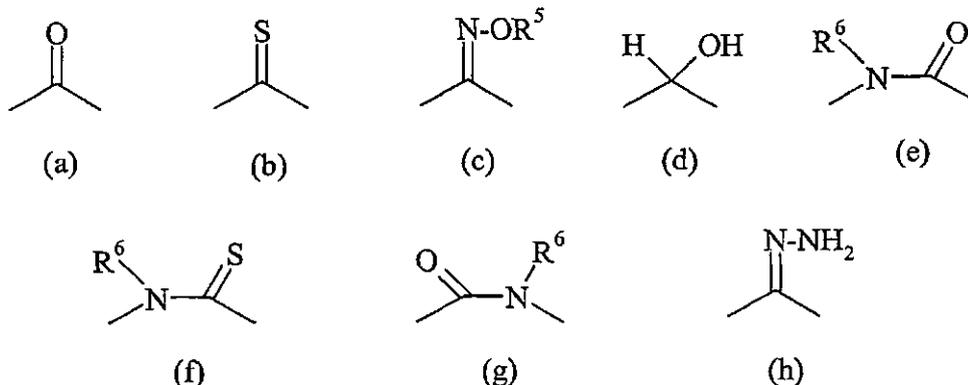
La presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o su solvato:



(I)

en la que

-X- representa un grupo de fórmula (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) o (h):



- 5 R^1 y R^2 representan independientemente hidrógeno; o alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), arilo, aril-alquilo de (C_{1-6}), heterocicloalquilo de C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), heteroarilo o heteroaril-alquilo de (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o
- 10 R^1 y R^2 , cuando ambos están unidos al mismo átomo de carbono, representan, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, cicloalquilo de C_{3-7} o heterocicloalquilo de C_{3-7} , cualquier de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes; o
- R^1 y R^2 , cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, representan, cuando se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos, cicloalquilo de C_{5-7} , fenilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente benzocondensado y/o sustituido con uno o más sustituyentes;
- 15 R^3 y R^4 representan independientemente hidrógeno; o alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), arilo, arilalquilo de (C_{1-6}), aril-alqueno de (C_{2-6}), aril-alquino de (C_{2-6}), biaril-alquilo de (C_{1-6}), heterocicloalquilo de C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), heterocicloalquil C_{3-7} -carbonilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo de (C_{1-6}), heteroaril-aril-alquilo de (C_{1-6}) o aril-heteroaril-alquilo de (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o
- 20 R^3 y R^4 , cuando ambos están unidos al mismo átomo de carbono, representan, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, cicloalquilo de C_{3-7} o heterocicloalquilo de C_{3-7} , cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o
- R^3 y R^4 , cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, representan, cuando se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos, cicloalquilo de C_{5-7} , fenilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente benzocondensado y/o sustituido con uno o más sustituyentes; y
- 25 R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-6} ;

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de afecciones inflamatorias, autoinmunitarias, cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, oncológicas, nocirreceptivas y oftálmicas.

Más particularmente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha

representado antes, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que

-X- representa un grupo de fórmula (a), (b), (c), (d) o (e) tal como se ha definido antes;

R¹ y R² son como se han definido anteriormente; y

5 R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno; o alquilo de C₁₋₆, cicloalquil de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo de (C₁₋₆), heterocicloalquilo de C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), heteroarilo o heteroaril-alquilo de (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

10 R³ y R⁴, cuando ambos están unidos al mismo átomo de carbono, representan, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, cicloalquil de C₃₋₇ o heterocicloalquilo de C₃₋₇, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

R³ y R⁴, cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, representan, cuando se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos, cicloalquilo de C₅₋₇, fenilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente benzocondensado y/o sustituido con uno o más sustituyentes;

15 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de afecciones inflamatorias, autoinmunitarias, cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, oncológicas, nocirreceptivas y oftálmicas.

Cuando R¹ y/o R² y/o R³ y/o R⁴, en los compuestos de fórmula (I) anterior es distinto de hidrógeno, este grupo puede estar no sustituido, o sustituido con uno o más sustituyentes. Típicamente, R¹ y/o R² y/o R³ y/o R⁴ estará no sustituido, o sustituido con uno o dos sustituyentes. De forma adecuada, R¹ y/o R² y/o R³ y/o R⁴ estará no sustituido o monosustituido.

20 Para uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) serán sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales pueden ser útiles, sin embargo, en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos en esta invención incluyen sales de adición de ácidos que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una disolución del compuesto de uso en la invención con una disolución de un 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. Además, cuando los compuestos de uso en la invención llevan un resto ácido, p.ej. carboxi, sus sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales de metales alcalinos, p.ej., sales de sodio o potasio; sales de metales alcalino-térreos, p.ej., sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, p.ej., sales de amonio cuaternario.

30 La presente invención incluye en su alcance el uso de solvatos de los compuestos de fórmula (I) anterior. Tales solvatos se pueden formar con disolventes orgánicos comunes, p.ej. disolventes hidrocarbonados tales como benceno o tolueno; disolventes clorados, tales como cloroformo o diclorometano; disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol o isopropanol; disolventes etéreos, tales como éter dietílico o tetrahidrofurano; o disolventes de éster, tales como acetato de etilo. Alternativamente, los solvatos de los compuestos de fórmula (I) se pueden formar con agua, en cuyo caso serán hidratos.

35 Los grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de uso en la invención incluyen grupos alquilo de C₁₋₆ de cadena lineal o ramificados, por ejemplo grupos alquilo de C₁₋₄. Los ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y grupos propilo, butilo y pentilo de cadena lineal o ramificados. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo y 2,2-dimetilpropilo. Las expresiones Las expresiones derivadas tales como "alcoxi de C₁₋₆", "alquiltio de C₁₋₆", "alquilsulfonilo C₁₋₆" y "alquil C₁₋₆-amino" se han de interpretar en consecuencia.

Grupos cicloalquilo de C₃₋₇ específicos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo, preferiblemente fenilo.

Grupos aril-alquilo de (C₁₋₆) adecuados incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo.

45 Grupos aril-alqueno de (C₂₋₆) específicos incluyen 2-fenileteno y 3-fenilprop-2-en-1-ilo.

Un grupo aril-alquino de (C₂₋₆) específico es 3-fenilprop-2-in-1-ilo.

Grupos biaril-alquilo de (C₁₋₆) particulares incluyen bifenilo y naftilfenilo.

Grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, imidazolidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, morfolino y tiorfolidino.

Grupos heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆) típicos, que pueden comprender análogos benzocondensados de los mismos, incluyen indolinilmetilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilmetilo y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilmetilo.

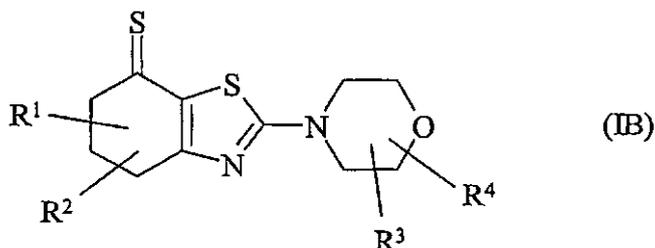
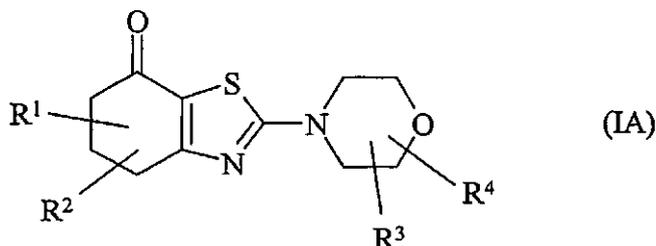
5 Grupos heterocicloalquil C₃₋₇-carbonilo típicos, que pueden comprender análogos benzocondensados de los mismos, incluyen piperidinilcarbonilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilcarbonilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilmetilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilcarbonilo.

Grupos heteroarilo adecuados incluyen grupos furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirazolilo, indazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

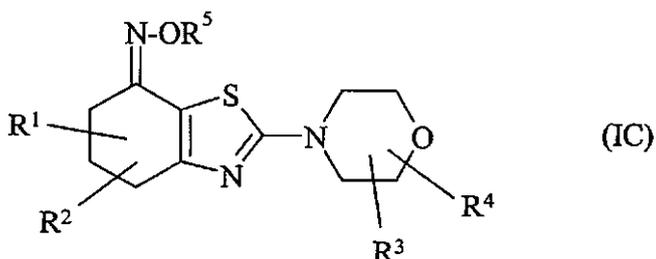
10 El término "halógeno" como se usa aquí pretende incluir átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, especialmente de flúor o cloro.

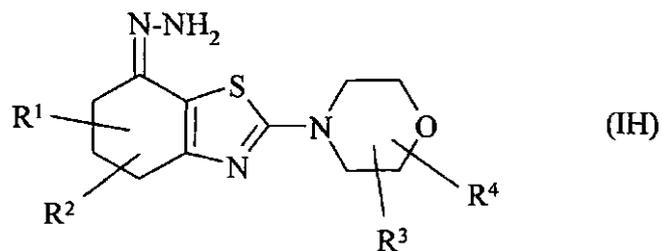
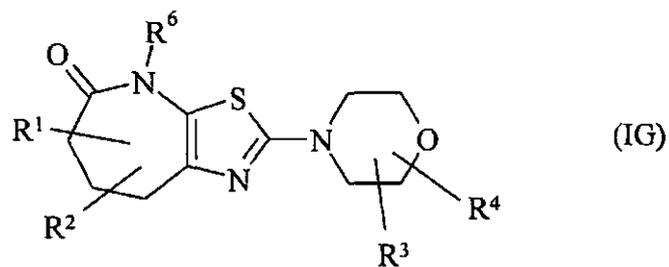
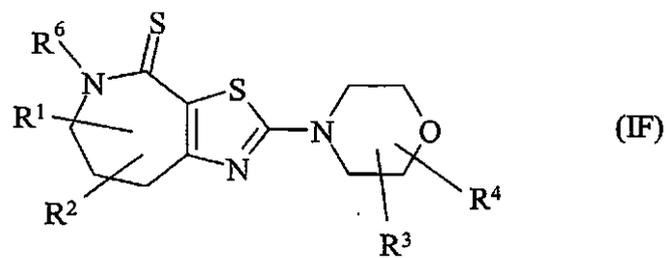
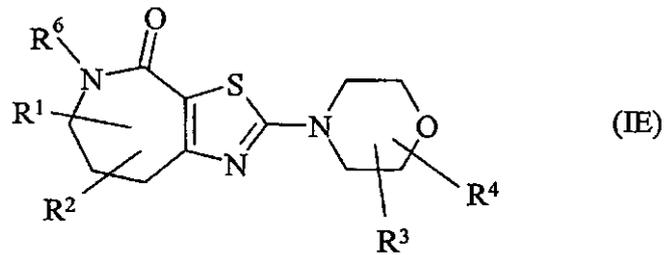
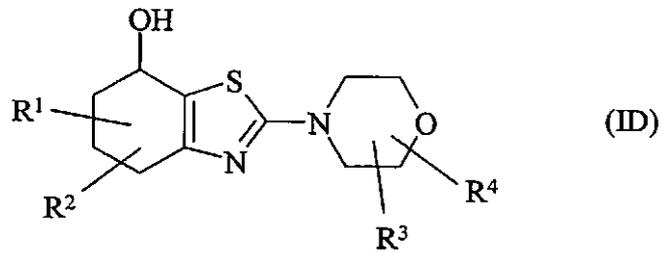
15 Cuando los compuestos de fórmula (I) tienen uno o más centros asimétricos, pueden aparecer en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos de uso en la invención poseen dos o más centros asimétricos, adicionalmente pueden existir como diastereómeros. Debe entenderse que la invención se extiende al uso de todos los enantiómeros y diastereómeros, y a sus mezclas en cualquier proporción, incluyendo racematos. La fórmula (I) y las fórmulas representadas más adelante en la presente invención pretenden representar todos los estereoisómeros individuales y todas sus posibles mezclas, a menos que se indique o muestre de otra manera. Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I) pueden existir como tautómeros, por ejemplo tautómeros ceto (CH₂C=O) – enol (CH=CHOH). La fórmula (I) y las fórmulas representadas más adelante en la presente invención pretenden representar todos los tautómeros individuales y todas las posibles mezclas de los mismos, a menos que se indique o muestre de otra manera.

Se representan subclases específicas de compuestos de uso en la presente invención mediante los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) y (IH):



25





5

en las que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente.

En una realización específica, la presente invención proporciona el uso, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de afecciones inflamatorias, autoinmunitarias, cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, oncológicas, nocirreceptivas y oftálmicas, de un compuesto selecciona de los siguientes:

2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona;

5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona;

2-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-[1,3]tiazolo[5,4-*c*]azepin-4-ona;

7,7-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-[1,3]tiazolo[5,4-*c*]azepin-4-ona;

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Algunos compuestos que caen en la definición de la fórmula (I) anterior son nuevos. En consecuencia, en un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IB) como se representa anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente. En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IC) como se representa anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se han definido anteriormente. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (ID) como se representa anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente. En todavía un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IF) como se representa anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹, R², R³, R⁴ y R⁶ son como se han definido anteriormente. En aún otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IG) como se representa anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹, R², R³, R⁴ y R⁶ son como se han definido anteriormente. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IH) como se representa anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente.

20 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IA) como se representa anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente, con la excepción de los siguientes compuestos: 2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4*H*)-ona; y 5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4*H*)-ona.

25 En aún otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IE) como se representa anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹, R², R³, R⁴ y R⁶ son como se han definido anteriormente, con la excepción de los siguientes compuestos: 2-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-[1,3]tiazolo[5,4-*c*]azepin-4-ona; y 7,7-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-[1,3]tiazolo[5,4-*c*]azepin-4-ona.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IA) o (IE) como se representa anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el que

30 R¹ representa hidrógeno; o alquilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo de (C₁₋₆), heterocicloalquilo de C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), heteroarilo o heteroaril-alquilo de (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

R² representa alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo de (C₁₋₆), heterocicloalquilo de C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), heteroarilo o heteroaril-alquilo de (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

35 R¹ y R², cuando ambos están unidos al mismo átomo de carbono, representan, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, cicloalquilo de C₃₋₇ o heterocicloalquilo de C₃₋₇, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

40 R¹ y R², cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, representan, cuando se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos, cicloalquilo de C₅₋₇, fenilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente benzocondensado y/o sustituido con uno o más sustituyentes;

45 R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno; o alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo de (C₁₋₆), aril-alqueno de (C₂₋₆), aril-alqueno de (C₂₋₆), biaril-alquilo de (C₁₋₆), heterocicloalquilo de C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-carbonilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo de (C₁₋₆), heteroaril-aril-alquilo de (C₁₋₆) o aril-heteroaril-alquilo de (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

R³ y R⁴, cuando ambos están unidos al mismo átomo de carbono, representan, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, cicloalquil C₃₋₇ o heterocicloalquilo de C₃₋₇, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

50 R³ y R⁴, cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, representan, cuando se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos, cicloalquilo de C₅₋₇, fenilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente benzocondensado y/o sustituido con uno o más sustituyentes; y

R⁶ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₆.

En un aspecto particular de esta realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IA) o (IE) como se representa anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el que

5 R^1 representa hidrógeno; o alquilo de C_{2-6} , cicloalquil de C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), arilo, aril-alquilo de (C_{1-6}), heterocicloalquilo de C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), heteroarilo o heteroaril-alquilo de (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

R^2 representa alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), arilo, aril-alquilo de (C_{1-6}), heterocicloalquilo de C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), heteroarilo o heteroaril-alquilo de (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

10 R^1 y R^2 , cuando ambos están unidos al mismo átomo de carbono, representan, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, cicloalquilo de C_{3-7} o heterocicloalquilo de C_{3-7} , cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

R^1 y R^2 , cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, representan, cuando se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos, cicloalquilo de C_{5-7} , fenilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente benzocondensado y/o sustituido con uno o más sustituyentes;

15 R^3 y R^4 representan independientemente hidrógeno; o alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), arilo, aril-alquilo de (C_{1-6}), heterocicloalquilo de C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), heteroarilo o heteroaril-alquilo de (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

20 R^3 y R^4 , cuando ambos están unidos al mismo átomo de carbono, representan, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, cicloalquilo de C_{3-7} o heterocicloalquilo de C_{3-7} , cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

R^3 y R^4 , cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, representan, cuando se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos, cicloalquilo de C_{5-7} , fenilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente benzocondensado y/o sustituido con uno o más sustituyentes; y

25 R^6 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-6} .

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IA) o (IE) como se representa anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el que

30 R^1 y R^2 representan independientemente hidrógeno; o alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), arilo, aril-alquilo de (C_{1-6}), heterocicloalquilo de C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), heteroarilo o heteroaril-alquilo de (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

R^1 y R^2 , cuando ambos están unidos al mismo átomo de carbono, representan, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, cicloalquilo C_{3-7} o heterocicloalquilo de C_{3-7} , cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

35 R^1 y R^2 , cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, representan, cuando se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos, cicloalquilo de C_{5-7} , fenilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente benzocondensado y/o sustituido con uno o más sustituyentes;

40 R^3 representa hidrógeno; o alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), arilo, aril-alquilo de (C_{1-6}), aril-alqueno de (C_{2-6}), aril-alquino de (C_{2-6}), biaril-alquilo de (C_{1-6}), heterocicloalquilo de C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), heterocicloalquil C_{3-7} -carbonilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo de (C_{1-6}), heteroaril-aril-alquilo de (C_{1-6}) o aril-heteroaril-alquilo de (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

45 R^4 representa alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), arilo, aril-alquilo de (C_{1-6}), aril-alqueno de (C_{2-6}), aril-alquino de (C_{2-6}), biaril-alquilo de (C_{1-6}), heterocicloalquilo de C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), heterocicloalquil C_{3-7} -carbonilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo de (C_{1-6}), heteroaril-aril-alquilo de (C_{1-6}) o aril-heteroaril-alquilo de (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

50 R^3 y R^4 , cuando ambos están unidos al mismo átomo de carbono, representan, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, cicloalquil C_{3-7} o heterocicloalquilo de C_{3-7} , cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

R^3 y R^4 , cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, representan, cuando se toman junto con los átomos

de carbono a los que están unidos, cicloalquilo de C₅₋₇, fenilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente benzocondensado y/o sustituido con uno o más sustituyentes; y

R⁶ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₆.

5 En un aspecto particular de esta realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IA) o (IE) como se representa anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el que

R¹ y R² representan independientemente hidrógeno; o alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo de (C₁₋₆), heterocicloalquilo de C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), heteroarilo o heteroaril-alquilo de (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

10 R¹ y R², cuando ambos están unidos al mismo átomo de carbono, representan, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, cicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo de C₃₋₇, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

15 R¹ y R², cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, representan, cuando se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos, cicloalquilo de C₅₋₇, fenilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente benzocondensado y/o sustituido con uno o más sustituyentes;

R³ representa hidrógeno; o alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo de (C₁₋₆), heterocicloalquilo de C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), heteroarilo o heteroaril-alquilo de (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

20 R⁴ representa alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo de (C₁₋₆), heterocicloalquilo de C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), heteroarilo o heteroaril-alquilo de (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

R³ y R⁴, cuando ambos están unidos al mismo átomo de carbono, representan, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, cicloalquilo de C₃₋₇ o heterocicloalquilo de C₃₋₇, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

25 R³ y R⁴, cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, representan, cuando se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos, cicloalquilo de C₅₋₇, fenilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente benzocondensado y/o sustituido con uno o más sustituyentes; y

R⁶ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₆.

30 Adecuadamente, R¹ representa hidrógeno; o alquilo de C₁₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Adecuadamente, R² representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

35 Ejemplos de sustituyentes típicos en R¹ y/o R² incluyen halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, ariloxi, alquil C₁₋₆-tio, alquil C₁₋₆-sulfonilo, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)-amino, alquil C₂₋₆-carbonilamino, alquil C₂₋₆-oxicarbonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, formilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, carboxi, alcoxi C₂₋₆-oxicarbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, di-alquil (C₁₋₆)-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆-aminosulfonilo y dialquil (C₁₋₆)-aminosulfonilo; especialmente halógeno, alcoxi C₁₋₆ o alquil C₁₋₆-tio.

40 Ejemplos de sustituyentes particulares en R¹ y/o R² incluyen fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, metiltio, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo; especialmente cloro, metoxi o metiltio.

Valores típicos de R¹ incluyen hidrógeno, metilo, *n*-propilo, isopropilo, fenilo, clorofenilo, metoxifenilo, metiltiofenilo y furilo. Un valor particular de R¹ es metilo.

45 Valores típicos de R² incluyen hidrógeno y metilo. En una realización, R² es hidrógeno. En otra realización, R² es alquilo de C₁₋₆, especialmente metilo.

50 Alternativamente, R¹ y R², cuando ambos están unidos al mismo átomo de carbono, pueden formar conjuntamente un enlace espiro. De este modo, R¹ y R², cuando ambos están unidos al mismo átomo de carbono, pueden representar, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, cicloalquilo de C₃₋₇ o heterocicloalquilo de C₃₋₇, cualquiera de cuyos grupos puede estar no sustituido, o sustituido con uno o más,

típicamente uno o dos, sustituyentes. En este contexto, R^1 y R^2 , cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, pueden representar adecuadamente un anillo ciclopentilo, ciclohexilo, de pirrolidina o de piperidina opcionalmente sustituido, especialmente ciclopentilo o ciclohexilo.

5 Alternativamente, R^1 y R^2 , cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, pueden formar conjuntamente anillo cicloalquilo, fenilo o heteroarilo (por ejemplo piridinilo) opcionalmente benzocondensado y/o sustituido, condensado al anillo que contiene la variable X. De este modo, R^1 y R^2 , cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, pueden representar, cuando se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos, cicloalquilo de C_{5-7} , fenilo o heteroarilo (por ejemplo piridinilo), cualquiera de cuyos grupos puede estar benzocondensado y/o no sustituido, o sustituido con uno o más, típicamente con uno o dos, sustituyentes. En este contexto, en una realización, R^1 y R^2 , cuando se toman junto con los átomos de carbono adyacentes a los que están unidos, representan adecuadamente un anillo fenilo condensado al anillo que contiene la variable X. También en este contexto, en otra realización, R^1 y R^2 , cuando se toman junto con el átomo de carbono adyacente al que están unidos, representan adecuadamente un anillo ciclopentilo benzocondensado, es decir, un resto indanilo condensado al anillo que contiene la variable X.

15 Típicamente, R^3 representa hidrógeno; o alquilo de C_{1-6} , arilo, aril-alquilo de (C_{1-6}), aril-alquinilo de (C_{2-6}), biaril-alquilo de (C_{1-6}), heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), heterocicloalquil C_{3-7} -carbonilo, heteroaril-alquilo de (C_{1-6}), heteroaril-aril-alquilo de (C_{1-6}) o aril-heteroaril-alquilo de (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

20 Adecuadamente, R^3 representa hidrógeno; o alquilo de C_{1-6} , arilo, aril-alquilo de (C_{1-6}), heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}) o heteroaril-alquilo de (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

25 En una realización representativa, R^3 representa alquilo de C_{1-6} , aril-alquilo de (C_{1-6}), biaril-alquilo de (C_{1-6}), heteroaril-alquilo de (C_{1-6}) o heteroaril-aril-alquilo de (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Preferiblemente, R^3 representa metilo, arilmetilo, biarilmetilo, heteroarilmetilo o heteroaril-arilmetilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En una realización particular, R^3 representa indolil-alquilo de (C_{1-6}) sustituido o no sustituido. Ventajosamente, R^3 representa indolilmetilo sustituido o no sustituido.

30 Ilustrativamente, R^3 representa hidrógeno; o metilo, fenilo, bencilo, feniletilo, naftilmetilo, fenilpropinilo, bifenilmetilo, naftilfenilmetilo, indolinilmetilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilmetilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilmetilo, piperidinilcarbonilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilcarbonilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilcarbonilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilcarbonilo, benzotienilmetilo, indolilmetilo, pirrolo[2,3-6]piridinilmetilo, bencimidazolilmetilo, benzotriazolilmetilo, piridinilmetilo, quinolinilmetilo, isoquinolinilmetilo, benzofurilbencilo, tienilbencilo, benzotienilbencilo, indolilbencilo, isoxazolilbencilo, pirazolilbencilo, piridinilbencilo, pirimidinilbencilo o fenilpiridinilmetilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Adecuadamente, R^4 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

40 Ejemplos de sustituyentes adecuados en R^3 y/o R^4 incluyen halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_{1-6} , hidroxil-alquilo de (C_{1-6}), trifluorometilo, aril-alquilo de (C_{1-6}), hidroxil, alcoxi de C_{1-6} , difluorometoxi, trifluorometoxi, ariloxi, aril-alcoxi de (C_{1-6}), metilendioxil, alquil C_{1-6} -tio, ariltio, alquil C_{1-6} -sulfonilo, arilsulfonilo, alquil C_{1-6} -sulfonilo, amino, alquil C_{1-6} -amino, di-alquil (C_{1-6})-amino, fenilamino, [alquil (C_{1-6})](fenil)amino, piridinilamino, pirrolidinilo, morfolinilo, alquil C_{2-6} -carbonilamino, benzofurilcarbonilamino, alquil C_{1-6} -sulfonilamino, arilsulfonilamino, formilo, alquil C_{2-6} -carbonilo, carboxil, alcoxi C_{2-6} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-6} -aminocarbonilo, dialquil (C_{1-6})-aminocarbonilo, benzotienilmetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-6} -aminosulfonilo y dialquil (C_{1-6})-aminosulfonilo.

45 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^3 y/o R^4 incluyen halógeno, ciano, alquilo de C_{1-6} , hidroxil-alquilo de (C_{1-6}), trifluorometilo, aril-alquilo de (C_{1-6}), hidroxil, alcoxi de C_{1-6} , trifluorometoxi, ariloxi, aril-alcoxi de (C_{1-6}), metilendioxil, alquil C_{1-6} -tio, ariltio, arilsulfonilo, alquil C_{1-6} -sulfonilo, amino, fenilamino, [alquil (C_{1-6})](fenil)amino, piridinilamino, pirrolidinilo, morfolinilo, alquil C_{2-6} -carbonilamino, benzofurilcarbonilamino, alquil C_{1-6} -sulfonilamino, arilsulfonilamino, alquil C_{2-6} -carbonilo, aminocarbonilo y benzotienilmetilaminocarbonilo.

50 Ejemplos de sustituyentes típicos en R^3 y/o R^4 incluyen halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_{1-6} , trifluorometilo, hidroxil, 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, fenilamino, [alquil (C_{1-6})](fenil)amino, morfolinilo, alquil C_{2-6} -carbonilamino, alcoxi C_{2-6} -carbonilamino, alquil C_{1-6} -sulfonilamino, formilo, alquil C_{2-6} -carbonilo, carboxil, alcoxi C_{2-6} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-6} -aminocarbonilo, di-alquil (C_{1-6})-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-6} -aminosulfonilo y di-alquil (C_{1-6})-aminosulfonilo; especialmente halógeno, alquilo de C_{1-6} , fenilamino, [alquil (C_{1-6})](fenil)amino, morfolinilo o alquil C_{2-6} -

carbonilo.

Ejemplos de sustituyentes representativos en R³ y/o R⁴ incluyen fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, hidroximetilo, trifluorometilo, bencilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, benciloxi, metilendioxi, metiltio, feniltio, metilsulfonilo, fenilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, fenilamino, *N*-metil-*N*-fenilamino, piridinilamino, pirrolidinilo, morfolinilo, acetilamino, benzofurilcarbonilamino, metoxycarbonilamino, metilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxycarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, benzotienilmetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes representativos en R³ y/o R⁴ incluyen fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, hidroximetilo, trifluorometilo, bencilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, fenoxi, benciloxi, metilendioxi, metiltio, feniltio, fenilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, fenilamino, *N*-metil-*N*-fenilamino, piridinilamino, pirrolidinilo, morfolinilo, acetilamino, benzofurilcarbonilamino, metilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, acetilo, aminocarbonilo y benzotienilmetilaminocarbonilo.

Ejemplos de sustituyentes particulares en R³ y/o R⁴ incluyen fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, metiltio, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, fenilamino, *N*-metil-*N*-fenilamino, morfolinilo, acetilamino, metoxycarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxycarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo; especialmente cloro, bromo, metilo, fenilamino, *N*-metil-*N*-fenilamino, morfolinilo o acetilo.

Valores específicos de R³ incluyen hidrógeno, metilo, fenoximetilo, feniltiometano, aminometilo, fenilaminometilo, *N*-metil-*N*-fenilaminometilo, piridinilaminometilo, benzofurilcarbonilaminometilo, fenilsulfonilaminometilo, benzotienilmetilaminocarbonilmetilo, fenilo, bencilo, clorobencilo, bromobencilo, pirrolidinilbencilo, morfolinilbencilo, feniletilo, naftilmetilo, fenilpropinilo, bifenilmetilo, fluorobifenilmetilo, difluorobifenilmetilo, clorobifenilmetilo, diclorobifenilmetilo, bromobifenilmetilo, cianobifenilmetilo, metilbifenilmetilo, (fluoro)(metil)bifenilmetilo, dimetilbifenilmetilo, hidroximetilbifenilmetilo, trifluorometilbifenilmetilo, bis(trifluorometil)bifenilmetilo, metoxibifenilmetilo, dimetoxibifenilmetilo, etoxibifenilmetilo, metilendioxi bifenilmetilo, trifluorometoxibifenilmetilo, fenoxibifenilmetilo, metiltiobifenilmetilo, aminobifenilmetilo, acetilaminobifenilmetilo, metilsulfonilaminobifenilmetilo, acetilbifenilmetilo, aminocarbonilbifenilmetilo, naftilfenilmetilo, indolinilmetilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilmetilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilmetilo, piperidinilcarbonilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilcarbonilo, metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinilcarbonilo, metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolinilcarbonilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilcarbonilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilcarbonilo, benzotienilmetilo, indolilmetilo, metilindolilmetilo, hidroxindolilmetilo, benciloxindolilmetilo, acetilindolilmetilo, metilsulfoniloindolilmetilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilmetilo, bencimidazolilmetilo, benzotriazolilmetilo, bromopiridinilmetilo, quinolinilmetilo, isoquinolinilmetilo, benzofurilbencilo, tienilbencilo, metiltienilbencilo, acetiltienilbencilo, benzotienilbencilo, fenilsulfonilindolilbencilo, dimetilisoxazolilbencilo, metilpirazolilbencilo, bencilpirazolilbencilo, piridinilbencilo, fluoropiridinilbencilo, cloropiridinilbencilo, metoxipiridinilbencilo, pirimidinilbencilo y fenilpiridinilmetilo.

Valores típicos de R³ incluyen hidrógeno, metilo, fenilaminometilo, *N*-metil-*N*-fenilaminometilo, fenilo, bencilo, clorobencilo, bromobencilo, morfolinilbencilo, feniletilo, naftilmetilo, indolinilmetilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilmetilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilmetilo, indolilmetilo, metilindolilmetilo y acetilindolilmetilo.

Valores típicos de R⁴ incluyen hidrógeno y metilo. En una realización preferida, R⁴ es hidrógeno. En otra realización, R⁴ es alquilo de C₁₋₆, especialmente metilo.

Alternativamente, R³ y R⁴, cuando ambos están unidos al mismo átomo de carbono, pueden formar conjuntamente un enlace espiro. De este modo, R³ y R⁴, cuando ambos están unidos al mismo átomo de carbono, pueden representar, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, cicloalquilo de C₃₋₇ o heterocicloalquilo de C₃₋₇, cualquiera de cuyos grupos puede estar no sustituido, o sustituido con uno o más, típicamente con uno o dos, sustituyentes. En este contexto, R³ y R⁴, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, pueden representar adecuadamente un anillo ciclopentilo, ciclohexilo, de pirrolidina o de piperidina opcionalmente sustituidos, de forma especial ciclopentilo o ciclohexilo.

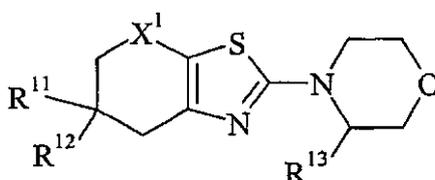
Alternativamente, R³ y R⁴, cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, pueden formar conjuntamente un anillo cicloalquilo, fenilo o heteroarilo (por ejemplo piridinilo) opcionalmente benzocondensado y/o sustituido, condensado al anillo de morfolina. De este modo, R³ y R⁴, cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, pueden representar, cuando se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos, cicloalquilo de C₅₋₇, fenilo o heteroarilo (por ejemplo piridinilo), cualquiera de cuyos grupos puede estar benzocondensado y/o no sustituido o sustituido con uno o más, típicamente con uno o dos, sustituyentes. En este contexto, en una realización, R³ y R⁴, cuando se toman junto con los átomos de carbono adyacentes a los que están unidos, representan adecuadamente un anillo fenílico condensado al anillo de morfolina. También en este contexto, en otra realización, R³ y R⁴, cuando se toman junto con los átomos de carbono adyacentes a los que están unidos,

representan adecuadamente un anillo ciclopentilo benzocondensado, es decir, un resto de indanilo condensado al anillo de morfolina.

En una realización, R^5 representa hidrógeno. En otra realización, R^5 representa alquilo de C_{1-6} , especialmente metilo.

En una realización, R^6 representa hidrógeno. En otra realización, R^6 representa alquilo de C_{1-6} , especialmente metilo.

- 5 Una subclase de nuevos compuestos según la invención está representada por los compuestos de fórmula (IIA), y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos:



(IIA)

en la que

$-X^1$ - representa un grupo de fórmula (a) o (e) como se ha definido antes;

- 10 R^{11} representa hidrógeno o alquilo de C_{2-6} opcionalmente sustituido; y

R^{12} representa alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), arilo, aril-alquilo de (C_{1-6}), heterocicloalquilo de C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), heteroarilo o heteroaril-alquilo de (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

- 15 R^{11} y R^{12} , cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, representan cicloalquilo de C_{3-7} o heterocicloalquilo de C_{3-7} , cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

- 20 R^{13} representa hidrógeno; o alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), arilo, aril-alquilo de (C_{1-6}), aril-alqueno de (C_{2-6}), aril-alquino de (C_{2-6}), biaril-alquilo de (C_{1-6}), heterocicloalquilo de C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), heterocicloalquil C_{3-7} -carbonilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo de (C_{1-6}), heteroaril-aril-alquilo de (C_{1-6}) o aril-heteroaril-alquilo de (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

La presente invención proporciona asimismo un compuesto de fórmula (IIA) como se representa anteriormente, o a una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en el que

- 25 R^{13} representa hidrógeno; o alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), arilo, aril-alquilo de (C_{1-6}), heterocicloalquilo de C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), heteroarilo o heteroaril-alquilo de (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

$-X^1$ -, R^{11} y R^{12} son como se han definido anteriormente.

En una realización, $-X^1$ - representa un grupo de fórmula (a). En otra realización, $-X^1$ - representa un grupo de fórmula (e).

- 30 Cuando se señala que R^{11} y/o R^{12} y/o R^{13} en el compuesto de fórmula (IIA) anterior está opcionalmente sustituido, este grupo puede estar no sustituido, o sustituido con uno o más sustituyentes. Típicamente, R^{11} y/o R^{12} y/o R^{13} estará no sustituido, o sustituido con uno o dos sustituyentes. Adecuadamente, R^{11} y/o R^{12} y/o R^{13} estará no sustituido o monosustituido.

Adecuadamente, R^{11} representa hidrógeno o alquilo C_{2-6} no sustituido, especialmente hidrógeno.

- 35 Adecuadamente, R^{12} representa alquilo de C_{1-6} , arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Ejemplos de sustituyentes típicos en R^{11} y/o R^{12} incluyen halógeno, ciano, nitro, alquilo de 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, di-alquil (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 C₂₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, di-alquil (C₁₋₆)-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆-aminosulfonilo y di-alquil (C₁₋₆)-aminosulfonilo; especialmente halógeno, alcoxi de C₁₋₆ o alquil C₁₋₆-tio.

5 Ejemplos de sustituyentes particulares en R¹¹ y/o R¹² incluyen fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, metiltio, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo; especialmente cloro, metoxi o metiltio.

Valores típicos de R¹² incluyen metilo, *n*-propilo, isopropilo, fenilo, clorofenilo, metoxifenilo, metiltiofenilo y furilo.

10 Alternativamente, R¹¹ y R¹² pueden formar conjuntamente un enlace espiro. De este modo, R¹¹ y R¹², cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, pueden representar cicloalquilo de C₃₋₇ o heterocicloalquilo de C₃₋₇, cualquiera de cuyos grupos puede estar no sustituido, o sustituido con uno o más, típicamente con uno o dos, sustituyentes. En este contexto, R¹¹ y R¹², cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, pueden representar un anillo ciclopentilo, ciclohexilo, de pirrolidina o de piperidina opcionalmente sustituido, especialmente ciclopentilo o ciclohexilo.

Típicamente, R¹³ representa hidrógeno; o alquilo de C₁₋₆, aril-alquilo de (C₁₋₆), aril-alquinilo de (C₂₋₆), biaril-alquilo de (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-carbonilo, heteroaril-alquilo de (C₁₋₆), heteroaril-aril-alquilo de (C₁₋₆) o aril-heteroaril-alquilo de (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

20 Adecuadamente, R¹³ representa hidrógeno; o alquilo de C₁₋₆, aril-alquilo de (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆) o heteroaril-alquilo de (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

25 En una realización representativa, R¹³ representa alquilo de C₁₋₆, aril-alquilo de (C₁₋₆), biaril-alquilo de (C₁₋₆), heteroaril-alquilo de (C₁₋₆) o heteroaril-aril-alquilo de (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Preferiblemente, R¹³ representa metilo, arilmetilo, biarilmetilo, heteroarilmetilo o heteroaril-arilmetilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En una realización particular, R¹³ representa indolil-alquilo de (C₁₋₆) sustituido o no sustituido. Ventajosamente, R¹³ representa indolilmetilo sustituido o no sustituido.

30 Ilustrativamente, R¹³ representa hidrógeno; o metilo, bencilo, feniletilo, naftilmetilo, fenilpropinilo, bifenilmetilo, naftilfenilmetilo, indolilmetilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilmetilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilmetilo, piperidinilcarbonilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilcarbonilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilcarbonilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilcarbonilo, benzotienilmetilo, indolilmetilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilmetilo, bencimidazolilmetilo, benzotriazolilmetilo, piridinilmetilo, quinolinilmetilo, isoquinolinilmetilo, benzofurilbencilo, tienilbencilo, benzotienilbencilo, indolilbencilo, isoxazolilbencilo, pirazolilbencilo, piridinilbencilo, pirimidinilbencilo o fenilpiridinilmetilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

40 Ejemplos de sustituyentes adecuados en R¹³ incluyen halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁₋₆, hidroxilo-alquilo de (C₁₋₆), trifluorometilo, aril-alquilo de (C₁₋₆), hidroxilo, alcoxi de C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, ariloxi, aril-alcoxi de (C₁₋₆), metilendioxi, alquil C₁₋₆-tio, ariltio, alquil C₁₋₆-sulfonilo, arilsulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, amino, alquil C₁₋₆-amino, di-alquil (C₁₋₆)-amino, fenilamino, [alquil (C₁₋₆)](fenil)amino, piridinilamino, pirrolidinilo, morfolinilo, alquil C₂₋₆-carbonilamino, benzofurilcarbonilamino, alcoxi C₂₋₆-carbonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, arilsulfonilamino, formilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, carboxi, alcoxi C₂₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, di-alquil (C₁₋₆)-aminocarbonilo, benzotienilmetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆-aminosulfonilo y di-alquil (C₁₋₆)-aminosulfonilo.

45 Ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R¹³ incluyen halógeno, ciano, alquilo de C₁₋₆, hidroxilo-alquilo de (C₁₋₆), trifluorometilo, aril-alquilo de (C₁₋₆), hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, trifluorometoxi, ariloxi, aril-alcoxi de (C₁₋₆), metilendioxi, alquil C₁₋₆-tio, ariltio, arilsulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, amino, fenilamino, [alquil (C₁₋₆)](fenil)amino, piridinilamino, pirrolidinilo, morfolinilo, alquil C₂₋₆-carbonilamino, benzofurilcarbonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, arilsulfonilamino, alquil C₂₋₆-carbonilo, aminocarbonilo y benzotienilmetilaminocarbonilo.

50 Ejemplos de sustituyentes típicos en R¹³ incluyen halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, ariloxi, alquil C₁₋₆-tio, alquil C₁₋₆-sulfonilo, amino, alquil C₁₋₆-amino, di-alquil (C₁₋₆)-amino, fenilamino, [alquil (C₁₋₆)](fenil)amino, morfolinilo, alquil C₂₋₆-carbonilamino, alcoxi C₂₋₆-carbonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, formilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, carboxi, alcoxi C₂₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, di-alquil (C₁₋₆)-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆-aminosulfonilo y di-alquil (C₁₋₆)-aminosulfonilo; especialmente halógeno, alquilo de C₁₋₆, fenilamino, [alquil (C₁₋₆)](fenil)amino, morfolinilo o alquil C₂₋₆-

carbonilo.

Ejemplos de sustituyentes representativos en R¹³ incluyen fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, hidroximetilo, trifluorometilo, bencilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, benciloxi, metilendioxi, metiltio, feniltio, metilsulfonilo, fenilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, fenilamino, *N*-metil-*N*-fenilamino, piridinilamino, pirrolidinilo, morfolinilo, acetilamino, benzofurilcarbonilamino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, benzotienilmetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

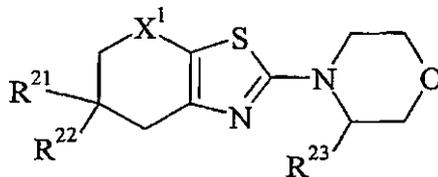
Ejemplos seleccionados de sustituyentes representativos en R¹³ incluyen fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, hidroximetilo, trifluorometilo, bencilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, fenoxi, benciloxi, metilendioxi, metiltio, feniltio, fenilsulfonilo, metilsulfonilo, morfolinilo, acetilamino, *N*-metil-*N*-fenilamino, piridinilamino, pirrolidinilo, morfolinilo, acetilamino, benzofurilcarbonilamino, metilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, acetilo, aminocarbonilo y benzotienilmetilaminocarbonilo.

Ejemplos de sustituyentes particulares en R¹³ incluyen fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, metiltio, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, fenilamino, *N*-metil-*N*-fenilamino, morfolinilo, acetilamino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo; especialmente cloro, bromo, metilo, fenilamino, *N*-metil-*N*-fenilamino, morfolinilo o acetilo.

Valores específicos de R¹³ incluyen hidrógeno, fenoximetilo, feniltiommetilo, aminometilo, fenilaminometilo, *N*-metil-*N*-fenilaminometilo, piridinilaminometilo, benzofurilcarbonilaminometilo, fenilsulfonilaminometilo, benzotienilmetilaminocarbonilmetilo, bencilo, clorobencilo, bromobencilo, pirrolidinilbencilo, morfolinilbencilo, feniletilo, naftilmetilo, fenilpropinilo, bifenilmetilo, fluorobifenilmetilo, difluorobifenilmetilo, clorobifenilmetilo, diclorobifenilmetilo, bromobifenilmetilo, cianobifenilmetilo, metilbifenilmetilo, (fluoro)(metil)bifenilmetilo, dimetilbifenilmetilo, hidroximetilbifenilmetilo, trifluorometilbifenilmetilo, bis(trifluorometil)bifenilmetilo, metoxibifenilmetilo, dimetoxibifenilmetilo, etoxibifenilmetilo, metilendioxi bifenilmetilo, trifluorometoxibifenilmetilo, fenoxibifenilmetilo, metiltiobifenilmetilo, aminobifenilmetilo, acetilaminobifenilmetilo, metilsulfonilaminobifenilmetilo, acetilbifenilmetilo, aminocarbonilbifenilmetilo, naftilfenilmetilo, indolinilmetilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilmetilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilmetilo, piperidinilcarbonilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilcarbonilo, metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinilcarbonilo, metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolinilcarbonilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilcarbonilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalinilcarbonilo, benzotienilmetilo, indolilmetilo, metilindolilmetilo, hidroxindolilmetilo, benciloxindolilmetilo, acetilindolilmetilo, metilsulfoniloindolilmetilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilmetilo, bencimidazolilmetilo, benzotriazolilmetilo, bromopiridinilmetilo, quinolinilmetilo, isoquinolinilmetilo, benzofurilbencilo, tienilbencilo, metiltienilbencilo, acetiltienilbencilo, benzotienilbencilo, fenilsulfonilindolilbencilo, dimetilisoxazolilbencilo, metilpirazolilbencilo, bencilpirazolilbencilo, piridinilbencilo, fluoropiridinilbencilo, cloropiridinilbencilo, metoxipiridinilbencilo, pirimidinilbencilo y fenilpiridinilmetilo.

Valores típicos de R¹³ incluye hidrógeno, fenilaminometilo, *N*-metil-*N*-fenilaminometilo, bencilo, clorobencilo, bromobencilo, morfolinil-bencilo, feniletilo, naftilmetilo, indolinilmetilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilmetilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilmetilo, indolilmetilo, metilindolilmetilo y acetilindolilmetilo.

Otra subclase de nuevos compuestos según la invención está representada por los compuestos de fórmula (IIB), y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos:



(IIB)

en la que

-X¹ - es como se ha definido antes;

R²¹ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido; y

R²² representa hidrógeno; o alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil de C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo de (C₁₋₆), heterocicloalquilo de C₃₋₇, heterocicloalquil de C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), heteroarilo o heteroaril-alquilo de (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

5 R²¹ y R²², cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, representan cicloalquilo de C₃₋₇ o heterocicloalquilo de C₃₋₇, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

10 R²³ representa alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo de (C₁₋₆), aril-alquenilo de (C₂₋₆), aril-alquinilo de (C₂₋₆), biaril-alquilo de (C₁₋₆), heterocicloalquilo de C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-carbonilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo de (C₁₋₆), heteroaril-aril-alquilo de (C₁₋₆) o aril-heteroaril-alquilo de (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

La presente invención proporciona asimismo un compuesto de fórmula (IIB) como se representa anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

15 R²³ representa alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo de (C₁₋₆), heterocicloalquilo de C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), heteroarilo o heteroaril-alquilo de (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

-X¹-, R²¹ y R²² son como se han definido anteriormente.

20 Cuando se señala que R²¹ y/o R²² y/o R²³ en el compuesto de fórmula (IIB) anterior está opcionalmente sustituido, este grupo puede estar no sustituido, o sustituido con uno o más sustituyentes. Típicamente, R²¹ y/o R²² y/o R²³ estará no sustituido, o sustituido con uno o dos sustituyentes. Adecuadamente, R²¹ y/o R²² y/o R²³ estará no sustituido o monosustituido.

Adecuadamente, R²¹ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ no sustituido.

Adecuadamente, R²² representa hidrógeno; o alquilo de C₁₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

25 Ejemplos de sustituyentes típicos en R²¹ y/o R²² incluyen halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi de C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, ariloxi, alquil C₁₋₆-tio, alquil C₁₋₆-sulfonilo, amino, alquil C₁₋₆-amino, di-alquil (C₁₋₆)-amino, alquil C₂₋₆-carbonilamino, alcoxi C₂₋₆-carbonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, formilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, carboxi, alcoxi C₂₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-amino-carbonilo, di-alquil (C₁₋₆)-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆-aminosulfonilo y di-alquil (C₁₋₆)-aminosulfonilo; especialmente halógeno, alcoxi de C₁₋₆ o alquil C₁₋₆-tio.

30 Ejemplos de sustituyentes particulares en R²¹ y/o R²² incluyen fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, metiltio, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo; especialmente cloro, metoxi o metiltio.

Valores típicos de R²¹ incluyen hidrógeno y metilo. En una realización, R²¹ es hidrógeno. En otra realización, R²¹ es metilo.

Valores típicos de R²² incluyen hidrógeno, metilo, *n*-propilo, isopropilo, fenilo, clorofenilo, metoxifenilo, metiltiofenilo y furilo. Un valor particular de R²² es metilo.

40 Alternativamente, R²¹ y R²² pueden formar conjuntamente un enlace espiro. De este modo, R²¹ y R²², cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, pueden representar cicloalquilo de C₃₋₇ o heterocicloalquilo de C₃₋₇, cualquiera de cuyos grupos puede estar no sustituido, o sustituido con uno o más, típicamente con uno o dos, sustituyentes. En este contexto, R²¹ y R²², cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, pueden representar adecuadamente un anillo ciclopentilo, ciclohexilo, de pirrolidina o de piperidina opcionalmente sustituido, especialmente ciclopentilo o ciclohexilo.

Típicamente, R²³ representa alquilo de C₁₋₆, aril-alquilo de (C₁₋₆), aril-alquinilo de (C₂₋₆), biaril-alquilo de (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-carbonilo, heteroaril-alquilo de (C₁₋₆), heteroaril-aril-alquilo de (C₁₋₆) o aril-heteroaril-alquilo de (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

50 Adecuadamente, R²³ representa alquilo de C₁₋₆, aril-alquilo de (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆) o heteroaril-alquilo de (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes.

En una realización representativa, R²³ representa alquilo de C₁₋₆, aril-alquilo de (C₁₋₆), biaril-alquilo de (C₁₋₆), heteroaril-alquilo de (C₁₋₆) o heteroaril-aril-alquilo de (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Preferiblemente, R²³ representa metilo, arilmetilo, biarilmetilo, heteroarilmetilo o heteroaril-arilmetilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En una realización particular, R²³ representa indolil-alquilo de (C₁₋₆) sustituido o no sustituido. Ventajosamente, R²³ representa indolilmetilo sustituido o no sustituido.

Ilustrativamente, R²³ representa metilo, bencilo, feniletilo, naftilmetilo, fenilpropinilo, bifenilmetilo, naftilfenilmetilo, indolinilmetilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilmetilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilmetilo, piperidinilcarbonilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilcarbonilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilcarbonilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilcarbonilo, benzotienilmetilo, indolilmetilo, pirrolo[2,3-*b*]-piridinilmetilo, bencimidazolilmetilo, benzotriazolilmetilo, piridinilmetilo, quinolinilmetilo, isoquinolinilmetilo, benzofurilbencilo, tienilbencilo, benzotienilbencilo, indolilbencilo, isoxazolilbencilo, pirazolilbencilo, piridinilbencilo, pirimidinilbencilo o fenilpiridinilmetilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Ejemplos de sustituyentes adecuados en R²³ incluyen halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁₋₆, hidroxil-alquilo de (C₁₋₆), trifluorometilo, aril-alquilo de (C₁₋₆), hidroxil, alcoxi de C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, ariloxi, aril-alcoxi de (C₁₋₆), metilendioxi, alquil C₁₋₆-tio, ariltio, alquil C₁₋₆-sulfonilo, arilsulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, amino, alquil C₁₋₆-amino, di-alquil (C₁₋₆)-amino, fenilamino, [alquil (C₁₋₆)](fenil)amino, piridinilamino, pirrolidinilo, morfolinilo, alquil C₂₋₆-carbonilamino, benzofurilcarbonilamino, alcoxi C₂₋₆-carbonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, arilsulfonilamino, formilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, carboxi, alcoxi C₂₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, di-alquil (C₁₋₆)-aminocarbonilo, benzotienilmetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆-aminosulfonilo y di-alquil (C₁₋₆)-aminosulfonilo.

Ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R²³ incluyen halógeno, ciano, alquilo de C₁₋₆, hidroxil-alquilo de (C₁₋₆), trifluorometilo, aril-alquilo de (C₁₋₆), hidroxil, alcoxi de C₁₋₆, trifluorometoxi, ariloxi, aril-alcoxi de (C₁₋₆), metilendioxi, alquil C₁₋₆-tio, ariltio, arilsulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, amino, fenilamino, [alquil (C₁₋₆)](fenil)amino, piridinilamino, pirrolidinilo, morfolinilo, alquil C₂₋₆-carbonilamino, benzofurilcarbonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, arilsulfonilamino, alquil C₂₋₆-carbonilo, aminocarbonilo y benzotienilmetilaminocarbonilo.

Ejemplos de sustituyentes típicos en R²³ incluyen halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxil, alcoxi de C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, ariloxi, alquil C₁₋₆-tio, alquil C₁₋₆-sulfonilo, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)-amino, fenilamino, [alquil (C₁₋₆)](fenil)amino, morfolinilo, alquil C₂₋₆-carbonilamino, alcoxi C₂₋₆-carbonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, formilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, carboxi, alcoxi C₂₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, di-alquil (C₁₋₆)-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆-aminosulfonilo y di-alquil (C₁₋₆)-aminosulfonilo; especialmente halógeno, alquilo de C₁₋₆, fenilamino, [alquil (C₁₋₆)](fenil)amino, morfolinil o alquil C₂₋₆-carbonilo.

Ejemplos de sustituyentes representativos en R²³ incluyen fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, hidroximetilo, trifluorometilo, bencilo, hidroxil, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, benciloxi, metilendioxi, metiltio, feniltio, metilsulfonilo, fenilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, fenilamino, *N*-metil-*N*-fenilamino, piridinilamino, pirrolidinilo, morfolinilo, acetilamino, benzofurilcarbonilamino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, benzotienilmetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

Ejemplos seleccionados de sustituyentes representativos en R²³ incluyen fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, hidroximetilo, trifluorometilo, bencilo, hidroxil, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, fenoxi, benciloxi, metilendioxi, metiltio, feniltio, fenilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, fenilamino, *N*-metil-*N*-fenilamino, piridinilamino, pirrolidinilo, morfolinilo, acetilamino, benzofurilcarbonilamino, metilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, acetilo, aminocarbonilo y benzotienilmetilaminocarbonilo.

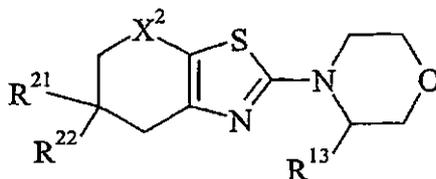
Ejemplos de sustituyentes particulares en R²³ incluyen fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, hidroxil, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, metiltio, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, fenilamino, *N*-metil-*N*-fenilamino, morfolinilo, acetilamino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo; especialmente cloro, bromo, metilo, fenilamino, *N*-metil-*N*-fenilamino, morfolinilo o acetilo.

Valores específicos de R²³ incluyen fenoximetilo, feniltiommetilo, aminometilo, fenilaminometilo, *N*-metil-*N*-fenilaminometilo, piridinilaminometilo, benzofurilcarbonilaminometilo, fenilsulfonilaminometilo, benzotienilmetilaminocarbonilmetilo, bencilo, clorobencilo, bromobencilo, pirrolidinilbencilo, morfolinilbencilo, feniletilo, naftilmetilo, fenilpropinilo, bifenilmetilo, fluorobifenilmetilo, difluorobifenilmetilo, clorobifenilmetilo,

5 diclorobifenilmetilo, bromobifenilmetilo, cianobifenilmetilo, metilbifenilmetilo, (fluoro)(metil)bifenilmetilo, dimetilbifenilmetilo, hidroximetilbifenilmetilo, trifluorometilbifenilmetilo, bis(trifluorometil)bifenilmetilo, metoxibifenilmetilo, dimetoxibifenilmetilo, etoxibifenilmetilo, metilendioxibifenilmetilo, trifluorometoxibifenilmetilo, fenoxibifenilmetilo, metiltiobifenilmetilo, aminobifenilmetilo, acetilaminobifenilmetilo, metilsulfonilaminobifenilmetilo, acetilbifenilmetilo, aminocarbonilbifenilmetilo, naftilfenilmetilo, indolinilmetilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilmetilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilmetilo, piperidinilcarbonilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilcarbonilo, metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinilcarbonilo, metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolinilcarbonilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilcarbonilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalinilcarbonilo, benzotienilmetilo, indolilmetilo, metilindolilmetilo, hidroxindolilmetilo, benciloxindolilmetilo, acetilindolilmetilo, metilsulfoniloxindolilmetilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilmetilo, bencimidazolilmetilo, benzotriazolilmetilo, bromopiridinilmetilo, quinolinilmetilo, isoquinolinilmetilo, benzotienilbencilo, tienilbencilo, metiltienilbencilo, acetiltienilbencilo, benzotienilbencilo, fenilsulfonilindolilbencilo, dimetilisoxazolilbencilo, metilpirazolilbencilo, bencilpirazolilbencilo, piridinilbencilo, fluoropiridinilbencilo, cloropiridinilbencilo, metoxipiridinilbencilo, pirimidinilbencilo y fenilpiridinilmetilo.

10
15 Valores típicos de R²³ incluyen fenilaminometilo, *N*-metil-*N*-fenilaminometilo, bencilo, clorobencilo, bromobencilo, morfolinil-bencilo, feniletilo, naftilmetilo, indolinilmetilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilmetilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilmetilo, indolilmetilo, metilindolilmetilo y acetilindolilmetilo.

Una subclase adicional de nuevos compuestos según la invención está representada por los compuestos de fórmula (IIC), y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos:



(IIC)

20 en la que

-X²- representa un grupo de fórmula (b), (c), (d), (f), (g) o (h) como se ha definido antes;

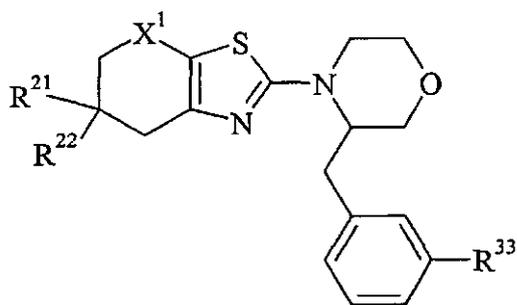
R¹³ es como se ha definido antes con relación a la fórmula (IIA); y

R²¹ y R²² son como se han definido anteriormente con relación a la fórmula (IIB).

Adecuadamente, -X²- representa un grupo de fórmula (b), (c) o (d) como se ha definido antes.

25 En una realización, -X²- representa un grupo de fórmula (b). En otra realización, -X²- representa un grupo de fórmula (c). En una realización adicional, -X²- representa un grupo de fórmula (d). En todavía otra realización, -X²- representa un grupo de fórmula (f). En aún una realización adicional, -X²- representa un grupo de fórmula (g). En una realización adicional, -X²- representa un grupo de fórmula (h).

30 Un subgrupo particular de los compuestos de fórmula (IIB) está representado por los compuestos de fórmula (IID), y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos:



(IID)

en la que

$-X^1$ -, R^{21} y R^{22} son como se han definido anteriormente; y

5 R^{33} representa arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En una realización, R^{33} representa arilo no sustituido o sustituido. En otra realización, R^{33} representa heteroarilo no sustituido o sustituido.

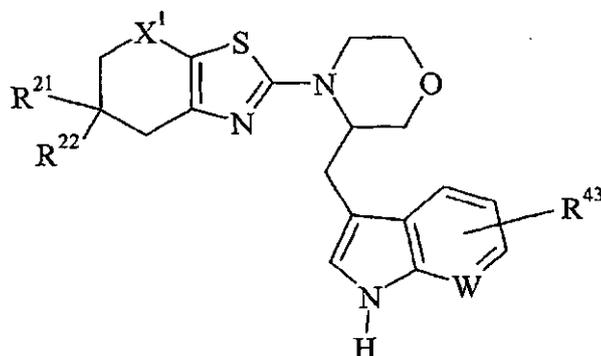
10 Ilustrativamente, R^{33} representa fenilo, naftilo, benzofurilo, tienilo, benzotienilo, indolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo o pirimidinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^{33} incluyen halógeno, ciano, alquilo de C_{1-6} , hidroxialquilo de (C_{1-6}), trifluorometilo, alcoxi de C_{1-6} , trifluorometoxi, ariloxi, metilendioxi, alquil C_{1-6} -tio, arilsulfonilo, amino, alquil C_{2-6} -carbonilamino, alquil C_{1-6} -sulfonilamino, alquil C_{2-6} -carbonilo y aminocarbonilo.

15 Ejemplos seleccionados de sustituyentes representativos en R^{33} incluyen fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, hidroximetilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, fenoxi, metilendioxi, metiltio, fenilsulfonilo, amino, acetilamino, metilsulfonilamino, acetilo y aminocarbonilo.

20 Valores específicos de R^{33} incluyen fenilo, fluorofenilo, difluorofenilo, clorofenilo, diclorofenilo, bromofenilo, cianofenilo, metilfenilo, (fluoro)(metil)fenilo, dimetilfenilo, hidroximetilfenilo, trifluorometilfenilo, bis(trifluorometil)-fenilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo, etoxifenilo, metilendioxfenilo, trifluorometoxifenilo, fenoxifenilo, metiltiofenilo, aminofenilo, acetilamino-fenilo, metilsulfonilaminofenilo, acetilfenilo, aminocarbonilfenilo, naftilo, benzofurilo, tienilo, metiltienilo, acetiltienilo, benzotienilo, fenilsulfonilindolilo, dimetilisoxazolilo, metilpirazolilo, bencilpirazolilo, piridinilo, fluoropiridinilo, cloropiridinilo, metoxipiridinilo y pirimidinilbencilo.

Otro subgrupo particular de los compuestos de fórmula (IIB) está representado por los compuestos de fórmula (IIE), y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos:



(IIE)

25

en la que

-X¹-, R²¹ y R²² son como se han definido anteriormente;

W representa CH o N; y

5 R⁴³ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C₁₋₆, hidroxil-alquilo de (C₁₋₆), trifluorometilo, aril-alquilo de (C₁₋₆), hidroxil-, alcoxil- de C₁₋₆, trifluorometoxil-, ariloxil-, aril-alcoxil- de (C₁₋₆), alquil C₁₋₆-tio, arilsulfonil-, alquil C₁₋₆-sulfoniloxil-, amino-, alquil C₂₋₆-carbonilamino-, alquil C₁₋₆-sulfonilamino-, alquil C₂₋₆-carbonilo o aminocarbonilo.

En una realización preferida, W es CH. En otra realización, W es N.

Valores adecuados de R⁴³ incluyen hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, hidroxil-, aril-alcoxil- de (C₁₋₆) y alquil C₁₋₆-sulfoniloxil-.

10 Valores específicos de R⁴³ incluyen hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, hidroximetilo, trifluorometilo, bencilo, hidroxil-, metoxil-, etoxil-, trifluorometoxil-, fenoxil-, benciloxil-, metiltio-, fenilsulfonil-, metilsulfoniloxil-, amino-, acetilamino-, metilsulfonilamino-, acetilo y aminocarbonilo; especialmente hidrógeno, metilo, hidroxil-, benciloxil- o metilsulfoniloxil-.

Un valor particular de R⁴³ es hidrógeno.

15 Los nuevos compuestos específicos de acuerdo con la presente invención incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los Ejemplos 1-5, 7-42, 45-47, 49, 50, y 51-158 que se acompañan, y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un nuevo compuesto de acuerdo con la invención según se describe anteriormente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

20 Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden tener una forma adecuada para administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o una forma adecuada para administración mediante inhalación o insuflación.

25 Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tener la forma de, por ejemplo, comprimidos, pastillas para chupar o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes aglutinantes (p.ej., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (p.ej., lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato cálcico); lubricantes (p.ej. estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (p.ej., almidón de patata o glicolato sódico); o agentes humectantes (p.ej., laurilsulfato sódico). Los comprimidos se pueden recubrir por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tener la forma de, por ejemplo, disoluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, como agentes de suspensión, emulsionantes, vehículos no acuosos o conservantes. Las preparaciones pueden contener también sales tamponantes, saborizantes, colorantes o edulcorantes, según sea apropiado.

35 Se pueden formular adecuadamente preparaciones para administración oral para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo.

Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas para chupar, de forma convencional.

40 Los compuestos de fórmula (I) se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, p.ej. inyección de bolo o infusión. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosis unitaria, p.ej. en ampollas de cristal o en envases multidosis, p.ej. viales de cristal. Las composiciones para inyección pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes, conservantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, p.ej. agua estéril exenta de pirógenos, antes de su uso.

45 Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de fórmula (I) se pueden formular también como una preparación de liberación prolongada. Tales formulaciones de actuación prolongada se pueden administrar mediante implantación o mediante inyección intramuscular.

50 Para administración nasal o administración mediante inhalación, los compuestos según la presente invención se pueden suministrar convenientemente en forma de una presentación de pulverizador de aerosol para envases a presión o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, p.ej. diclorodifluorometano, fluorotriclorometano,

diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas o mezcla de gases adecuados.

Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo de suministro que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contengan el ingrediente activo. El envase o dispositivo de suministro puede estar acompañado de instrucciones para administración.

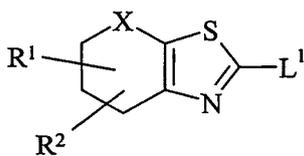
- 5 Para administración tópica, los compuestos según la presente invención se pueden formular convenientemente en un ungüento adecuado, que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, petróleo líquido, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, los compuestos según la presente invención se pueden formular en una loción adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, alcohol bencilico, 2-octildodecanol y agua.

- 15 Para administración oftálmica, los compuestos según la presente invención se pueden formular convenientemente como suspensiones microionizadas en disolución salina estéril con pH ajustado, isotónica, bien con o sin un conservante como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo nitrato fenilmercúrico, cloruro de bencilalconio o acetato de clorhexidina. Alternativamente, para administración oftálmica, los compuestos se pueden formular en un ungüento como vaselina.

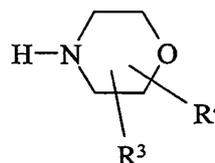
- 20 Para administración rectal, los compuestos según la presente invención se pueden formular convenientemente como supositorios. Estos se pueden preparar mezclando el componente activo con un excipiente adecuado no irritante, que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal, y de esta forma se funda en el recto para liberar el componente activo. Tales materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

- 25 La cantidad de un compuesto de la invención requerida para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad particular variará dependiendo del compuesto elegido y del estado del paciente a tratar. En general, sin embargo, las dosis diarias pueden oscilar desde aproximadamente 10 ng/kg hasta 1000 mg/kg, típicamente de 100 ng/kg a 100 mg/kg, p.ej. 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, p.ej. de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg, para administración nasal o administración mediante inhalación o insuflación.

- 30 Los compuestos de fórmula (I) anteriores se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV):



(III)



(IV)

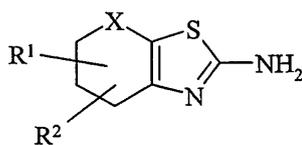
en la que R¹, R², R³, R⁴, y X son como se definen anteriormente, y L¹ representa un grupo saliente adecuado.

El grupo saliente L¹ es típicamente un átomo de halógeno, p.ej. bromo.

- 35 La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, p.ej. un alcohol inferior tal como isopropanol, o un éter cíclico como tetrahidrofurano, típicamente en condiciones básicas, p.ej., en presencia de una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

Alternativamente, la reacción se puede efectuar a temperatura elevada en un disolvente tal como 2-etoxietanol, en presencia de una cantidad catalítica de un ácido mineral, p.ej. ácido clorhídrico concentrado.

- 40 Los intermedios de fórmula (III) anterior, en la que L¹ es bromo, se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (V):

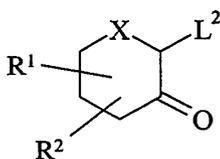


(V)

en la que R^1 , R^2 , y X son como se definen anteriormente, mediante diazotización/bromación.

La reacción se efectúa convenientemente agitando el compuesto (V) con nitrito de *tert*-butilo y bromuro de cobre(II) en un disolvente adecuado, p.ej. acetonitrilo.

- 5 Los intermedios de fórmula (V) anterior se pueden preparar haciendo reaccionar tiourea con un compuesto de fórmula (VI):



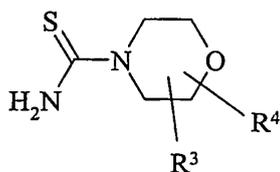
(VI)

en la que R^1 , R^2 , y X son como se definen anteriormente, y L^2 representa un grupo saliente adecuado.

El grupo saliente L^2 es típicamente un átomo de halógeno, p.ej. bromo.

- 10 La reacción se efectúa convenientemente a temperatura elevada en un disolvente adecuado, p.ej. un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, típicamente en condiciones básicas, p.ej. en presencia de una base orgánica como *N,N*-diisopropiletilamina.

- 15 En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI) como se define anteriormente con un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

en la que R^3 y R^4 son como se definen anteriormente, en condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre tiourea y el compuesto (VI).

- 20 Cuando no están disponibles en el comercio, los materiales de partida de fórmula (IV), (VI) y (VII) se pueden preparar mediante métodos análogos a los descritos en los Ejemplos adjuntos, o mediante métodos estándar bien conocidos en la técnica.

- 25 Se entenderá que cualquier compuesto de fórmula (I) inicialmente obtenido a partir de cualquiera de los procedimientos anteriores podrá, cuando sea adecuado, elaborarse posteriormente hasta un compuesto adicional de fórmula (I) mediante técnicas conocidas en la técnica. A modo de ejemplo, un compuesto de fórmula (IA) se puede convertir en el compuesto correspondiente de fórmula (IB) mediante tratamiento con reactivo de Lawesson (es decir, 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditiazol-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro). De forma similar, un compuesto de fórmula (IE) se puede convertir en el compuesto correspondiente de fórmula (IF) mediante tratamiento con reactivo de Lawesson. Un compuesto de fórmula (IA) se puede convertir en el compuesto correspondiente de fórmula (IC) mediante tratamiento con un derivado de hidroxilamina de fórmula H_2N-OR^5 . Un compuesto de fórmula (IA) se puede convertir en el compuesto de fórmula (ID) mediante tratamiento con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio. Un compuesto de fórmula (IA) se puede convertir en el compuesto correspondiente de fórmula (IG) mediante

tratamiento con ácido hidroxilamina-O-sulfónico, típicamente en presencia de ácido fórmico a una temperatura elevada. Un compuesto de fórmula (IA) se puede convertir en el compuesto correspondiente de fórmula (IH) mediante tratamiento con hidrato de hidrazina. Un compuesto de fórmula (IC) se puede convertir en el compuesto correspondiente de fórmula (IE) mediante tratamiento con cloruro de *p*-toluenosulfonilo, típicamente en presencia de piridina a una temperatura elevada. Un compuesto de fórmula (IA) en la que R¹ es hidrógeno se puede convertir en el compuesto correspondiente en el que R¹ es metilo mediante tratamiento con un haluro de metilo, p.ej. yodometano, en presencia de una base fuerte, p.ej. diisopropilamidiuro de litio.

Un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa aril-alquilo de C₁₋₆, sustituido en el resto arílico con un átomo de halógeno tal como bromo, se puede convertir en el compuesto correspondiente, en el que R³ representa biaril-alquilo de C₁₋₆ o heteroaril-aril-alquilo de C₁₋₆ mediante tratamiento con, respectivamente, un ácido aril- o heteroarilborónico, en presencia de un catalizador. De forma similar, un compuesto de fórmula (I), en la que R³ representa heteroaril-alquilo de C₁₋₆, sustituido en el resto heteroarílico con un átomo de halógeno tal como bromo, se puede convertir en el compuesto correspondiente, en el que R³ representa aril-heteroaril-alquilo de C₁₋₆, mediante tratamiento con un ácido arilborónico, en presencia de un catalizador. El catalizador puede ser típicamente un catalizador de metal de transición. Un catalizador adecuado es tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), en cuyo caso la transformación se puede efectuar convenientemente a una temperatura elevada en presencia de una base tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio, en un disolvente inerte tal como 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano. Alternativamente, el catalizador puede ser acetato de paladio(II), en cuyo caso la transformación se puede efectuar convenientemente a una temperatura elevada en presencia de 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo y fosfato de potasio.

Un compuesto de fórmula (I), en la que R³ representa hidroximetilo, se puede convertir en el compuesto correspondiente en el que R³ representa un resto aminometilo sustituido, p.ej. fenilaminometilo, *N*-metil-*N*-fenilaminometilo, piridin-3-ilaminometilo, indolin-1-ilmetilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il-metilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il-metilo, mediante un procedimiento en dos etapas que comprende: (i) oxidación de Swern del derivado hidroximetílico mediante tratamiento con cloruro de oxalilo y dimetilsulfóxido en presencia de trietilamina; y (ii) aminación reductora del derivado formílico así obtenido, mediante tratamiento con la amina apropiada, p.ej. anilina, *N*-metilanilina, 3-aminopiridina, indolina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, en presencia de un agente reductor tal como cianoborohidruro sódico.

Un compuesto de fórmula (I), en la que R³ representa hidroximetilo, se puede convertir en el compuesto correspondiente, en el que R³ representa un resto heterocicloalquilcarbonílico de C₃₋₇ opcionalmente sustituido, p.ej. piperidin-1-ilcarbonilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilcarbonilo, 6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilcarbonilo, 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilcarbonilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilcarbonilo o 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-1-il-carbonilo, mediante un procedimiento en dos etapas que comprende: (i) oxidación del resto hidroximetílico mediante tratamiento con permanganato potásico; y (ii) reacción del derivado carboxi así obtenido con la amina apropiada, p.ej. piperidina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina, en presencia de un agente de condensación tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, o hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU).

Un compuesto de fórmula (I), en la que R³ contiene un resto fenilo sustituido con cloro, se puede convertir en el compuesto correspondiente, en el que el anillo fenílico está sustituido con morfolin-4-ilo, mediante tratamiento con morfolina, en presencia de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), 2-(di-*tert*-butilfosfina)bifenilo y *tert*-butóxido sódico. Un compuesto de fórmula (I), en la que R³ contiene un resto fenílico sustituido con bromo, se puede convertir en el compuesto correspondiente, en el que el anillo fenílico está sustituido con pirrolidin-1-ilo, mediante tratamiento con pirrolidina en presencia de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo y una base tal como carbonato potásico. Un compuesto de fórmula (I), en la que R³ contiene un resto de indol, se puede metilar en el anillo de indol mediante tratamiento con un haluro de metilo, p.ej. yodometano, en presencia de una base fuerte tal como hidruro sódico. Un compuesto de fórmula (I), en la que R³ contiene un resto de indol, se puede acetilar en el anillo de indol mediante tratamiento con anhídrido acético y 4-dimetilamino-piridina, típicamente en presencia de una base orgánica tal como trietilamina. Un compuesto de fórmula (I), en la que R³ contiene un resto de indolina, se puede convertir en el compuesto correspondiente, en el que R³ contiene un resto de indol, mediante tratamiento con un agente oxidante tal como dióxido de manganeso. Un compuesto de fórmula (I), en la que R³ contiene un sustituyente alquil (C₁₋₆)sulfonilo, p.ej. metilsulfonilo, mediante tratamiento con un haluro de alquil(C₁₋₆)sulfonilo p.ej. cloruro de metanosulfonilo. Un compuesto de fórmula (I), en la que R³ contiene un resto amino (-NH₂) o carboxi (-CO₂H), se puede convertir en el compuesto correspondiente, en el que R³ contiene un resto amido (-NHCO- o -CONH-, respectivamente), mediante tratamiento con, respectivamente, un compuesto que contiene un grupo carboxi o amino, en presencia de hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), típicamente en un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida. Un compuesto de fórmula (I), en la que R³ contiene un sustituyente amino, se puede convertir en el compuesto correspondiente, en el que R³ contiene un sustituyente arilsulfonilamino, p.ej. fenilsulfonilamino, mediante tratamiento con un haluro de arilsulfonilo, p.ej. cloruro de bencenosulfonilo.

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

- 5 Cuando los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos según la invención originan mezclas de estereoisómeros, estos estereoisómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales. En particular, cuando se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de fórmula (I), éste se puede producir a partir de una mezcla correspondiente de enantiómeros, usando cualquier procedimiento convencional adecuado para resolver enantiómeros. Así, por ejemplo, se pueden producir derivados diastereoméricos, p.ej. sales, mediante reacción de una mezcla de enantiómeros de fórmula (I), p.ej. un racemato y un compuesto quiral apropiado, p.ej. una base quiral. Los diastereómeros se pueden separar entonces por cualquier medio conveniente, por ejemplo mediante cristalización, y el enantiómero deseado se puede recuperar, p.ej. mediante tratamiento con un ácido en el caso de que el diastereómero sea una sal. En otro procedimiento de resolución, un racemato de fórmula (I) se puede separar usando HPLC quiral. Además, si se desea, un enantiómero particular se puede obtener usando un intermedio quiral apropiado en uno de los procedimientos descritos anteriormente. Alternativamente, un enantiómero particular se puede obtener llevando a cabo una biotransformación enzimática específica para el enantiómero, p.ej. una hidrólisis de éster usando una esterasa, y luego purificando sólo el ácido hidrolizado enantioméricamente puro de la antípoda del éster que no ha reaccionado. También se pueden usar cromatografía, 10 recristalización y otros procedimientos de separación convencionales con productos intermedios o finales cuando se desea obtener un isómero geométrico particular de la invención. 15 20

Durante cualquiera de las secuencias sintéticas anteriores, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas afectadas. Esto se puede lograr por medios de 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 y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3ª edición, 1999. Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica. 25

Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de compuestos según la invención.

Los compuestos según esta invención inhiben potentemente la actividad de PI3K α y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ humanas.

30 *Ensayos de inhibición enzimática*

Se llevó a cabo la medición de la capacidad de compuestos para inhibir la actividad de cinasa de lípidos de las cuatro isoformas de PI3-cinasa de clase 1 (α , β , γ y δ), usando un ensayo de fluorescencia resuelto en el tiempo, homogéneo, disponible en el comercio, según se describió por Gray *et al.*, *Anal. Biochem.*, 2003, **313**, 234-245, según las instrucciones del fabricante (Upstate). Todos los ensayos se realizaron a 2 μ M de ATP y a una 35 concentración de PI3 cinasa de clase 1 purificada conocida por generar producto dentro del intervalo lineal del ensayo. Se añadieron al ensayo diluciones de inhibidor en DMSO, y se compararon con ensayos realizados en presencia de DMSO al 2% (v/v) solo (100% de actividad). La concentración de inhibidor requerida para inhibir la actividad de la enzima al 50% se indica como la IC₅₀. 40

Cuando se ensayaron en el ensayo anterior, se encontró que los compuestos de los Ejemplos adjuntos poseían todos ellos valores de IC₅₀ para 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

AcOH - ácido acético	EtOAc - acetato de etilo
Et ₂ O - éter dietílico	Me - metilo
MeCN - acetonitrilo	MeOH - metanol
DCM - diclorometano	DMSO - dimetilsulfóxido
IPA - isopropanol	THF - tetrahidrofurano
DMAP - 4-dimetilaminopiridina	PhMe - tolueno
Pd ₂ dba ₃ - tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)	

Ac - acetilo	dba - dibencilidenacetona
NMM - <i>N</i> -metilmorfolina	BOC - <i>tert</i> -butoxicarbonilo
DMF - <i>N,N</i> -dimetilformamida	EtOH - etanol
ⁱ Pr - isopropilo	^t Bu - <i>tert</i> -butilo
BINAP - 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo	
DIPEA - <i>N,N</i> -diisopropiletilamina	SiO ₂ – sílice
TMEDA - <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletildiamina	
HBTU - hexafluorofosfato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio	
r.t. - temperatura ambiente	RT - tiempo de retención
conc. - concentrado	sat. - saturado
H - hora	br - ancho
HPLC – Cromatografía de Líquidos de Altas Prestaciones	
LCMS - Cromatografía de Líquidos Espectrometría de Masas	
ES+ - Ionización Positiva mediante Electropulverización	

Condiciones analíticas

Todos los RMNs se obtuvieron a 300 MHz o a 400 MHz.

5 Los compuestos se nombraron con ayuda de ACD Labs Name (v. 7.0), suministrado por Advanced Chemical Development, Toronto, Canadá.

La pureza quiral se determinó mediante HPLC usando una columna CHIRALPAK AD 250*4,6 mm 10 µm; fase móvil: 40% de IPA, 60% de heptano; caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna 40°C.

10 Los Ejemplos 85-141 se prepararon como una biblioteca, y las purezas finales se determinaron mediante LCMS usando una columna Luna C18, 4,6 mm, 5 µm: fase móvil A: 99,9% de agua, 0,1% de ácido fórmico; fase móvil B: 99,9% de MeCN, 0,1% de ácido fórmico.

Programa de gradiente (caudal 6,5 ml/min, temperatura de la columna 35°C):

Tiempo	% de A	% de 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

La LC preparativa se llevó a cabo a pH 3,2 usando una columna Luna C18, 21,2 mm, 5 µm: fase móvil A: 90% de agua, 10% de MeCN, 0,1% de ácido fórmico; fase móvil B: 90% de MeCN, 10% de agua, 0,1% de ácido fórmico.

15 Programa de gradiente para método con pH 3,2 (caudal 20 ml/min, temperatura de la columna 35°C):

Tiempo	% de A	% de B
--------	--------	--------

0,00	95,0	5,0
11,00	5,0	95,0
11,50	95,0	5,0
12,00	95,0	5,0

Todas las reacciones que implicaban reactivos sensibles al aire o la humedad se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno, usando disolventes secos y utensilios de cristal.

INTERMEDIO 1 (MÉTODO A)

5 2-Bromociclohexano-1,3-diona

A una disolución agitada de ciclohexano-1,3-diona (1,12 g, 10 mmoles) en AcOH (20 ml) a r.t. se añadió bromo (1,6 g, 0,51 ml, 10 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después el producto se aisló mediante filtración. El precipitado se lavó dos veces con Et₂O (100 ml) y después se secó a vacío para dar el *compuesto del título* con rendimiento cuantativo como un sólido amarillo pálido, que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES+) 190,9 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 2

2-Bromo-5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona

A una disolución agitada de 5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona (1,4 g, 10 mmoles) en AcOH (20 ml) a r.t. se añadió bromo (1,6 g, 0,51 ml, 10 mmoles) gota a gota. La reacción se llevó a cabo según el Método A para dar el *compuesto del título* con rendimiento cuantativo como un sólido marrón claro, que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES+) 218,9 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 3

2-Bromo-5-isopropilciclohexano-1,3-diona

A una disolución agitada de 5-isopropilciclohexano-1,3-diona (2 g, 12,9 mmoles) en AcOH (20 ml) a r.t. se añadió bromo (2,06 g, 0,66 ml, 12,9 mmoles) gota a gota. La reacción se llevó entonces a cabo según el Método A para dar el *compuesto del título* (2,91 g, 96%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO-d₆) 2,55-2,48 (4H, m), 2,38-2,32 (1H, m), 1,91-1,82 (1H, m), 1,79-1,54 (1H, m), 0,87 (6H, d, J 6,7 Hz). LCMS (ES+) 234,9 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 4

2-Bromo-5-propilciclohexano-1,3-diona

A una disolución agitada de 5-propilciclohexano-1,3-diona (1,54 g, 10 mmoles) en AcOH (20 ml) a r.t. se añadió bromo (1,6 g, 0,51 ml, 1 mmol) gota a gota. La reacción se llevó a cabo según el Método A para dar el *compuesto del título* con rendimiento cuantativo como un sólido marrón claro, que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES+) 232,9 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 5

30 2-Bromo-5-fenilciclohexano-1,3-diona

A una disolución agitada de 5-fenilciclohexano-1,3-diona (1,88 g, 10 mmoles) en AcOH (20 ml) a r.t. se añadió bromo (1,6 g, 0,51 ml, 10 mmoles) gota a gota. La reacción se llevó a cabo según el Método A para dar el *compuesto del título* con rendimiento cuantativo como un sólido marrón claro, que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES+) 266,8 (M+H)⁺.

35 INTERMEDIO 6

2-Bromo-5-(4-clorofenil)ciclohexano-1,3-diona

A una disolución agitada de 5-(4-clorofenil)ciclohexano-1,3-diona (5 g, 22,6 mmoles) en AcOH (40 ml) a r.t. se añadió bromo (3,61 g, 1,15 ml, 22,6 mmoles) gota a gota. La reacción se llevó entonces a cabo según el Método A para dar el *compuesto del título* (2,0 g, 66%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO-d₆) 7,38 (4H, m), 3,41-3,38 (1H, m), 2,97-2,85 (2H, m), 2,67 (2H, dd, J 16,4 y 4,2 Hz), 2,50 (1H, bs).

INTERMEDIO 72-Bromo-4,4-dimetilciclohexano-1,3-diona

5 A una disolución agitada de 4,4-dimetilciclohexano-1,3-diona (1,4 g, 10 mmoles) en AcOH (20 ml) a r.t. se añadió bromo (1,6 g, 0,51 ml, 10 mmoles) gota a gota. La reacción se llevó a cabo según el Método A para dar el *compuesto del título* con rendimiento cuantativo como un sólido marrón claro, que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES+) 218,9 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 82-Bromo-5-metilciclohexano-1,3-diona

10 A una disolución agitada de 5-metilciclohexano-1,3-diona (1,26 g, 10 mmoles) en AcOH (20 ml) a r.t. se añadió bromo (1,6 g, 0,51 ml, 10 mmoles) gota a gota. La reacción se llevó a cabo según el Método A para dar el *compuesto del título* con rendimiento cuantativo como un sólido marrón claro, que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES+) 204,9 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 92-Bromo-5-(4-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diona

15 A una disolución agitada de 5-(4-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diona (5 g, 22,6 mmoles) en AcOH (40 ml) a r.t. se añadió bromo (3,61 g, 1,18 ml, 22,6 mmoles) gota a gota. La reacción se llevó entonces a cabo según el Método A para dar el *compuesto del título* con rendimiento cuantativo como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO-d₆) 7,24 (2H, d, J 8,6 Hz), 6,87 (2H, d, J 8,6 Hz), 3,72 (3H, s), 3,31-3,21 (1H, m), 2,88-2,82 (2H, m), 2,77-2,62 (3H, m). LCMS (ES+) 296,9 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 102-Bromo-5-[4-(metiltio)fenil]ciclohexano-1,3-diona

A una disolución agitada de 5-[4-(metiltio)fenil]ciclohexano-1,3-diona (1,08 g, 4,6 mmoles) en AcOH (10 ml) a r.t. se añadió bromo (0,74 g, 0,23 ml, 4,6 mmoles) gota a gota. La reacción se llevó entonces a cabo según el Método A para dar el *compuesto del título* (1,03 g, 70%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) 314,9 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 112-Bromo-5-(2-furil)ciclohexano-1,3-diona

30 A una disolución agitada de 5-(2-furil)ciclohexano-1,3-diona (1 g, 5,6 mmoles) en THF (50 ml) se añadió *N*-bromosuccinimida (1 g, 5,6 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 85°C durante 12 h y, al terminar, se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar el *compuesto del título* (1,0 g, 69%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) 256,8 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 123-Bromoespиро[5,5]undecano-2,4-diona

35 A una disolución agitada de espиро[5,5]undecano-2,4-diona (1,29 g, 5 mmoles) en AcOH (10 ml) a r.t. se añadió bromo (0,8 g, 0,25 ml, 5 mmoles) gota a gota. La reacción se llevó a cabo según el Método A para dar el *compuesto del título* con rendimiento cuantativo como un sólido marrón claro, que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES+) 258,9 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 13Morfolin-4-carbotioamida

40 A una disolución agitada de 1,1'-tiocarbonildiimidazol (10,0 g, 56,1 mmoles) en THF (150 ml) se añadió morfolina (4,24 g, 4,2 ml, 48,7 mmoles). La reacción se agitó durante 72 h a r.t. y después se concentró a vacío hasta 30 ml. Se añadió amoníaco (60 ml, 2,0M in MeOH) a la mezcla de reacción, que entonces se agitó a r.t. toda la noche en un matraz cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se filtró, y el sólido se lavó con Et₂O para dar el *compuesto del título* (2,0 g, 28%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO-d₆) 7,46 (2H, bs), 3,80-3,60 (4H, m), 3,60-3,50 (4H, m).

INTERMEDIO 14

2-Amino-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

5 A una disolución agitada de Intermedio 2 (12 g, 60 mmoles) en THF (200 ml) se añadió tiourea (4,2 g, 60 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (7,76 g, 10,45 ml, 60 mmoles). La reacción se llevó a cabo según el Método B para producir el *compuesto del título* (8,6 g, 73%) como un sólido amarillo. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,07 (2H, s), 2,59 (2H, s), 2,27 (2H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 197,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 15 (MÉTODO C)2-Bromo-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

10 A una disolución agitada de Intermedio 14 (7 g, 36 mmoles) en MeCN (150 ml) se añadió bromuro de cobre(II) (8,7 g, 39 mmoles) y nitrito de *tert*-butilo (5,1 g, 49 mmoles). Después de agitar a r.t. durante 2h, la mezcla de reacción se vertió en HCl al 10% (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 150 ml). La fracción orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró *a vacío* para dar el *compuesto del título* (7,0 g, 74%) como un sólido naranja. δ_{H} (CDCl₃) 2,84 (2H, s), 2,41 (2H, s), 1,07 (6H, s). LCMS (ES+) 260,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 16 (MÉTODO D)(2R)-2-Amino-3-(1H-indol-3-il)propan-1-ol

15 A una disolución de (*R*)-triptófano (4,0 g, 20 mmoles) en THF (100 ml) a 0°C se añadió lentamente complejo de borano-sulfuro de dimetilo (5,9 ml, disolución 10M en THF, 59 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 16 h, y el exceso de borano se paralizó mediante adición de metanol (10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en EtOAc (120 ml) y se lavó con una disolución al 20% de NaOH (2 x 70 ml). La capa orgánica se extrajo entonces en HCl 2M acuoso (2 x 100 ml). Después, las capas acuosas ácidas combinadas se basificaron hasta pH 14 (adición de NaOH sólido) y se volvieron a extraer con EtOAc (2 x 150 ml).
20 Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron *a vacío* para dar el *compuesto del título* (3,5 g, 92%) como un sólido blanco. δ_{H} (MeOD- d_3) 7,46 (1H, d, 7,9 Hz), 7,21 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 6,96 (3H, m), 3,79 (1H, dd, *J* 11,3 y 3,6 Hz), 3,54 (1H, dd, *J* 11,2 y 6,2 Hz), 3,05 (1H, m), 2,80 (1H, m), 2,61 (1H, m). Nota: protones intercambiables no evidentes en MeOD.

INTERMEDIO 17 (MÉTODO E)2-Cloro-*N*-[(1R)-2-hidroxi-1-(1H-indol-3-ilmetil)etil]acetamida

30 A una disolución agitada del Intermedio 16 (2 g, 10 mmoles) y trietilamina (1,32 g, 1,8 ml, 13 mmoles) en THF (120 ml) a 0°C se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (1,36 g, 0,92 ml, 12 mmoles). La mezcla de reacción se agitó entonces a r.t. durante 1,5 h antes de paralizarla mediante adición de agua (5 ml). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (120 ml) y se repartió con agua (100 ml). La fracción orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró *a vacío* para dar el *compuesto del título* (2,4 g, 90%) como un sólido. δ_{H} (CDCl₃) 8,15 (1H, s), 7,59 (1H, d, *J* 7,9 Hz), 7,28 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 7,11 (3H, m), 6,97 (1H, d, *J* 2,3 Hz), 4,19 (1H, m), 3,92 (2H, d, *J* 2,9 Hz), 3,59 (2H, m), 2,98 (2H, d, *J* 6,0 Hz), 2,52 (1H, br. s).

INTERMEDIO 18 (MÉTODO F)(5R)-5-(1H-Indol-3-ilmetil)morfolin-3-ona

40 A una disolución agitada del Intermedio 17 (2,4 g, 9,5 mmoles) en THF (100 ml) a 0°C se añadió en porciones hidruro de sodio (0,8 g, dispersión al 60% en aceite, 19 mmoles). La mezcla de reacción se agitó entonces a r.t. durante 1,5 h antes de paralizarla mediante adición de hielo. La mezcla de reacción se repartió entonces entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml), y la fracción orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró *a vacío* para dar el *compuesto del título* (1,8 g, 82%) como un sólido. δ_{H} (MeOD- d_3) 7,46 (1H, d, *J* 7,8 Hz), 7,25 (1H, d, *J* 7,8 Hz), 6,95 (3H, m), 3,99 (2H, s), 3,65 (2H, m), 3,52 (1H, m), 2,91 (2H, d, *J* 6,3 Hz). No se observaron protones intercambiables. LCMS (ES+) 231,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 19 (MÉTODO G)3-[(3R)-morfolin-3-ilmetil]-1H-indol

45 A una disolución agitada del Intermedio 18 (1,8 g, 7,8 mmoles) en THF (100 ml) se añadió, a 0°C, LiAlH₄ (1 g, 27 mmoles). Tras agitar toda la noche a r.t., la mezcla de reacción se paralizó mediante adición gota a gota de una disolución de Na₂CO₃ (20 ml). La mezcla resultante se filtró a través de Celite®, y el filtrado se concentró *a vacío*. El sólido resultante se disolvió en PhMe, y el disolvente se eliminó mediante evaporación *a vacío*. La cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc-hexano) produjo el *compuesto del título* (1,5 g, 89%) como un sólido. δ_{H} (CDCl₃) 8,11 (1H, s), 7,55 (1H, d, *J* 7,8 Hz), 7,28 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 7,11 (4H, m), 3,83 (1H, dd, *J* 10,9 y 2,8 Hz), 3,71 (1H, dt, *J* 11,1 y 2,2 Hz), 3,47 (1H, m), 3,24 (1H, t, *J* 9,8 Hz), 3,06 (1H, m), 2,78 (3H, m), 2,56 (1H, m), 1,92 (1H, br. s). LCMS (ES+)

217,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 20

2-Amino-3-(2-naftil)propan-1-ol

5 El *compuesto del título* se preparó a partir de 3-(2-naftil)alanina según el Método D y se aisló como un sólido con 89% de rendimiento. δ_{H} (CDCl₃) 7,68 (3H, d, *J* 8,9 Hz), 7,49 (1H, m), 7,31 (2H, m), 7,18 (1H, dd, *J* 8,5 y 1,5 Hz), 3,50 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,05 (1H, m), 2,79 (3H, m), 2,52 (1H, m).

INTERMEDIO 21

2-Cloro-N-[2-hidroxi-1-(2-naftilmetil)etil]acetamida

10 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 20 según el Método E y se aisló como un aceite con 72% de rendimiento. δ_{H} (CDCl₃) 7,75 (3H, m), 7,61 (1H, s), 7,35 (2H, m), 7,29 (1H, m), 6,82 (1H, bs), 4,21 (1H, m), 3,93 (2H, d, *J* 5,1 Hz), 3,61 (2H, m), 2,99 (2H, dd, *J* 7,3 y 1,7 Hz), 2,34 (1H, bs). LCMS (ES+) 277,9 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 22

5-(2-Naftilmetil)morfolin-3-ona

15 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 21 según el Método F y se aisló como un aceite con 53% de rendimiento. δ_{H} (CDCl₃) 7,72 (3H, m), 7,56 (1H, s), 7,36 (2H, m), 7,17 (1H, m), 6,83 (1H, bs), 4,07 (2H, s), 3,75 (1H, m), 3,54 (1H, m), 2,98 (1H, m), 2,81 (2H, m). LCMS (ES+) 242,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 23

3-(2-Naftilmetil)morfolina

20 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 22 según el Método G y se aisló como un sólido con 74% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc). δ_{H} (CDCl₃) 7,71 (3H, m), 7,57 (1H, s), 7,36 (2H, m), 7,25 (1H, dd, *J* 8,4 y 1,7 Hz), 3,79 (1H, dd, *J* 10,9 y 2,9 Hz), 3,70 (1H, dt, *J* 11,3 y 2,4 Hz), 3,47 (1H, m), 3,25 (1H, m), 3,04 (1H, m), 2,75 (3H, m), 2,56 (1H, m), 1,82 (1H, bs).

INTERMEDIO 24

2-Amino-3-(1-naftil)propan-1-ol

25 El *compuesto del título* se preparó a partir de 3-(1-naftil)alanina según el Método D y se aisló como un sólido con 89% de rendimiento. δ_{H} (CDCl₃) 7,94 (1H, d, *J* 7,1 Hz), 7,75 (1H, dd, *J* 7,0 y 2,5 Hz), 7,65 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 7,42 (2H, m), 7,31 (2H, m), 3,55 (2H, m), 3,37 (1H, m), 3,23 (1H, m), 2,83 (1H, m), 2,65 (3H, bs).

INTERMEDIO 25

2-Cloro-N-[2-hidroxi-1-(1-naftilmetil)etil]acetamida

30 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 24 según el Método E y se aisló como un aceite con 92% de rendimiento. δ_{H} (CDCl₃) 8,16 (1H, d, *J* 8,5 Hz), 7,79 (1H, dd, *J* 8,0 y 1,7 Hz), 7,69 (1H, d, *J* 7,8 Hz), 7,45 (2H, m), 7,30 (2H, m), 6,88 (1H, bs), 4,27 (1H, m), 3,94 (2H, d, 4,2 Hz), 3,61 (2H, m), 3,30 (2H, m), 2,10 (1H, bs). LCMS (ES+) 278,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 26

35 5-(1-Naftilmetil)morfolin-3-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 25 según el Método F y se aisló como un aceite amarillo con 44% de rendimiento. δ_{H} (CDCl₃) 7,82 (1H, d, *J* 7,7 Hz), 7,72 (1H, d, *J* 7,3 Hz), 7,62 (1H, d, *J* 8,1 Hz), 7,12-7,42 (4H, m), 6,73 (1H, bs), 3,97 (2H, d, *J* 5,0 Hz), 3,63 (2H, m), 3,41 (1H, m), 3,11 (2H, m).

INTERMEDIO 27

40 3-(1-Naftilmetil)morfolina

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 26 según el Método G y se aisló como un aceite amarillo con 64% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 9,5:1 EtOAc/MeOH). δ_{H} (CDCl₃) 8,04 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 7,84 (1H, dd, *J* 7,6 y 2,3 Hz), 7,73 (1H, d, *J* 7,9 Hz), 7,32-7,54 (4H, m), 3,87 (1H, dd, *J* 10,5 y 2,2 Hz), 3,74 (1H, dt, *J* 11,0 y 2,4 Hz), 3,54 (1H, m), 3,35 (1H, m), 3,14 (2H, m), 2,88 (1H, m), 2,71 (2H,

m), 2,00 (1H, bs).

INTERMEDIO 28

2-Amino-4-fenilbutan-1-ol

5 El *compuesto del título* se preparó a partir del ácido 2-amino-4-fenilbutanoico según el Método D y se aisló como un sólido con 94% de rendimiento. δ_{H} (CDCl₃) 7,21 (2H, m), 7,10 (3H, m), 3,53 (1H, dd, *J* 10,5 y 3,9 Hz), 3,24 (1H, m), 2,81 (1H, bs), 2,65 (2H, m), 2,17 (3H, bs), 1,49-1,76 (2H, m).

INTERMEDIO 29

2-Cloro-N-[1-(hidroximetil)-3-fenilpropil]acetamida

10 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 28 según el Método E y se aisló como un sólido con 87% de rendimiento. δ_{H} (CDCl₃) 7,24 (2H, m), 7,17 (3H, m), 6,59 (1H, bs), 3,97 (2H, d, *J* 0,8 Hz), 3,63 (2H, dq, *J* 11,1 y 3,8 Hz), 2,63 (2H, m), 1,86 (4H, m). LCMS 242,1 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 30

5-(2-Fenetil)morfolin-3-ona

15 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 29 según el Método F y se aisló como un aceite con 51% de rendimiento. δ_{H} (CDCl₃) 6,95-7,09 (5H, m), 5,97 (1H, bs), 3,98 (3H, m), 3,65 (1H, m), 3,30 (1H, m), 2,44 (2H, m), 1,71 (2H, m). LCMS 206,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 31

3-(2-Fenetil)morfolina

20 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 30 según el Método G y se aisló como un aceite con 71% de rendimiento. δ_{H} (CDCl₃) 7,21-7,32 (5H, m), 3,84 (2H, m), 3,52 (1H, dt, *J* 10,6 y 3,3 Hz), 3,20 (1H, t, *J* 9,9 Hz), 2,94 (3H, m), 2,66 (2H, m), 1,76 (3H, m).

INTERMEDIO 32

N-[(1S)-1-Bencil-2-hidroxietil]-2-cloroacetamida

25 El *compuesto del título* se preparó a partir de (2S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol según el Método E y se aisló como un aceite con 86% de rendimiento. δ_{H} (CDCl₃) 7,13 (5H, m), 6,92 (1H, bd, *J* 8,2 Hz), 4,13 (1H, m), 3,85 (2H, d, *J* 4,3 Hz), 3,51 (3H, m), 2,80 (2H, m).

INTERMEDIO 33

(5S)-5-Bencilmorfolin-3-ona

30 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 32 según el Método F y se aisló como un aceite con 69% de rendimiento. δ_{H} (CDCl₃) 7,27 (4H, m), 7,13 (1H, d, *J* 6,5 Hz), 5,86 (1H, bs), 4,10 (2H, d, *J* 2,2 Hz), 3,84 (1H, m), 3,72 (1H, m), 3,48 (1H, m), 2,82 (1H, dd, *J* 13,5 y 5,6 Hz), 2,64 (1H, m).

INTERMEDIO 34

(3S)-3-Bencilmorfolina

35 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 33 según el Método G y se aisló como un aceite incoloro con 81% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc). δ_{H} (CDCl₃) 7,13 (5H, m), 3,72 (2H, t, *J* 11,1 Hz), 3,47 (1H, m), 3,19 (1H, t, *J* 9,8 Hz), 2,94 (1H, m), 2,74 (2H, m), 2,57 (1H, m), 2,41 (1H, dd, *J* 13,3 y 9,0 Hz), 1,67 (1H, bs).

INTERMEDIO 35

2-Cloro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida

40 El *compuesto del título* se preparó a partir de (1S,2R)-1-aminoindan-2-ol según el Método E y se aisló como un aceite con 79% de rendimiento. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,20 (1H, d, *J* 8,4 Hz), 7,24 (4H, m), 5,16 (2H, m), 4,45 (1H, m), 4,24 (2H, m), 3,07 (1H, dd, *J* 16,2 y 5,0 Hz), 2,82 (1H, dd, *J* 16,2 y 1,5 Hz).

INTERMEDIO 36(4a*S*,9a*R*)-4,4a,9,9a-Tetrahidroindeno[2,1-*b*][1,4]oxazin-3(2*H*)-ona

5 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 35 según el Método F y se aisló como un aceite con 49% de rendimiento. δ_{H} (CDCl₃) 8,42 (1H, bs), 7,36 (1H, m), 7,28 (3H, m), 4,77 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,17 (2H, m), 3,20 (1H, dd, *J* 4,7 y 16,8 Hz), 3,09 (1H, d, *J* 16,8 Hz).

INTERMEDIO 37(4a*S*,9a*R*)-2,3,4,4a,9,9a-Hexahidroindeno[2,1-*b*][1,4]oxazina

10 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 36 según el Método G y se aisló como un aceite incoloro con 84% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc). δ_{H} (CDCl₃) 7,39 (1H, m), 7,26 (3H, m), 4,34 (1H, m), 4,26 (1H, m), 3,68 (2H, m), 2,94 (3H, m), 2,70 (1H, m), 2,05 (1H, bs).

INTERMEDIO 382-Cloro-*N*-[1-(4-clorobencil)-2-hidroxietil]acetamida

15 El *compuesto del título* se preparó a partir de 2-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol según el Método E y se aisló como un aceite con 82% de rendimiento. δ_{H} (CDCl₃) 7,20 (2H, d, *J* 8,4 Hz), 7,08 (2H, d, *J* 8,4 Hz), 6,76 (1H, bd, *J* 1,3 Hz), 4,13 (1H, m), 3,93 (2H, d, *J* 3,0 Hz), 3,53 (2H, m), 2,81 (2H, m), 2,45 (1H, bs).

INTERMEDIO 395-(4-Clorobencil)morfolin-3-ona

20 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 38 según el Método F y se aisló como un aceite con 53% de rendimiento. δ_{H} (CDCl₃) 6,85-7,17 (5H, m), 3,95 (2H, m), 3,21-3,62 (4H, m), 2,52 (1H, m).

INTERMEDIO 403-(4-Clorobencil)morfolina

25 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 39 según el Método G y se aisló como un sólido incoloro con 62% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc). δ_{H} (CDCl₃) 7,04-7,33 (2H, m), 7,05 (2H, m), 3,73 (2H, m), 3,49 (1H, m), 3,17 (1H, t, *J* 5,0 Hz), 2,91 (1H, m), 2,82 (2H, m), 2,55 (1H, m), 2,41 (1H, m), 1,75 (1H, bs).

INTERMEDIO 412-Amino-3-(5-metil-1*H*-indol-3-il)propan-1-ol

30 El *compuesto del título* se preparó a partir de 5-metilriptófano según el Método D y se aisló como un aceite con 97% de rendimiento. δ_{H} (CDCl₃) 7,89 (1H, bs), 7,40 (1H, d, *J* 8,1 Hz), 7,08 (1H, s), 6,89 (2H, m), 3,60 (1H, dd, *J* 10,5 y 3,9 Hz), 3,33 (1H, dd, *J* 10,5 y 7,1 Hz), 3,18 (1H, m), 2,83 (1H, dd, *J* 14,3 y 8,4 Hz), 2,39 (3H, s), 1,81 (3H, bs).

INTERMEDIO 422-Cloro-*N*-[2-hidroxi-1-[(5-metil-1*H*-indol-3-il)metil]etil]acetamida

35 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 41 según el Método E y se aisló como un sólido con 77% de rendimiento. δ_{H} (CDCl₃) 7,86 (1H, bs), 7,47 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 7,09 (1H, s), 6,93 (2H, m), 6,80 (1H, bs), 4,22 (1H, m), 3,94 (2H, d, *J* 2,6 Hz), 3,64 (2H, m), 2,98 (2H, d, *J* 6,8 Hz), 2,39 (3H, s), 1,67 (1H, bs).

INTERMEDIO 435-[(5-Metil-1*H*-indol-3-il)metil]morfolin-3-ona

40 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 42 según el Método F y se aisló como un aceite con 57% de rendimiento. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 10,60 (1H, bs), 8,02 (1H, bs), 7,51 (1H, m), 7,05 (2H, m), 6,79 (1H, m), 3,98 (2H, m), 3,61 (2H, m), 3,41 (1H, m), 2,72 (2H, m), 2,31 (3H, s).

INTERMEDIO 445-Metil-3-(morfolin-3-ilmetil)-1*H*-indol

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 43 según el Método G y se aisló como un sólido incoloro con 52% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc). δ_{H} (CDCl₃) 7,97 (1H, bs), 7,53 (1H, d, *J* 8,1 Hz), 7,18 (1H, s), 6,99 (2H, m), 3,96 (1H, dd, *J* 11,4 y 2,9 Hz), 3,82 (1H, m), 3,71 (1H, m), 3,50 (1H, m), 3,26 (1H, m), 2,94 (4H, m), 2,48 (3H, s), 1,99 (1H, bs).

5 INTERMEDIO 452-Amino-3-(1*H*-indol-3-il)propan-1-ol

El *compuesto del título* se preparó a partir de triptófano según el Método D y se aisló como un sólido con 92% de rendimiento. δ_{H} (MeOD-*d*₃) 7,46 (1H, d, *J* 7,9 Hz), 7,21 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 6,96 (3H, m), 3,79 (1H, dd, *J* 11,3 y 3,6 Hz), 3,54 (1H, dd, *J* 11,2 y 6,2 Hz), 3,05 (1H, m), 2,80 (1H, m), 2,61 (1H, m). Nota: protones intercambiables no evidentes en MeOD.

INTERMEDIO 462-Cloro-*N*-[2-hidroxi-1-(1*H*-indol-3-ilmetil)etil]acetamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 45 según el Método E y se aisló como un sólido con 82% de rendimiento. δ_{H} (CDCl₃) 8,15 (1H, s), 7,59 (1H, d, *J* 7,9 Hz), 7,28 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 7,11 (3H, m), 6,97 (1H, d, *J* 2,3 Hz), 4,19 (1H, m), 3,92 (2H, d, *J* 2,3 Hz), 3,59 (2H, m), 2,98 (2H, d, *J* 6,0 Hz), 2,52 (1H, br. s).

INTERMEDIO 475-(1*H*-Indol-3-ilmetil)morfolin-3-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 46 según el Método F y se aisló como un sólido con 72% de rendimiento. δ_{H} (MeOD-*d*₃) 7,46 (1H, d, *J* 7,8 Hz), 7,25 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 6,95 (3H, m), 3,99 (2H, s), 3,65 (2H, m), 3,52 (1H, m), 2,91 (2H, d, *J* 6,3 Hz). No se observaron protones intercambiables. LCMS (ES+) 231,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 483-(Morfolin-3-ilmetil)-1*H*-indol

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 47 según el Método G y se aisló como un sólido incoloro con 69% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc). δ_{H} (CDCl₃) 8,11 (1H, s), 7,55 (1H, d, *J* 7,8 Hz), 7,28 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 7,11 (4H, m), 3,83 (1H, dd, *J* 10,9 y 2,8 Hz), 3,71 (1H, d, *J* 11,1 y 2,2 Hz), 3,47 (1H, m), 3,24 (1H, t, *J* 9,8 Hz), 3,06 (1H, m), 2,78 (2H, m), 2,56 (1H, m), 1,92 (1H, br. s). LCMS (ES+) 217,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 49(2*S*)-2-Amino-3-(1*H*-indol-3-il)propan-1-ol

El *compuesto del título* se preparó a partir de (*S*)-triptófano según el Método D y se aisló como un sólido con 92% de rendimiento. δ_{H} (MeOD-*d*₃) 7,46 (1H, d, *J* 7,9 Hz), 7,21 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 6,96 (3H, m), 3,79 (1H, dd, *J* 11,3 y 3,6 Hz), 3,54 (1H, dd, *J* 11,3 y 6,2 Hz), 3,05 (1H, m), 2,80 (1H, m), 2,61 (1H, m). Nota: protones intercambiables no evidentes en MeOD.

INTERMEDIO 5035 2-Cloro-*N*-(1*S*)-2-hidroxi-1-(1*H*-indol-3-ilmetil)etil]acetamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 49 según el Método E y se aisló como un sólido con 84% de rendimiento. δ_{H} (CDCl₃) 8,15 (1H, s), 7,59 (1H, d, *J* 7,9 Hz), 7,28 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 7,11 (3H, m), 6,97 (1H, d, *J* 2,3 Hz), 4,19 (1H, m), 3,92 (2H, d, *J* 2,9 Hz), 3,59 (2H, m), 2,98 (2H, d, *J* 6,0 Hz), 2,52 (1H, br. s).

INTERMEDIO 5140 (5*S*)-5-(1*H*-Indol-3-ilmetil)morfolin-3-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 50 según el Método F y se aisló como un sólido con 70% de rendimiento. δ_{H} (MeOD-*d*₃) 7,46 (1H, d, *J* 7,8 Hz), 7,25 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 6,95 (3H, m), 3,99 (2H, s), 3,65 (2H, m), 3,52 (1H, m), 2,91 (2H, d, *J* 6,3 Hz). No se observaron protones intercambiables. LCMS (ES+) 231,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 52

2-[(3S)-Morfolin-3-ilmetil]-1H-indol

5 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 51 según el Método G y se aisló como un sólido incoloro con 67% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc). δ_{H} (CDCl₃) 8,11 (1H, s), 7,55 (1H, d, *J* 7,8 Hz), 7,28 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 7,11 (4H, m), 3,83 (1H, dd, *J* 10,9 y 2,8 Hz), 3,71 (1H, dt, *J* 11,1 y 2,2 Hz), 3,47 (1H, m), 3,24 (1H, t, *J* 9,8 Hz), 3,06 (1H, m), 2,78 (2H, m), 2,56 (1H, m), 1,92 (1H, br. s). LCMS (ES+) 217,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 532-Amino-3-(4-bromofenil)propan-1-ol

10 El *compuesto del título* se preparó a partir de 4-bromofenilalanina según el Método D y se aisló como un sólido con 90% de rendimiento. δ_{H} (CDCl₃) 7,36 (2H, d, *J* 8,4 Hz), 7,00 (2H, d, *J* 8,4 Hz), 3,54 (1H, dd, *J* 10,7 y 4,1 Hz), 3,30 (1H, dd, *J* 10,7 y 6,9 Hz), 3,03 (1H, m), 2,67 (1H, dd, *J* 13,6 y 5,4 Hz), 2,43 (1H, dd, *J* 13,5 y 8,5 Hz). No se observaron protones intercambiables.

INTERMEDIO 54N-[1-(4-Bromobencil)-2-hidroxietil]-2-cloroacetamida

15 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 53 según el Método E y se aisló como un aceite con 79% de rendimiento. δ_{H} (CDCl₃) 7,36 (2H, d, *J* 8,4 Hz), 7,03 (2H, d, *J* 8,4 Hz), 6,73 (1H, bd, *J* 7,3 Hz), 4,10 (1H, m), 3,94 (2H, d, *J* 3,0 Hz), 3,56 (2H, dq, *J* 11,0 y 3,9 Hz), 2,81 (2H, m), 2,45 (1H, bs).

INTERMEDIO 555-(4-Bromobencil)morfolin-3-ona

20 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 54 según el Método F y se aisló como un aceite con 61% de rendimiento. δ_{H} (CDCl₃) 7,47 (2H, d, *J* 8,3 Hz), 7,07 (2H, d, *J* 8,3 Hz), 6,26 (1H, bs), 4,39 (1H, m), 4,09 (1H, m), 3,87 (1H, dd, *J* 11,7 y 3,6 Hz), 3,75 (1H, m), 3,56 (1H, dd, *J* 11,7 y 5,9 Hz), 2,84 (2H, m).

INTERMEDIO 563-(4-Bromobencil)morfolina

25 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 55 según el Método G y se aisló como un sólido incoloro con 63% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc). δ_{H} (CDCl₃) 7,35 (2H, d, *J* 8,4 Hz), 7,00 (2H, d, *J* 8,4 Hz), 3,68 (2H, m), 3,44 (1H, m), 3,15 (1H, t, *J* 5,0 Hz), 2,94 (1H, m), 2,75 (2H, m), 2,54 (1H, m), 2,35 (1H, m), 1,95 (1H, bs).

INTERMEDIO 57 (MÉTODO W)N-Bencilserina

30 Se disolvió serina racémica (14,7 g, 140 mmoles) en NaOH 2M (70 ml), y se añadió benzaldehído (14,64 g, 14,0 ml, 138 mmoles) con agitación. La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h antes de enfriarla hasta 5°C. Se añadió borohidruro de sodio (1,5 g, 40 mmoles) en porciones, de manera que la temperatura interna se mantuvo entre 6 y 10°C. Tras la adición, la mezcla de reacción se dejó agitar a 5°C durante 30 minutos, y después a r.t. durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 5°C, y se añadió una porción adicional de borohidruro de sodio (1,5 g, 40 mmoles) en porciones, de manera que la temperatura interna se mantuvo <10°C. El baño de hielo se retiró al terminar la adición, y la reacción se agitó a r.t. durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (3 x 100 ml), y la fase acuosa se acidificó hasta pH 5 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado blanco resultante se filtró y se lavó con agua. El producto se secó a vacío para dar el *compuesto del título* (24,0 g, 88%). 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). No se observaron algunos protones intercambiables.

INTERMEDIO 58 (MÉTODO X)Ácido 4-bencil-5-oxomorfolin-3-carboxílico

45 A una disolución de Intermedio 57 (35,0 g, 179 mmoles) en disolución de NaOH (9,3 g en 200 ml) a 0°C se añadió lentamente cloruro de cloroacetilo (24,17 g, 17,0 ml, 214 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta r.t., y se agitó durante 30 minutos. Se añadió disolución de NaOH (30% en peso; 45 ml), y la mezcla de reacción se calentó hasta 38°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 10°C y se acidificó hasta pH 1 con HCl concentrado. Al reposar a 4°C, el producto cristalizó a partir de la mezcla y se recogió mediante filtración, se lavó con agua fría, y después se secó a vacío para dar el *compuesto del título* (18,0 g, 43%). δ_{H} (DMSO-d₆) 13,50-12,50

(1H, bs), 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)⁺.

INTERMEDIO 59 (MÉTODO Y)

(4-Bencilmorfolin-3-il)metanol

5 A una disolución de Intermedio 58 (17,7 g, 75,3 mmoles) en THF (300 ml) se añadió trietilamina (7,29 g, 10,0 ml, 72 mmoles). La disolución se enfrió hasta 0°C, y se añadió lentamente complejo de borano-sulfuro de dimetilo (~10M en THF, 45 ml, 450 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y el exceso de borano se destruyó por adición lenta de agua. El exceso de THF se eliminó a vacío, y el residuo se hizo fuertemente alcalino con disolución 2M de NaOH (250 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl concentrado hasta pH 1, y después se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar el *compuesto del título* (13,5 g, 87%) como un aceite claro. 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 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 2,8 Hz), 2,48 (1H, m), 2,27 (1H, m), 2,20-2,15 (1H, bs).

15 INTERMEDIO 60

Morfolin-3-ilmetanol

A una disolución inundada de nitrógeno del Intermedio 59 (10,0 g, 48,3 mmoles) en MeOH (300 ml) se añadió paladio sobre carbón (10% en peso; 2 g), y la mezcla de reacción se colocó en un aparato Parr® bajo 50 psi de hidrógeno durante 18 h. La mezcla resultante se filtró a través de Celite® y se concentró a vacío para dar el *compuesto del título* (5,2 g, 92%) como un aceite claro. 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, bm). LCMS (MS+) 118,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 61

2-[3-(Hidroximetil)morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

25 A una disolución de Intermedio 15 (5,0 g, 19,3 mmoles) en IPA (15 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (6,67 g, 8,99 ml, 51,6 mmoles) e Intermedio 60 (5,0 g, 42,7 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc (300 ml) y salmuera (500 ml). La fracción acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de EtOAc (200 ml), y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y los disolventes se eliminaron a vacío. El residuo bruto se sometió a cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexanos 1:1 hasta 1:0) para dar el *compuesto del título* (4,28 g, 75%) como una espuma naranja. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 5,02 (1H, t, J 5,8 Hz), 3,97 (1H, d, J 10,7 Hz), 3,90-3,70 (4H, m), 3,58-3,35 (4H, m), 2,64 (2H, s), 2,31 (2H, s), 1,05 (3H, s), 1,04 (3H, s). LCMS (MS+) 297,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 62

4-(5,5-Dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)morfolina-3-carbaldehído

35 A una disolución de cloruro de oxalilo (1,79 g, 1,23 ml, 14,125 mmoles) en DCM (50 ml) a -78°C se añadió DMSO (2,34 g, 2,13 ml, 30 mmoles), y la disolución resultante se dejó agitar a -78°C durante 15 minutos. Se añadió *vía* cánula una disolución de Intermedio 61 (3,7 g, 12,5 mmoles) en DCM (150 ml), y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante otras 2 h. Se añadió trietilamina (6,32 g, 8,71 ml, 62,5 mmoles), y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, se calentó hasta r.t., y se agitó durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se concentró mediante evaporación a vacío, y el residuo se repartió entre agua (200 ml) y EtOAc (200 ml). La fracción acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml), y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron, y los disolventes se eliminaron a vacío para dar un sólido amarillo bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexanos 1:1) para dar el *compuesto del título* (3,1 g, 84%) como un sólido amarillo claro. δ_{H} (CDCl₃) 9,71 (1H, s), 4,90 (1H, bs), 4,54 (1H, d, J 12,3 Hz), 4,00 (1H, d, J 10,8 Hz), 3,86 (1H, dd, J 12,1 y 4,1 Hz), 3,75-3,55 (3H, m), 2,68 (2H, s), 2,41 (2H, s), 1,14 (3H, s), 1,13 (3H, s). LCMS (MS+) 313,0 (M+H)⁺ para el hemi-acetal (aldehído más H₂O); 295,0 (M+H)⁺ para el aldehído.

INTERMEDIO 63 (MÉTODO J)

Oxima de la (7E,Z)-2-bromo-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

50 A una disolución agitada del Intermedio 15 (0,50 g, 1,92 mmoles) en piridina (5 ml) se añadieron tamices moleculares 4Å (3 peletes) e hidrocioruro de hidroxilamina (0,66 g, 9,54 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, y después se filtró. El filtrado se concentró a vacío, y se añadió agua (10 ml) al residuo. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua (5 x 10 ml) y se secó a vacío para dar el *compuesto del título* (0,33 g, 62%) como

un sólido blanco que consiste en una mezcla de dos regioisómeros en relación 1:15. δ_{H} (DMSO- d_6) 11,85 (1H, s, regioisómero secundario), 11,82 (1H, s, regioisómero principal), 2,76 (2H, s, regioisómero principal), 2,74 (2H, s, regioisómero secundario), 2,41 (2H, s), 1,01 (6H, s). LCMS (ES+) 275,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 64

5 Ácido 4-(5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)-morfolin-3-carboxílico

A una disolución agitada del Intermedio 62 (0,60 g, 2,04 mmoles) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió una disolución acuosa sat. de KMnO_4 en NaOH 2M acuoso (15 ml), y la mezcla resultante se dejó agitar a r.t. durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de Celite® para eliminar MnO_2 , y se concentró mediante evaporación a vacío. El residuo bruto se disolvió en disolución de NaOH al 10% acuosa (200 ml), y se lavó con EtOAc (3 x 100 ml). La fracción acuosa se acidificó hasta pH 3 con HCl concentrado, y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (MgSO_4), y se filtraron. Los disolventes se eliminaron a vacío para dar el *compuesto del título* como una goma (0,55 g, 87%). δ_{H} (DMSO- d_6) 13,00-12,00 (1H, br. s), 4,73 (1H, br. s), 4,26 (1H, d, J 11,9 Hz), 3,94 (1H, d, J 11,5 Hz), 3,77 (1H, dd, J 11,8 y 3,8 Hz), 3,65-3,47 (3H, m), 2,66 (2H, d, J 2,0 Hz), 2,33 (2H, d, J 4,1 Hz), 1,05 (3H, s), 1,03 (3H, s). LCMS (ES+) 311,0 (M+H)⁺

INTERMEDIO 65

3-Bromo-L-fenilalanina

Se suspendió ácido (2S)-3-(3-bromofenil)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propiónico (5,0 g, 14,5 mmoles) en HCl 4M en 1,4-dioxano (75 ml), y se agitó durante 16 h a r.t.. El precipitado blanco se filtró y se lavó con Et_2O para dar el *compuesto del título* como un sólido blanco (3,2 g, 89%) que no requirió purificación adicional. δ_{H} (CDCl_3) 8,32 (2H, s), 7,50-7,48 (2H, m), 7,34-7,29 (2H, m), 4,22 (1H, t, J 6,2 Hz), 3,13-3,11 (2H, m). No se observó protón intercambiable.

INTERMEDIO 66

(2S)-2-Amino-3-(3-bromofenil)propan-1-ol

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 65 según el Método D y se aisló como un aceite incoloro (56%) que no requirió purificación adicional. δ_{H} (CDCl_3) 7,42-7,35 (2H, m), 7,29-7,19 (2H, m), 3,59 (1H, m), 3,39 (1H, m), 3,10 (1H, m), 2,78 (1H, dd, J 13,5 y 5,3 Hz), 2,51 (1H, dd, J 13,5 y 8,5 Hz). No se observaron protones intercambiables.

INTERMEDIO 67

30 N-[(1S)-1-(3-Bromobencil)-2-hidroxietil]-2-cloroacetamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 66 según el Método E y se aisló como un aceite amarillo (77%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO_2 , 1:1 EtOAc/DCM). δ_{H} (DMSO- d_6) 8,06 (1H, d, J 8,4 Hz), 7,42 (1H, s), 7,39-7,35 (1H, m), 7,26-7,19 (2H, m), 4,85 (1H, t, J 5,6 Hz), 3,98 (2H, s), 3,87 (1H, m), 3,39-3,15 (2H, m), 2,84 (1H, dd, J 13,7 y 5,4 Hz), 2,65 (1H, dd, J 13,7 y 8,6 Hz).

INTERMEDIO 68

(5S)-5-(3-Bromobencil)morfolin-3-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 67 según el Método F y se aisló como un sólido blanco (50%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO_2 , 1:1 EtOAc/DCM). δ_{H} (CDCl_3) 7,36-7,32 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,19-7,11 (1H, m), 7,06-7,03 (1H, m), 6,26 (1H, br. s), 4,09 (2H, s), 3,81 (1H, dd, J 11,7 y 3,6 Hz), 3,71-3,62 (1H, m), 3,50 (1H, dd, J 11,6 y 6,0 Hz), 2,79 (1H, dd, J 13,6 y 6,1 Hz), 2,67 (1H, dd, J 13,6 y 8,2 Hz). LCMS (ES+) 270,0 y 272,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 69

(3S)-3-(3-Bromobencil)morfolina

A una disolución agitada de Intermedio 68 (0,8 g, 3,0 mmoles) en THF (100 ml) a 0°C se añadió gota a gota, en nitrógeno, el complejo $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1,7 ml, disolución 10M en THF, 17,7 mmoles). La reacción se llevó a cabo entonces según el Método D para dar el *compuesto del título* como un aceite claro (0,7 g, 83%). LCMS (ES+) 256,0 y 258,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 702-Amino-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona

5 A una disolución agitada del Intermedio 14 (26,7 g, 100,0 mmoles) en CHCl₃ (900 ml) se añadió H₂SO₄ concentrado (86 ml). Se añadió NaN₃ (9,8 g, 200,0 mmoles) en porciones durante 2 h, y el aparato se equipó con un burbujeador para monitorizar la formación de gas. La mezcla de reacción se agitó entonces durante 48 h a r.t., después de cuyo tiempo el disolvente se separó por decantación, y se añadió hielo al aceite resultante. Se añadió lentamente una disolución de Na₂CO₃ acuoso sat. hasta que se alcanzó un pH de 9. El sólido marrón resultante se filtró y se lavó varias veces con agua y Et₂O para dar el *compuesto del título* como un sólido marrón claro (18,5 g, 63%), que se usó bruto. δ_{H} (DMSO-d₆) 7,55 (1H, t, J 4,9 Hz), 7,34 (2H, s), 2,91 (2H, d, J 5,1 Hz), 0,96 (6H, s). No se observaron algunos protones intercambiables. LCMS (ES+) 211,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 712-Bromo-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona

15 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 70 según el Método C y se aisló como un sólido amarillo (84%) que no requirió purificación adicional. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,29 (1H, br. s), 2,98 (2H, d, J 5,2 Hz), 2,89 (s, 2H), 0,99 (s, 6H). LCMS (ES+) 277,0 y 275,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 724-Bencil-3-(yodometil)morfolina

20 Una disolución de Intermedio 59 (0,10 g, 0,49 mmoles), PPh₃ (0,10 g, 0,49 mmoles) e imidazol (0,03 g, 0,49 mmoles) en DCM (5 ml) se agitó a 0°C durante 5 minutos. Se añadió I₂ (0,12 g, 0,47 mmoles) en porciones, y la agitación se continuó a 0°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró entonces *a vacío*, y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos/EtOAc 7:3) para dar el *compuesto del título* como un sólido blanco (0,12 g, 77%). δ_{H} (CDCl₃) 7,53-7,17 (5H, m), 3,85 (1H, d, J 13,1 Hz), 3,72 (2H, m), 3,61 (2H, m), 3,35 (1H, m), 3,24 (2H, m), 2,59 (1H, m), 2,34 (1H, m), 2,21 (1H, m). LCMS (ES+) 317,9 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 73N-(4-Metoxibencil)-D-serina

25 El *compuesto del título* se preparó a partir de D-serina (29,6 g, 0,3 mmoles) y *p*-metoxibenzaldehído (68,0 ml, 0,6 mmoles) según el Método W, y se obtuvo como un sólido blanco (36,2 g, 57%) que no requirió purificación adicional. δ_{H} (DMSO-d₆) 7,37 (2H, dd, J 8,7 y 1,9 Hz), 6,93 (2H, dd, J 8,7 y 1,9 Hz), 3,99 (2H, s), 3,55 (3H, s), 3,73 (3H, m), 3,15 (1H, t, J 4,7 Hz). No se observaron algunos protones intercambiables. LCMS (ES+) 225,8 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 74Ácido (3R)-4-(4-metoxibencil)-5-oxomorfolin-3-carboxílico

35 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 73 (35,0 g, 159,0 mmoles) según el Método X, y se aisló como un sólido blanco (17,0 g, 41%) que no requirió purificación adicional. δ_{H} (DMSO-d₆) 7,20 (2H, d, J 8,6 Hz), 6,89 (2H, d, J 8,6 Hz), 5,19 (1H, d, J 15,5 Hz), 4,14-4,04 (3H, m), 3,88 (1H, m), 3,85 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,73 (1H, d, J 15,3 Hz). No se observó protón intercambiable. LCMS (ES+) 266,2 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 75[(3S)-4-(4-Metoxibencil)morfolin-3-il]metanol

40 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 74 (17,7 g, 67,0 mmoles) según el Método Y, y se aisló como un sólido blanco (14,0 g, 88%) que no requirió purificación adicional. δ_{H} (CDCl₃) 7,25 (2H, d, J 8,6 Hz), 6,88 (2H, d, J 8,6 Hz), 4,12 (1H, d, J 13,1 Hz), 3,98 (1H, dd, J 11,5 y 4,4 Hz), 3,84 (1H, dd, J 11,6 y 3,9 Hz), 3,82 (3H, s), 3,75 (2H, m), 3,58 (2H, m), 3,26 (1H, d, J 13,1 Hz), 2,75 (1H, m), 2,57 (1H, br. m), 2,35 (1H, m). No se observó protón intercambiable.

INTERMEDIO 762-Amino-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)propan-1-ol

45 A una disolución agitada de monohidrato de 3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)alanina (10,0 g, 50,0 mmoles) en THF (140 ml) a 0°C se añadió lentamente complejo de BF₃·Et₂O (7,0 ml, 60,0 mmoles) seguido de complejo de BH₃·Me₂S (10M en THF, 14,5 ml, 145,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 16 h, y, al terminar, el exceso de

borano se paralizó mediante adición de MeOH (5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en EtOAc (120 ml) y se lavó con una disolución acuosa al 20% de NaOH (2 x 60 ml). La capa orgánica se extrajo entonces en HCl 2M acuoso (2 x 150 ml). Después, las capas acuosas ácidas combinadas se basificaron hasta pH 14 (adición de NaOH sólido), y se volvieron a extraer con EtOAc (2 x 100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron entonces sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío para dar el *compuesto del título* como un sólido blanco (4,9 g, 52%). δ_H (MeOD-d₃) 12,13 (1H, br. s), 8,97 (1H, dd, J 4,7 y 1,5 Hz), 8,06 (1H, s), 7,82 (1H, m), 4,12 (1H, dd, J 10,3 y 4,9 Hz), 4,01 (1H, dd, J 10,3 y 6,5 Hz), 3,75 (1H, m), 3,59 (1H, dd, J 14,0 y 5,5 Hz), 3,37 (1H, dd, J 14,0 y 7,3 Hz). No se observaron protones intercambiables.

INTERMEDIO 77

10 2-Cloro-N-[2-hidroxi-1-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)etil]acetamida

A una disolución agitada del Intermedio 76 (0,5 g, 2,6 mmoles) en MeCN (9 ml) y MeOH (2 ml) a -10°C se añadió gota a gota NEt₃ (0,4 ml, 3,1 mmoles), seguido de cloruro de cloroacetilo (0,2 ml, 2,9 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta r.t., y se agitó durante 40 minutos. Al terminar, la mezcla de reacción se concentró a vacío, y el sólido rosa resultante se trituró con agua, se filtró y se secó para dar el *compuesto del título* como un sólido blanco (0,5 g, 72%). δ_H (MeOD-d₃) 12,13 (1H, br. s), 8,97 (1H, dd, J 4,7 y 1,5 Hz), 8,93 (1H, d, J 8,2 Hz), 8,80 (1H, dd, J 7,8 y 1,3 Hz), 8,04 (1H, d, J 2,2 Hz), 7,83 (1H, dd, J 7,8 y 4,7 Hz), 5,65 (1H, t, J 5,6 Hz), 4,84 (2H, s), 4,76 (1H, m), 4,21 (2H, m), 3,73 (1H, dd, J 14,6 y 6,3 Hz), 3,59 (1H, dd, J 14,5 y 7,0 Hz). LCMS (ES+) 268,1 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 78

5-(1H-Pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)morfolin-3-ona

A una disolución de *terc*-butóxido de potasio (0,7 g, 2,2 mmoles) en alcohol *terc*-amílico (4 ml) se añadió gota a gota, a r.t., Intermedio 77 (0,4 g, 1,4 mmoles) como una disolución en alcohol *terc*-amílico (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 16 h, y después se concentró a vacío para dar un sólido blanco. A esto se añadió Et₂O (2 ml) y agua (2 ml), y el sólido resultante se aisló mediante filtración y se secó a vacío para dar el *compuesto del título* como un sólido blanco (0,3 g, 75%). δ_H (MeOD-d₃) 8,20 (1H, dd, J 4,8 y 1,5 Hz), 8,05 (1H, dd, J 7,8 y 1,5 Hz), 7,30 (1H, s), 7,11 (1H, dd, J 7,8 y 4,8 Hz), 4,10 (2H, s), 3,78 (2H, m), 3,64 (1H, m), 3,05 (2H, m). No se observaron protones intercambiables. LCMS (ES+) 232,1 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 79

3-(Morfolin-3-ilmetil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

Se añadió gota a gota dihidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio (3,2 ml, 10,4 mmoles, disolución al 65% en peso en tolueno) a una disolución de Intermedio 78 (0,5 g, 2,1 mmoles) en THF (10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta r.t., y se agitó durante otras 5 h antes de paralizarla mediante adición de disolución sat. acuosa de NaHCO₃ a 0°C. El precipitado que se formó al paralizar se eliminó mediante filtración a través de Celite®, y el filtrado se concentró a vacío. El aceite oscuro resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, MeOH/EtOAc 1:9) para dar el *compuesto del título* como un sólido blanco (0,2 g, 42%). δ_H (CDCl₃) 9,59 (1H, br. s), 8,24 (1H, dd, J 4,8 y 1,4 Hz), 7,94 (1H, dd, J 7,9 y 1,4 Hz), 7,21 (1H, s), 7,07 (1H, dd, J 7,9 y 4,8 Hz), 3,92 (1H, dd, J 11,1 y 2,9 Hz), 3,82 (1H, m), 3,61 (1H, m), 3,38 (1H, dd, J 9,8 y 1,2 Hz), 3,15 (1H, m), 2,95 (2H, m), 2,85 (1H, dd, J 14,4 y 4,9 Hz), 2,72 (1H, dd, J 14,4 y 8,9 Hz), 2,55 (1H, br. s). LCMS (ES+) 218,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 80

(3R)-3-(Yodometil)-4-(4-metoxibencil)morfolina

Una disolución de Intermedio 75 (0,20 g, 0,97 mmoles), PPh₃ (0,25 g, 0,97 mmoles) e imidazol (0,07 g, 0,97 mmoles) en DCM (9 ml) se agitó a 0°C durante 5 minutos. Se añadió I₂ (0,25 g, 0,97 mmoles) en porciones, y la agitación se continuó a 0°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos/EtOAc 3:1) para dar el *compuesto del título* como un sólido blanco (0,22 g, 65%). δ_H (CDCl₃) 7,29 (2H, d, J 8,3 Hz), 6,89 (2H, d, J 8,3 Hz), 3,85 (1H, d, J 13,1 Hz), 3,82 (3H, s), 3,70 (2H, m), 3,59 (2H, m), 3,35 (1H, m), 3,24 (2H, m), 2,57 (1H, m), 2,35 (1H, m), 2,25 (1H, m).

INTERMEDIO 81

(3R)-4-(4-Metoxibencil)-3-[(feniltio)metil]morfolina

A una disolución agitada de tiofenol (0,07 ml, 0,71 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió lentamente, a 0°C, NaH (0,03 g, 0,71 mmoles, dispersión al 60% en aceite). La mezcla de reacción se dejó agitar a r.t. durante 30 minutos antes de que la temperatura se redujera hasta 0°C nuevamente, y se añadió lentamente Intermedio 80 (0,24 g, 0,71 mmoles). La mezcla de reacción se agitó entonces a r.t. durante 1,5 h antes de paralizarla mediante adición de hielo.

Se añadió EtOAc (20 ml) y después se lavó con agua (30 ml) y salmuera (25 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el *compuesto del título* como un aceite amarillo (0,17 g, 52%) que se usó bruto. LCMS (ES+) 330,3 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 82

5 (3R)-3-[(Feniltio)metil]morfolina

A una disolución agitada del Intermedio 81 (0,17 g, 0,50 mmoles) en MeCN (5 ml) y agua (5 ml) se añadió Ce(NH₃)₄NO₂ (0,82 g, 1,50 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 16 h. Al terminar, se añadió HCl al 10% acuoso (10 ml), y después se lavó con Et₂O (2 x 10 ml). La capa acuosa se basificó entonces hasta pH 9 con NaHCO₃ sólido, y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *a vacío* para dar el *compuesto del título* como un sólido amarillo (0,09 g, 86%) que se usó bruto. LCMS (ES+) 209,8 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 83

4-Bencil-3-(fenoximetil)morfolina

15 A una disolución agitada del Intermedio 72 (1,27 g, 4,00 mmoles) y Ag₂CO₃ (1,32 g, 4,80 mmoles) en MeCN (50 ml) se añadió fenol (0,51 g, 4,80 mmoles). La mezcla de reacción se agitó entonces a 60°C durante 16 h en ausencia de luz. Al terminar, la mezcla de reacción se repartió entre DCM (100 ml) y disolución acuosa sat. de NaHCO₃ (20 ml). Después, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró *a vacío*. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, DCM/hexanos) dio el *compuesto del título* como un aceite naranja (0,77 g, 68%) que también contenía 4-bencil-6-fenoxi-1,4-oxazepán. LCMS (ES+) 284,2 (M+H)⁺.

20 INTERMEDIO 84

2-Amino-3-(1-benzotien-3-il)propan-1-ol

25 El *compuesto del título* se preparó a partir de 3-(1-benzotien-3-il)alanina según el Método D y se aisló como un sólido blanco (89%) que no requirió purificación adicional. δ_H (MeOD-d₃) 7,89 (2H, m), 7,35 (3H, m), 3,58 (1H, dd, J 10,7 y 4,6 Hz), 3,44 (1H, dd, J 10,7 y 6,5 Hz), 3,19 (1H, m), 3,05 (1H, m), 2,85 (1H, m). No se observaron protones intercambiables.

INTERMEDIO 85

N-[2-(1-Benzotien-3-il)-1-(hidroximetil)etil]-2-cloroacetamida

30 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 84 según el Método E y se aisló como un sólido rosa (91%) que se usó bruto. δ_H (CDCl₃) 7,92 (2H, m), 7,35 (2H, m), 7,24 (1H, s), 6,96 (1H, br. s), 4,36 (1H, m), 4,04 (1H, d, J 2,4 Hz), 3,71 (2H, m), 3,18 (2H, m). No se observaron protones intercambiables.

INTERMEDIO 86

5-(1-Benzotien-3-ilmetil)morfolin-3-ona

35 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 85 según el Método F y se aisló como un sólido blanco (61%) que se usó bruto. δ_H (CDCl₃) 7,73 (1H, m), 7,61 (1H, m), 7,26 (2H, m), 7,05 (1H, s), 4,03 (2H, s), 3,65 (2H, m), 3,43 (1H, m), 2,95 (2H, m). No se observó protón intercambiable.

INTERMEDIO 87

3-(1-Benzotien-3-ilmetil)morfolina

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 86 según el Método G y se aisló como un sólido blanco (84%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc). LCMS (ES+) 234,0 (M+H)⁺.

40 INTERMEDIO 88

N-[[4-(4-Metoxibencil)morfolin-3-il]metil]bencenosulfonamida

45 A una disolución agitada de bencenosulfonamida (0,14 g, 0,84 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió, a 0°C, NaH (0,04 g, 0,86 mmoles, dispersión al 60% en aceite mineral). La mezcla de reacción se agitó entonces durante 30 minutos antes de la adición del Intermedio 113 (0,30 g, 0,86 mmoles) en una porción. Tras agitar a r.t. durante 45 minutos, la reacción se paralizó mediante adición de hielo, y se repartió entre agua (10 ml) y EtOAc (12 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *a vacío* para dar un aceite amarillo. El *compuesto del título* se obtuvo como un sólido blanco (0,11 g, 34%) después de la purificación mediante

cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/hexanos 1:1). LCMS (ES+) 376,9 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 89

N-(Morfolin-3-ilmetil)bencenosulfonamida

5 A una disolución agitada del Intermedio 88 (0,30 g, 0,80 mmoles) en una mezcla de MeCN (6 ml) y agua (6 ml) a r.t. se añadió Ce(NH₃)₄NO₂ (1,30 g, 2,39 mmoles). Tras agitar durante 16 h, se añadió HCl acuoso al 10% (10 ml), y la disolución se lavó con Et₂O (2 x 20 ml). La capa acuosa se basificó entonces hasta pH 9 con disolución acuosa sat. de NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el *compuesto del título* como un aceite amarillo (0,10 g, 49%) que se usó bruto. LCMS (ES+) 256,8 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 90

3-(Hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

15 A una disolución agitada del Intermedio 60 (4,50 g, 40,00 mmoles) en DCM (100 ml) se añadió NEt₃ (5,50 ml, 0,04 moles) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (8,20 g, 40,00 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 16 h, y después se transfirió a un embudo de separación y se lavó con NaHCO₃ acuoso sat. (60 ml) y salmuera (50 ml). Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el *compuesto del título* (6,50 g, 75%) como un aceite incoloro que no requirió purificación adicional. δ_H (CDCl₃) 4,00 (1H, br. m), 3,94 (1H, d, J 11,9 Hz), 3,87-3,81 (3H, m), 3,74 (1H, br. d, J 13,3 Hz), 3,55 (1H, dd, J 11,9 y 3,5 Hz), 3,46 (1H, dt, J 12,1 y 3,1 Hz), 3,21 (1H, br. m), 2,05 (1H, br. s), 1,48 (9H, s).

INTERMEDIO 91

3-Formilmorfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo

25 A una disolución agitada de cloruro de oxalilo (3,73 g, 2,56 ml, 29,00 mmoles) en DCM (80 ml) a -78°C se añadió DMSO (4,93 g, 4,47 ml, 63,00 mmoles) y, tras 15 minutos, se añadió una disolución de Intermedio 90 (5,70 g, 26,26 mmoles) en DCM (50 ml). La mezcla de reacción se agitó entonces a -78°C durante otras 2 h. Se añadió NEt₃ (13,12 g, 18,71 ml, 129,70 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos, se calentó hasta r.t. y se agitó durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío, y el residuo se repartió entre agua (200 ml) y EtOAc (200 ml). La fracción acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml), y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron, y los disolventes se eliminaron a vacío para dar el *compuesto del título* (4,80 g, 84%) como un sólido amarillo pálido que se usó bruto. δ_H (CDCl₃) 9,58 (1H, s), 4,31 (2H, m), 3,62 (2H, br. m), 3,41 (1H, br. m), 3,11 (1H, br. s), 2,93 (1H, br. m), 1,40 (9H, s).

INTERMEDIO 92 (MÉTODO Q)

3-[1-Benzotien-2-il(hidroxi)metil]morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

35 Una disolución agitada de benzotiofeno (0,50 g, 2,32 mmoles) en THF (15 ml) se enfrió hasta -78°C, y se añadió gota a gota ⁿBuLi (1,6M en hexanos, 0,97 ml, 2,22 mmoles). Tras agitar a esta temperatura durante 40 minutos, se añadió Intermedio 94, y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta r.t.. Tras agitar durante 1,5 h, la reacción se paralizó con hielo y se repartió entre EtOAc (30 ml) y NH₄Cl acuoso (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío en un aceite amarillo. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexanos 1,5:1) para dar el *compuesto del título* (0,53 g, 65%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) 276,2 (M-*terc*-butóxido)⁺.

INTERMEDIO 93 (MÉTODO R)

3-(1-Benzotien-2-il[(metiltio)carbonotio]oxi)metil]morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

45 A una disolución agitada del Intermedio 92 (0,40 g, 1,20 mmoles) en THF (25 ml) a 0°C se añadió CS₂ (6,30 g, 5,00 ml, 83,00 mmoles) seguido de MeI (11,00 g, 5,00 ml, 81,00 mmoles). Tras agitar durante 15 minutos, se añadió lentamente NaH (0,10 g, 2,50 mmoles, dispersión al 60% en aceite mineral), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se paralizó entonces con hielo y se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite oscuro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos/EtOAc 6:1) para dar el *compuesto del título* (0,31 g, 62%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) 350,3 (M-*terc*-butilo)⁺.

INTERMEDIO 94 (MÉTODO S)

3-(1-Benzotien-2-ilmetil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

A una disolución agitada del Intermedio 93 (0,16 g, 0,40 mmoles) en tolueno (12 ml) se añadió Bu₃SnH (0,58 g, 0,54 ml, 2,00 mmoles) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0,01 g, 0,02 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h y, al terminar, se enfrió y se concentró a vacío hasta un aceite amarillo. Los subproductos de estaño se eliminaron mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos) seguido de purificación del material bruto (SiO₂, hexanos/EtOAc 4:1) para dar el *compuesto del título* (0,07 g, 51%) como un sólido blanco. δ_H (CDCl₃) 7,68 (1H, dd, J 8,0 y 1,1 Hz), 7,58 (1H, dd, J 6,8 y 1,4 Hz), 7,22 (2H, m), 7,01 (1H, s), 4,13 (1H, br. s), 3,82 (2H, m), 3,73 (1H, d, J 11,6 Hz), 3,42 (2H, dd, J 11,9 y 2,9 Hz), 3,27 (1H, dd, J 14,2 y 8,7 Hz), 3,18 (1H, dd, J 13,1 y 3,7 Hz), 3,07 (1H, dd, J 14,2 y 6,4 Hz), 1,29 (9H, s).

INTERMEDIO 95 (MÉTODO T)

10 Hidrocloreto de 3-(1-benzotien-2-ilmetil)morfolina

Al Intermedio 94 (0,07 g, 0,20 mmoles) se añadió una disolución de HCl 4M en 1,4-dioxano (5,00 ml, 0,60 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío para dar el *compuesto del título* (0,05 g, 97%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) 234,2 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 96

15 3-[Hidroxi(isoquinolin-4-il)metil]morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 91 y 4-bromoisoquinolina según el Método Q y se aisló como un sólido blanco (54%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 1:1 DCM/EtOAc). LCMS (ES+) 345,5 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 97

20 3-(Isoquinolin-4-il{[(metiltio)carbonotioil]oxi}metil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 96 según el Método R y se aisló como un sólido blanco (51%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 1:1 DCM/EtOAc). LCMS (ES+) 435,5 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 98

25 3-(Isoquinolin-4-ilmetil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 97 según el Método S y se aisló como un sólido blanco (76%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, hexanos seguido de 2:1 DCM/EtOAc). LCMS (ES+) 329,5 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 99

30 Dihidrocloreto de 4-(morfolin-3-ilmetil)isoquinolina

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 98 según el Método T y se aisló como un sólido blanco (96%) que no requirió purificación adicional. LCMS (ES+) 229,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 100

3-[Hidroxi(quinolin-5-il)metil]morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 91 y 5-bromoquinolina según el Método Q y se aisló como un sólido blanco (34%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 1:2 hexanos/EtOAc). LCMS (ES+) 345,2 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 101

3-[[[(Metiltio)carbonotioil]oxi](quinolin-5-il)metil]morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 100 según el Método R y se aisló como un sólido blanco (70%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, DCM). LCMS (ES+) 435,4 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 102

3-(Quinolin-5-ilmetil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 101 según el Método S y se aisló como un sólido blanco

(98%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, hexanos seguido de DCM). LCMS (ES+) 329,2 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 103

Dihidrocloruro de 5-(morfolin-3-ilmetil)quinolina

5 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 102 según el Método T y se aisló como un sólido blanco (98%) que no requirió purificación adicional. LCMS (ES+) 229,2 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 104

3-[Hidroxi(quinolin-8-il)metil]morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

10 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 91 y 8-bromoquinolina según el Método Q y se aisló como un sólido blanco (41%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 1:1 DCM/EtOAc). LCMS (ES+) 345,4 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 105

3-[[[(Metiltio)carbonotioil]oxi]quinolin-8-il)metil]morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

15 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 104 según el Método R y se aisló como un sólido blanco (86%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 4:1 DCM/EtOAc). LCMS (ES+) 435,4 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 106

3-(Quinolin-8-ilmetil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

20 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 105 según el Método S y se aisló como un sólido blanco (76%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, hexanos seguido de 2:1 DCM/EtOAc). LCMS (ES+) 329,2 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 107

Dihidrocloruro de 8-(morfolin-3-ilmetil)quinolina

25 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 106 según el Método T y se aisló como un sólido blanco (96%) que no requirió purificación adicional. LCMS (ES+) 229,2 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 108

1,1-Dióxido de tetrahydro-3H-[1,2,3]oxatiazolo[4,3-c][1,4]oxazina

30 A una disolución agitada del Intermedio 60 (0,50 g, 4,27 mmoles) en DCM (5 ml) se añadió piridina (0,68 g, 0,98 ml, 8,54 mmoles), y la disolución se enfrió hasta -70°C. A esta temperatura, se añadió gota a gota cloruro de sulfurilo (0,58 g, 0,34 ml, 4,27 mmoles) disuelto en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h, y a -10°C durante otra hora antes de paralizarla mediante adición de agua (12 ml) y hexanos (30 ml). Tras extraer con DCM (2 x 20 ml), las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron *a vacío* para dar el *compuesto del título* como un sólido incoloro (0,52 g, 69%).
 35 δ_{H} (CDCl₃) 4,51 (1H, dd, *J* 8,1 y 6,4 Hz), 4,23 (1H, dd, *J* 9,1 y 8,1 Hz), 3,95 (1H, dd, *J* 11,6 y 3,4 Hz), 3,84-3,64 (3H, m), 3,54 (1H, dd, *J* 11,6 y 7,7 Hz), 3,29 (1H, dt, *J* 12,0 y 3,4 Hz), 3,06 (1H, m).

INTERMEDIO 109

3-[(6-Bromopiridin-2-il)metil]morfolina

40 A una disolución agitada de 2,6-dibromopiridina (0,40 g, 1,68 mmoles) en THF (3,5 ml) a -78°C se añadió gota a gota ⁿBuLi (1,05 ml, 1,68 mmoles, 1,60 M en hexanos). Tras agitar a esta temperatura durante 1 h, se añadió lentamente una disolución de Intermedio 108 (0,25 g, 1,40 mmoles) disuelto en THF (3 ml), y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta r.t.. Tras agitar a r.t. durante 16 h, la mezcla de reacción se paralizó mediante adición de agua (unas pocas gotas), y el disolvente se eliminó *a vacío*. Al aceite oscuro resultante se añadieron HCl acuoso (2M, 3 ml) y EtOH (3 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo toda la noche. Tras enfriar, el disolvente se eliminó mediante evaporación *a vacío*, y se añadieron DCM (20 ml) y disolución acuosa sat. de NaHCO₃ (10 ml).
 45 Tras extraer con DCM (3 x 20 ml), los orgánicos combinados se concentraron *a vacío* para dar un aceite oscuro. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, columna Chromabond® Flash FM 70/20 NH₂,

DCM) para dar el *compuesto del título* como un sólido blanco (0,14 g, 38%). LCMS (ES+) 257,1 y 259,1 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 110

N-(4-Metoxibencil)serina

- 5 El *compuesto del título* se preparó a partir de serina (29,6 g, 0,3 mmoles) y *p*-metoxibenzaldehído (68,0 ml, 0,6 mmoles) según el Método W, y se obtuvo como un sólido blanco (36,2 g, 59%) que se usó bruto. δ_{H} (DMSO- d_6) 7,37 (2H, dd, *J* 8,7 y 1,9 Hz), 6,93 (2H, dd, *J* 8,7 y 1,9 Hz), 3,99 (2H, s), 3,55 (3H, s), 3,73 (3H, m), 3,15 (1H, t, *J* 4,7 Hz). No se observaron todos los protones intercambiables.

INTERMEDIO 111

Ácido 4-(4-metoxibencil)-5-oxomorfolin-3-carboxílico

- 10 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 110 (35,0 g, 159,0 mmoles) según el Método X, y se aisló como un sólido blanco (17,0 g, 42%) que se usó bruto. δ_{H} (DMSO- d_6) 7,20 (2H, d, *J* 8,6 Hz), 6,89 (2H, d, *J* 8,6 Hz), 5,19 (1H, d, *J* 15,5 Hz), 4,04-4,14 (3H, m), 3,85 (1H, m), 3,88 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,83 (1H, d, *J* 15,3 Hz). No se observó protón intercambiable. LCMS (ES+) 266,2 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 112

- 15 [4-(4-Metoxibencil)morfolin-3-il]metanol

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 111 (17,7 g, 67,0 mmoles) según el Método Y y se aisló como un sólido blanco (14,0 g, 88%) que no requirió purificación adicional. δ_{H} (CDCl₃) 7,25 (2H, d, *J* 8,6 Hz), 6,88 (2H, d, *J* 8,6 Hz), 4,12 (1H, d, *J* 13,1 Hz), 3,98 (1H, dd, *J* 11,5 y 4,4 Hz), 3,84 (1H, dd, *J* 11,6 y 3,9 Hz), 3,82 (3H, s), 3,75 (2H, m), 3,58 (2H, m), 3,26 (1H, d, *J* 13,1 Hz), 2,75 (1H, m), 2,57 (1H, br. m), 2,35 (1H, m). No se observó protón intercambiable.

20

INTERMEDIO 113

3-(Yodometil)-4-(4-metoxibencil)morfolina

- Una disolución de Intermedio 112 (0,20 g, 0,97 mmoles), PPh₃ (0,25 g, 0,97 mmoles) e imidazol (0,07 g, 0,97 mmoles) en DCM (9 ml) se agitó a 0°C durante 5 minutos. Se añadió I₂ (0,25 g, 0,97 mmoles) en porciones, y la agitación se continuó a 0°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a *vacío* y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos/EtOAc 3:1) para dar el *compuesto del título* como un sólido blanco (0,22 g, 71%). δ_{H} (CDCl₃) 7,29 (2H, d, *J* 8,3 Hz), 6,89 (2H, d, *J* 8,3 Hz), 3,85 (1H, d, *J* 13,1 Hz), 3,82 (3H, s), 3,70 (2H, m), 3,59 (2H, m), 3,35 (1H, m), 3,24 (2H, m), 2,57 (1H, m), 2,35 (1H, m), 2,25 (1H, m).
- 25

INTERMEDIO 114

- 30 N-Bencil-D-serina

El *compuesto del título* se preparó a partir de D-serina y benzaldehído según el Método W, y se obtuvo como un sólido blanco (88%) que se usó bruto. δ_{H} (DMSO- d_6) 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). No se observaron todos los protones intercambiables.

INTERMEDIO 115

- 35 Ácido (3R)-4-bencil-5-oxomorfolin-3-carboxílico

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 114 según el Método X, y se aisló como un sólido blanco (43%) que se usó bruto. 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)⁺.

INTERMEDIO 116

- 40 [(3S)-(4-Bencilmorfolin-3-il)]metanol

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 115 según el Método Y, y se aisló como un aceite incoloro (87%) 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 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 2,8 Hz), 2,48 (1H, m), 2,27 (1H, m), 2,20-2,15 (1H, br. s).

- 45 INTERMEDIO 117

(3S)-Morfolin-3-ilmetanol

A una disolución inundada de nitrógeno del Intermedio 116 (10,0 g, 48,3 mmoles) en MeOH (300 ml) se añadió paladio al 10% en peso sobre carbón (2,0 g), y la mezcla de reacción se colocó en un aparato Parr® bajo 50 psi de hidrógeno durante 18 h. La mezcla resultante se filtró entonces a través de Celite® y se concentró a vacío para dar el *compuesto del título* como un aceite claro (5,2 g, 92%). 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)⁺.

INTERMEDIO 118N-(terc-butoxicarbonil)-5-hidroxi-L-triptofanato de etilo

A una disolución agitada de hidrocloreuro de 5-hidroxi-L-triptofanato de etilo (23,5 g, 82,6 mmoles) en DCM (500 ml) se añadió NEt₃ (25,4 g, 35,0 ml, 247,8 mmoles) y dicarbonato de di-*terc-butilo* (18,0 g, 82,6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 3h a r.t. y después se repartió con agua (250 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío para dar el *compuesto del título* como un sólido crema (28,1 g, 98%) que no requirió purificación adicional. δ_{H} (DMSO-d₆) 10,50 (1H, br. s), 8,58 (s, 1H), 7,14-7,05 (3H, m), 6,79 (1H, d, J 22 Hz), 6,59 (1H, dd, J 8,6 y 2,3 Hz), 5,75-3,99 (3H, s), 3,03-2,86 (2H, m), 1,35 (9H, s), 1,11 (3H, t, J 6,1 Hz). LCMS (ES+) 349,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 1195-(Benciloxi)-N-(terc-butoxicarbonil)-L-triptofanato de etilo

A una disolución agitada del Intermedio 118 (5,4 g, 15,6 mmoles) en MeCN (200 ml) se añadió Cs₂CO₃ (5,6 g, 17,1 mmoles) y bromuro de bencilo (2,2 g, 2,0 ml, 17,1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 2,5 h, se enfrió y después se agitó a r.t. durante 48 h. Tras eliminar el disolvente a vacío, la mezcla de reacción se repartió entre DCM (200 ml) y agua (150 ml). La fracción orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite marrón. A este material bruto se añadió Et₂O (50 ml) y precipitó un sólido para dar el *compuesto del título* como un sólido blanco (4,2 g, 59%). δ_{H} (DMSO-d₆) 10,68 (1H, br. s), 7,50-7,30 (7H, m), 7,23 (1H, d, J 8,7 Hz), 7,12 (1H, br. s), 6,79 (1H, dd, J 8,7 y 2,4 Hz), 5,09 (2H, s), 4,20-4,11 (1H, m), 4,09-4,00 (2H, m), 3,09-2,92 (2H, m), 1,33 (9H, s), 1,12 (3H, t, J 7,1 Hz). LCMS (ES+) 461,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 120Hidrocloreuro de 5-(benciloxi)-L-triptofanato de etilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 119 según el Método T, y se aisló como un sólido blanco (96%) que no requirió purificación adicional. δ_{H} (DMSO-d₆) 10,90 (1H, br. s), 8,47 (3H, br. s), 7,49-7,26 (6H, m), 7,19 (2H, d, J 2,0 Hz), 6,83 (1H, dd, J 8,7 y 2,3 Hz), 5,10 (2H, s), 4,20 (1H, t, J 6,2 Hz), 4,10 (2H, dd, J 14,3 y 7,1 Hz), 3,26-3,22 (2H, m), 1,12 (3H, t, J 7,1 Hz). LCMS (ES+) 339,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 121(2S)-2-Amino-3-[5-(benciloxi)-1H-indol-3-il]propan-1-ol

A una disolución agitada del Intermedio 120 (3,30 g, 8,90 mmoles) en THF (30 ml), a -10°C, se añadió lentamente LiAlH₄ (1,00 g, 26,70 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta r.t. y se agitó durante 2 h antes de paralizarla, a 0°C, mediante adición gota a gota de NaHCO₃ acuoso sat. Tras filtrar a través de Celite®, el filtrado se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (35 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío para dar el *compuesto del título* (2,31 g, 88%) como un aceite naranja que no requirió purificación adicional. δ_{H} (DMSO-d₆) 10,63 (1H, br. s), 7,50-7,29 (7H, m), 7,23 (1H, d, J 8,7 Hz), 7,11 (1H, dd, J 13,3 y 2,2 Hz), 6,79 (1H, dd, J 8,7 y 2,4 Hz), 5,08 (2H, s), 4,50 (1H, br. s), 3,37-3,18 (2H, m), 2,99-2,91 (1H, m), 2,74 (1H, dd, J 14,1 y 5,7 Hz), 2,54 (1H, d, J 7,2 Hz), 1,77 (1H, br. s). LCMS (ES+) 297,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 122N-[(1S)-2-[5-(Benciloxi)-1H-indol-3-il]-1-(hidroximetil)etil]-2-cloroacetamida

El *compuesto del título*, se preparó a partir del Intermedio 121 según el Método E, y se aisló como un aceite naranja (99%) que se usó bruto. LCMS (ES+) 373,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 123(5S)-5-[[5-(Benciloxi)-1H-indol-3-il]metil]morfolin-3-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 122 según el Método F, y se aisló como una espuma

marrón (93%) que se usó bruta. LCMS (ES+) 337,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 124

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

5 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 123 según el Método G y se aisló como una espuma marrón (84%) que se usó bruta. LCMS (ES+) 323,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 125

3-[(3S)-Morfolin-3-ilmetil]-1H-indol-5-ol

10 A una disolución agitada del Intermedio 124 (2,00 g, 6,20 mmoles) purgada con nitrógeno, en AcOH (120 ml), se añadió una suspensión de paladio al 10% en peso sobre carbón (0,50 g suspendido en IPA). La mezcla de reacción se agitó a 100°C a 100 bares de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de Celite®, y los disolventes se eliminaron *a vacío* para dar el *compuesto del título* (0,70 g, 50%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) 233,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 126

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

15 A una disolución agitada del Intermedio 117 (0,50 g, 4,27 mmoles) en DCM (5 ml) se añadió piridina (0,68 g, 0,98 ml, 8,54 mmoles), y la disolución se enfrió hasta -70°C. A esta temperatura se añadió gota a gota una disolución de cloruro de sulfurilo (0,58 g, 0,34 ml, 4,27 mmoles) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h, y después a -10°C durante otra hora, antes de paralizarla mediante adición de agua (12 ml) y hexanos (30 ml). Tras extraer con DCM (2 x 20 ml), las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 ml),
20 se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *a vacío* para dar el *compuesto del título* como un sólido incoloro (0,52 g, 69%). δ_H (CDCl₃) 4,51 (1H, dd, J 8,1 y 6,4 Hz), 4,23 (1H, dd, J 9,1 y 8,1 Hz), 3,95 (1H, dd, J 11,6 y 3,4 Hz), 3,84-3,64 (3H, m), 3,54 (1H, dd, J 11,6 y 7,7 Hz), 3,29 (1H, dt, J 12,0 y 3,4 Hz), 3,06 (1H, m).

INTERMEDIO 127

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

25 A una disolución agitada del Intermedio 126 (0,11 g, 0,60 mmoles) y TMEDA (0,30 ml) en THF (3 ml) se añadió gota a gota, a -78°C, fenilacetiluro de litio (0,72 ml, 0,72 mmoles). Tras agitar durante 3 h a r.t., la mezcla de reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (unas pocas gotas), y después se concentró *a vacío*. El material resultante bruto se disolvió en MeOH (3 ml) y HCl al 10% acuoso (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a r.t., y durante 2 h a 80°C. El disolvente se eliminó entonces mediante evaporación *a vacío*. Al material bruto
30 resultante se añadió DCM (20 ml), y la disolución se basificó mediante adición de disolución acuosa sat. de NaHCO₃ (10 ml). Tras extraer con DCM (3 x 20 ml), las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *a vacío* para dar el *compuesto del título* como un aceite oscuro (0,05 g, 42%) que se usó bruto. LCMS (ES+) 202,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 128 (MÉTODO AA)

1-[(3S)-Morfolin-3-ilmetil]-1H-benzotriazol

A una disolución agitada del Intermedio 126 (0,25 g, 1,40 mmoles) en MeCN (5 ml) se añadió benzotriazol (0,36 g, 3,00 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 6 h, se enfrió y después se concentró *a vacío*. El residuo resultante se disolvió en una mezcla de EtOH (3 ml) y HCl al 10% acuoso (3 ml). La mezcla de reacción se agitó entonces a 80°C durante 2 h y, tras enfriar, el disolvente se eliminó mediante evaporación *a vacío*. Al material
40 bruto resultante se añadió DCM (20 ml), y la disolución se basificó mediante adición de disolución acuosa sat. de NaHCO₃ (10 ml). Tras extraer con DCM (3 x 20 ml), los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *a vacío*. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, columna Chromabond® Flash FM 70/20 NH₂, 0-5% MeOH/DCM) produjo el *compuesto del título* (0,12 g, 37%) como un sólido amarillo claro. LCMS (ES+) 219,1 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 129

1-[(3S)-Morfolin-3-ilmetil]-1H-bencimidazol

45 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 126 y bencimidazol según el Método AA, para dar una goma amarillo claro (0,06 g, 19%) que se usó bruta. LCMS (ES+) 218,1 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 130 (MÉTODO AC)Ácido [4-(5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)morfolin-2-il]acético

5 A una disolución agitada de ácido 2-morfolinoacético (0,10 g, 0,69 mmoles) y de Intermedio 15 (0,18 g, 0,69 mmoles) en THF (4 ml) se añadió DIPEA (0,18 g, 1,38 mmoles), y la mezcla se calentó bajo irradiación de microondas en un tubo cerrado herméticamente hasta 120°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró entonces *a vacío*. La purificación mediante HPLC preparativa dio el *compuesto del título* (0,07 g, 33%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 4,10 (3H, m), 3,80 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,10 (1H, m), 2,70-2,60 (4H, m), 2,40 (2H, s), 1,10 (6H, s). No se observó protón intercambiable. LCMS (ES+) 325,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 13110 2-[[4-(5,5-Dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)morfolin-2-il]metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

El *compuesto del título* se preparó a partir de 2-(1,4-oxazinan-2-ilmetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona y el Intermedio 15 según el Método AC, y se aisló como un sólido blanco (81%) después de la purificación mediante HPLC preparativa. δ_{H} (CDCl₃) 7,90 (2H, m), 7,71 (2H, m), 4,15-3,90 (4H, m), 3,80-3,60 (3H, m), 3,35 (1H, m), 3,10 (1H, m), 2,70 (2H, s), 2,40 (2H, s), 1,10 (6H, s). LCMS (ES+) 426,0 (M+H)⁺.

15 EJEMPLO 12-(Morfolin-4-il)-4H-espiro[1,3-benzotiazol-5,1'-ciclopentan]-7(6H)-ona

20 A una disolución agitada de espiro[4,5]decano-7,9-diona (1,03 g, 6,2 mmoles) en AcOH (10 ml) se añadió bromo (0,99 g, 0,32 ml, 6,2 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, y después el producto se aisló mediante filtración. El precipitado se lavó dos veces con Et₂O (100 ml), y después se secó *a vacío*. El producto bruto (0,44 g) se disolvió en THF (50 ml). Se añadieron Intermedio 13 (0,262 g, 1,8 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,23 g, 0,31 ml, 1,8 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 85°C durante 2 h, y después se vertió en una disolución de NaHCO₃ (150 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml). La fracción orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró *a vacío*. El producto bruto se sometió a cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc) para producir el *compuesto del título* (0,03 g, 2%, 2 etapas) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 3,73-3,68 (4H, m), 3,59-3,48 (4H, m), 2,74 (2H, s), 2,42 (2H, s), 1,68-1,57 (4H, m), 1,57-1,38 (4H, m). LCMS (ES+) 293,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 2 (MÉTODO B)5-Isopropil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

30 A una disolución agitada del Intermedio 3 (1 g, 4,2 mmoles) en THF (50 ml) se añadió el Intermedio 13 (0,62 g, 4,2 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,54 g, 0,73 ml, 4,2 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 85°C toda la noche, y después se vertió sobre una disolución de NaHCO₃ (150 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml) dos veces. La fracción orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró *a vacío*. El sólido se cromatografió (SiO₂, hexano-DCM) y después se trituró con MeCN para producir el *compuesto del título* (0,22 g, 19%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 3,69 (4H, d, *J* 5,2 Hz), 3,55 (4H, d, *J* 5,2 Hz), 2,80 (1H, dd, *J* 16,0 y 3,8 Hz), 2,55-2,23 (3H, m), 2,08-1,90 (1H, m), 1,69-1,58 (1H, m), 0,91 (6H, d, *J* 6,7 Hz). LCMS (ES+) 281,0 (M+H)⁺.

35 EJEMPLO 35-(4-Clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

40 A una disolución agitada de Intermedio 6 (1 g, 3,3 mmoles) en THF (50 ml) se añadió el Intermedio 13 (0,48 g, 3,3 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,54 g, 0,73 ml, 4,2 mmoles). La reacción se llevó a cabo según el Método B para producir el *compuesto del título* (1,1 g, 96%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 7,46-7,45 (4H, m), 3,75 (4H, d, *J* 5,3 Hz), 3,63 (4H, d, *J* 5,3 Hz), 3,06-3,04 (2H, m), 2,87 (1H, dd, *J* 62 y 1,9 Hz), 2,64-2,62 (1H, m), 2,56 (1H, bs). LCMS (ES+) 349,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 42-(Morfolin-4-il)-5-fenil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

45 A una disolución agitada de Intermedio 5 (0,27 g, 1 mmol) en THF (10 ml) se añadió el Intermedio 13 (0,15 g, 1 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 g, 0,17 ml, 1 mmol). La reacción se llevó a cabo según el Método B para producir el *compuesto del título* (0,189 g, 60%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 7,40-7,16 (5H, m), 3,78-3,63 (4H, m), 3,62-3,43 (5H, m), 3,01 (2H, d, *J* 7,8 Hz), 2,82 (1H, dd, *J* 12,0 y 12,0 Hz), 2,57 (1H, dd, *J* 4,0 y 6,0 Hz). LCMS (ES+) 315,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 52-(Morfolin-4-il)-4H-espiro[1,3-benzotiazol-5,1'-ciclohexan]-7(6H)-ona

5 A una disolución agitada de Intermedio 12 (0,26 g, 1 mmol) en THF (10 ml) se añadió el Intermedio 13 (0,15 g, 1 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 g, 0,17 ml, 1 mmol). La reacción se llevó a cabo según el Método B para producir el *compuesto del título* (0,09 g, 34%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 3,76-3,65 (4H, m), 3,60-3,50 (4H, m), 2,72 (2H, s), 2,38 (2H, s), 1,52-1,28 (10H, m). LCMS (ES+) 307,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO PREPARATIVO 62-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

10 A una disolución agitada de Intermedio 1 (0,19 g, 1 mmol) en THF (10 ml) se añadió el Intermedio 13 (0,15 g, 1 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 g, 0,17 ml, 1 mmol). La reacción se llevó a cabo de igual forma que el Método B para producir, tras recristalizar en Et₂O, el *compuesto del título* (0,07 g, 28%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 3,78-3,68 (4H, m), 3,60-3,50 (4H, m), 2,74 (2H, d, *J* 6,1 Hz), 2,41 (2H, d, *J* 5,9 Hz), 2,02 (2H, quin., *J* 6,4 Hz). LCMS (ES+) 238,9 (M+H)⁺.

EJEMPLO 715 5-(4-Metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

20 A una disolución agitada de Intermedio 9 (1,0 g, 3,5 mmoles) en THF (50 ml) se añadió el Intermedio 13 (0,51 g, 3,5 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,45 g, 0,61 ml, 3,5 mmoles). La reacción se llevó a cabo según el Método B para producir el *compuesto del título* (0,13 g, 10%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 7,29-7,27 (2H, m), 6,90-6,87 (2H, m), 3,73-3,69 (5H, m), 3,58-3,51 (4H, m), 3,49-3,40 (1H, m), 3,29 (3H, s), 2,98-2,95 (2H, m), 2,77 (1H, dd, *J* 16,3 y 11,9 Hz). LCMS (ES+) 345,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 82-(Morfolin-4-il)-5-propil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

25 A una disolución agitada de Intermedio 4 (0,23 g, 1 mmol) en THF (10 ml) se añadió el Intermedio 13 (0,15 g, 1 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,23 g, 0,17 ml, 1 mmol). La reacción se llevó a cabo según el Método B para producir, tras recristalizar en Et₂O, el *compuesto del título* (0,06 g, 20%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 3,78-3,62 (4H, m), 3,60-3,50 (4H, m), 2,85 (1H, dd, *J* 1,3 y 5,7 Hz), 2,50-2,30 (2H, m), 2,32-2,10 (2H, m), 1,47-1,26 (4H, m), 0,99-0,80 (3H, m). LCMS (ES+) 281,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 95-Metil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

30 A una disolución agitada de Intermedio 8 (0,21 g, 1 mmol) en THF (10 ml) se añadió el Intermedio 13 (0,15 g, 1 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 g, 0,17 ml, 1 mmol). La reacción se llevó a cabo según el Método B para producir, tras recristalizar en Et₂O, el *compuesto del título* (0,05 g, 19%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 3,75-3,65 (4H, m), 3,59-3,50 (4H, m), 2,84 (1H, dd, *J* 4,3 y 16,8 Hz), 2,56-2,22 (4H, m), 1,06 (3H, d, *J* 6,0 Hz). LCMS (ES+) 253,0 (M+H)⁺.

35 EJEMPLO 106,6-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

40 A una disolución agitada de Intermedio 7 (0,22 g, 1 mmol) en THF (10 ml) se añadió el Intermedio 13 (0,15 g, 1 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,23 g, 0,17 ml, 1 mmol). La reacción se llevó a cabo según el Método B para producir, tras recristalizar en Et₂O, el *compuesto del título* (0,08 g, 29%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 3,75-3,65 (4H, m), 3,58-3,50 (4H, m), 2,78 (2H, t, *J* 6,2 Hz), 1,90 (2H, t, *J* 6,2 Hz), 1,08 (6H, s). LCMS (ES+) 267,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 115-[4-(Metiltio)fenil]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

45 A una disolución agitada de Intermedio 10 (1,0 g, 3,1 mmoles) en THF (30 ml) se añadió el Intermedio 13 (0,46 g, 3,1 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,40 g, 0,54 ml, 3,1 mmoles). La reacción se llevó a cabo según el Método B para producir el *compuesto del título* (0,65 g, 52%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 7,18-7,14 (4H, m), 3,76-3,72 (4H, m), 3,57-3,54 (4H, m), 3,47-3,33 (1H, m), 3,07 (1H, dd, *J* 17,0 y 4,5 Hz), 2,91-2,81 (1H, m), 2,79-2,66 (2H, m),

2,41 (3H, s). LCMS (ES+) 361,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 12

5-(2-Furil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

5 A una disolución agitada de Intermedio 11 (0,71 g, 2,7 mmoles) en THF (30 ml) se añadió el Intermedio 13 (0,40 g, 2,7 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,35 g, 0,47 ml, 2,7 mmoles). La reacción se llevó a cabo según el Método B para producir el *compuesto del título* (0,19 g, 22%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 7,61 (1H, m), 6,43 (1H, d, *J* 4,9 Hz), 6,22 (1H, d, *J* 4,9 Hz), 3,77-3,70 (4H, m), 3,69-3,60 (5H, m), 3,21 (1H, dd, *J* 16,9 y 4,9 Hz), 3,06-3,01 (1H, m), 2,98-2,71 (2H, m). LCMS (ES+) 305,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 13

10 6-Metil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

15 Una disolución de *N,N*-diisopropilamina (0,60 g, 0,83 ml, 5,9 mmoles) en THF seco (5 ml) se enfrió hasta -78°C, y se añadió gota a gota *n*-butil-litio (2,36 ml, 2,5M en hexano, 5,9 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0°C, se agitó durante 15 minutos y se enfrió hasta -78°C. Se añadió lentamente una suspensión del Ejemplo 6 (1,4 g, 5,9 mmoles) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 0°C y se agitó durante 10 min. a 0°C antes de añadir gota a gota yoduro de metilo (0,84 g, 0,37 ml, 5,9 mmoles). Se formó un sólido inmediatamente. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta r.t. El sólido se filtró, se lavó con THF y después se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexano 1:3) para dar el *compuesto del título* (0,20 g, 13%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 3,70 (4H, t, *J* 4,9 Hz), 3,54 (4H, t, *J* 4,9 Hz), 2,80-2,72 (2H, m), 2,55-2,45 (1H, m), 2,15-2,09 (1H, m), 1,82-1,72 (1H, m), 1,10 (3H, d, *J* 6,9 Hz). LCMS (ES+) 253,0 (M+H)⁺.

20 EJEMPLO 14 (MÉTODO H)

2-[(3*R*)-3-(1*H*-Indol-3-ilmetil)morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

25 A una disolución agitada del Intermedio 19 (1,4 g, 6,5 mmoles) y de Intermedio 15 (1,5 g, 5,9 mmoles) en IPA (60 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,76 g, 1,03 ml, 5,9 mmoles), y la mezcla se calentó hasta 85°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. La cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc) dio el *compuesto del título* (1,1 g, 47%) como un sólido. δ_{H} (CDCl₃) 8,22 (1H, s), 7,81 (1H, d, *J* 6,8 Hz), 7,28 (1H, m), 7,11 (2H, m), 7,02 (1H, d, *J* 2,3 Hz), 4,05 (2H, m), 3,82 (2H, m), 3,62 (2H, m), 3,44 (2H, m), 2,99 (1H, dd, *J* 13,7 y 4,0 Hz), 2,65 (2H, s), 2,34 (2H, s), 1,07 (6H, s). LCMS (ES+) 396,0 (M+H)⁺. Pureza quiral: 93,6% ee, RT 5,10 minutos.

EJEMPLO 15

5,5-Dimetil-2-[3-(2-naftilmetil)morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

30 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 23 y del Intermedio 15 según el Método H, y se aisló como un sólido con 83% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 1,5:1 hexano/EtOAc). δ_{H} (CDCl₃) 7,75 (3H, m), 7,66 (1H, s), 7,41 (3H, m), 4,04 (2H, m), 3,82 (1H, bs), 3,75 (1H, d, *J* 11,9 Hz), 3,60 (2H, m), 3,47 (1H, dd, *J* 10,8 y 2,0 Hz), 3,30 (1H, m), 3,05 (1H, dd, *J* 12,9 y 4,5 Hz), 2,61 (2H, d, *J* 3,1 Hz), 2,31 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 407,0 (M+H)⁺.

35 EJEMPLO 16

5,5-Dimetil-2-[3-(1-naftilmetil)morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

40 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 27 y del Intermedio 15 según el Método H, y se aisló como un sólido con 76% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 1:1 hexano/EtOAc). δ_{H} (CDCl₃) 8,53 (1H, d, *J* 8,4 Hz), 7,88 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 7,77 (1H, d, *J* 7,6 Hz), 7,22-7,68 (4H, m), 4,48 (1H, bs), 4,15 (1H, d, *J* 8,6 Hz), 3,75 (5H, m), 3,48 (2H, m), 2,75 (2H, d, *J* 3,1 Hz), 2,44 (2H, s), 1,18 (6H, s). LCMS (ES+) 407,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 17

5,5-Dimetil-2-[3-(2-fenetil)morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

45 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 31 y del Intermedio 15 según el Método H, y se aisló como un sólido con 74% de rendimiento. δ_{H} (CDCl₃) 7,20 (2H, m), 7,09 (3H, m), 3,85 (4H, m), 3,30-3,62 (3H, m), 2,63-2,45 (2H, m), 2,58 (2H, s), 2,30 (2H, s), 2,13 (2H, m), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 371,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 18

2-[(3S)-3-Bencilmorfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

5 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 34 y del Intermedio 15 según el Método H, y se aisló como un sólido con 84% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂,1:1 hexano/EtOAc). δ_H (CDCl₃) 7,29 (5H, m), 4,03 (1H, m), 3,95 (2H, bm), 3,81 (1H, d, *J* 11,9 Hz), 3,62 (3H, m), 3,21 (1H, dd, *J* 12,9 y 10,5 Hz), 2,95 (1H, dd, *J* 12,9 y 4,5 Hz), 2,70 (2H, s), 2,40 (2H, s), 1,13 (6H, s). LCMS (ES+) 357,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 195,5-Dimetil-2-[(4aS,9aR)-2,3,9,9a-tetrahidroindeno[2,1-b][1,4]oxazin-4(4aH)-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

10 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 37 y del Intermedio 15 según el Método H, y se aisló como un sólido con 79% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂,1:1 hexano/EtOAc). δ_H (CDCl₃) 7,24 (2H, m), 7,14 (1H, t, *J* 7,6 Hz), 7,02 (1H, d, *J* 7,5 Hz), 5,33 (1H, bs), 4,41 (1H, t, *J* 3,9 Hz), 3,77 (1H, dd, *J* 11,0 y 2,5 Hz), 3,68 (1H, bs), 3,63 (1H, dt, *J* 11,6 y 2,4 Hz), 3,28 (1H, m), 3,06 (1H, dd, *J* 16,6 y 4,0 Hz), 2,93 (1H, d, *J* 16,5 Hz), 2,65 (2H, s), 2,35 (2H, s), 1,09 (6H, s). LCMS (ES+) 355,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 202-[3-(4-Clorobencil)morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

15 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 40 y del Intermedio 15 según el Método H, y se aisló como un sólido con 87% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂,1:1 hexano/EtOAc). δ_H (CDCl₃) 7,24 (4H, m), 4,06 (2H, m), 3,77 (2H, m), 3,61 (3H, m), 3,16 (1H, m), 2,93 (1H, dd, *J* 13,1 y 4,7 Hz), 2,68 (2H, s), 2,38 (2H, s), 1,12 (6H, s). LCMS (ES+) 391,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 215,5-Dimetil-2-[3-(5-metil-1H-indol-3-ilmetil)morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

25 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 44 y del Intermedio 15 según el Método H, y se aisló como un sólido con 82% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂,1:1 hexano/EtOAc). δ_H (CDCl₃) 10,71 (1H, s), 7,63 (1H, d, *J* 8,1 Hz), 7,10 (2H, m), 6,86 (1H, d, *J* 8,1 Hz), 4,16 (1H, bs), 3,98 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 3,73 (2H, m), 3,57 (3H, m), 3,31 (1H, m), 2,90 (1H, m), 2,51 (2H, s), 2,49 (3H, s), 2,38 (2H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 410,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 225,5-Dimetil-2-(3-[4-(morfolin-4-il)bencil]morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

30 A una mezcla de Pd₂(dba)₃ (0,06 g, 0,06 mmoles), 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo (0,08 g, 0,26 mmoles), Ejemplo 20 (0,50 g, 1,28 mmoles) y ^tBuONa (0,17 g, 1,79 mmoles) se añadió tolueno (3 ml) y morfolina (0,17 g, 1,92 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 16 h. Se añadió EtOAc (50 ml), y la fase orgánica se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un aceite. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexanos 1:1) dio el *compuesto del título* (0,18 g, 31%) como un sólido. δ_H (CDCl₃) 7,13 (2H, d, *J* 8,6 Hz), 6,81 (2H, d, *J* 8,6 Hz), 3,91 (2H, m), 3,78 (5H, m), 3,69 (1H, s), 3,50 (3H, m), 3,08 (5H, m), 2,78 (1H, dd, *J* 13,2 y 4,1 Hz), 2,63 (2H, s), 2,33 (2H, s), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 442,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 232-(2,3-Dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

40 A una disolución de 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (0,19 g, 1,27 mmoles) en etoxietanol (5 ml) con una gota de HCl conc. se añadió el Intermedio 15 (0,30 g, 1,15 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 160°C bajo irradiación de microondas en un tubo cerrado herméticamente, durante 20 minutos. La mezcla de reacción se vertió entonces en EtOAc (25 ml) y se lavó con salmuera (25 ml). La fracción orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío para dar el *compuesto del título* (0,26 g, 64%) como un sólido incoloro. δ_H (CDCl₃) 7,83 (1H, dd, *J* 8,8 y 1,8 Hz), 7,01 (1H, m), 6,89 (2H, m), 4,27 (2H, m), 4,13 (2H, m), 2,69 (2H, s), 2,35 (2H, m), 1,07 (6H, s). LCMS (ES+) 315,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 245,5-Dimetil-2-[3-(1H-indol-3-ilmetil)morfolin-4-]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

45 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 48 y del Intermedio 15 según el Método H, y se aisló como un sólido con 85% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂,1:1

hexano/EtOAc). δ_{H} (CDCl₃) 8,22 (1H, s), 7,81 (1H, d, *J* 6,8 Hz), 7,28 (1H, m), 7,11 (2H, m), 7,02 (1H, d, *J* 2,3 Hz), 4,05 (2H, m), 3,82 (2H, m), 3,62 (2H, m), 3,44 (2H, m), 2,99 (1H, dd, *J* 13,7 y 4,0 Hz), 2,65 (2H, s), 2,34 (2H, s), 1,07 (6H, s). LCMS (ES+) 396 (M+H)⁺.

EJEMPLO 25

5 5,5-Dimetil-2-[(3S)-3-(1H-indol-3-ilmetil)morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 52 y del Intermedio 15 según el Método H, y se aisló como un sólido con 88% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 1:1 hexano/EtOAc). δ_{H} (CDCl₃) 8,22 (1H, s), 7,81 (1H, d, *J* 6,8 Hz), 7,28 (1H, m), 7,11 (2H, m), 7,02 (1H, d, *J* 2,3 Hz), 4,05 (2H, m), 3,82 (2H, m), 3,62 (2H, m), 3,44 (2H, m), 2,99 (1H, dd, *J* 13,7 y 4,0 Hz), 2,65 (2H, s), 2,34 (2H, s), 1,07 (6H, s). LCMS (ES+) 396,0 (M+H)⁺. Pureza quiral: 97,6% ee, RT 5,60 minutos.

EJEMPLO 26

5,5-Dimetil-2-{3-[(1-metil-1H-indol-3-il)metil]morfolin-4-il}-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

A una disolución agitada del Ejemplo 24 (0,10 g, 0,25 mmoles) en DMF (5 ml) a 0°C se añadió hidruro de sodio (0,01 g, dispersión al 40% en aceite, 0,28 mmoles). Tras agitar a esta temperatura durante 10 minutos, se añadió yoduro de metilo (0,02 ml, 0,28 mmoles). La reacción se agitó a r.t. durante 1 h, y después se paralizó mediante adición de hielo. La mezcla de reacción se repartió entonces entre EtOAc (15 ml) y agua (10 ml), y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexanos 1:1) dio el *compuesto del título* (0,08 g, 79%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 7,79 (1H, d, *J* 7,7 Hz), 7,09-7,24 (3H, m), 6,90 (1H, s), 4,05 (2H, m), 3,82 (1H, d, *J* 12,0 Hz), 3,79 (1H, bs), 3,68 (3H, s), 3,57 (2H, m), 3,41 (2H, m), 2,95 (1H, m), 2,67 (2H, s), 2,34 (2H, s), 1,11 (6H, s). LCMS (ES+) 410,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 27

2-{(3S)-3-[1-Acetil-1H-indol-3-il]metil]morfolin-4-il}-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

A una disolución agitada del Ejemplo 25 (0,10 g, 0,25 mmoles) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (0,03 g, 0,04 ml, 0,28 mmoles), anhídrido acético (0,03 g, 0,03 ml, 0,30 mmoles) y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 16 h antes de diluirla con DCM (50 ml), y se lavó con una disolución sat. de NaHCO₃ (2 x 25 ml) y salmuera sat. (25 ml). La fracción orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexanos 45:55) dio el *compuesto del título* (0,05 g, 49%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 8,37 (1H, d, *J* 7,1 Hz), 7,82 (1H, dd, *J* 6,7 y 2,5 Hz), 7,32 (3H, m), 4,35 (1H, bs), 4,02 (1H, m), 3,82 (1H, d, *J* 11,9 Hz), 3,48-3,69 (4H, m), 3,31 (1H, m), 3,00 (1H, m), 2,66 (2H, d, *J* 3,3 Hz), 2,55 (3H, s), 2,34 (2H, s), 1,08 (6H, s). LCMS (ES+) 438,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 28

5,5-Dimetil-2-(2-fenilmorfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 15 y 2-fenilmorfolina según el Método H, y se aisló como un sólido con 81% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 1:1 hexano/EtOAc). δ_{H} (CDCl₃) 7,41 (5H, m), 4,62 (1H, dd, *J* 10,7 y 2,8 Hz), 4,16 (1H, dd, *J* 11,0 y 2,8 Hz), 4,13 (1H, d, *J* 16,3 Hz), 3,95 (1H, d, *J* 16,0 Hz), 3,87 (1H, dd, *J* 12,0 y 2,9 Hz), 3,45 (1H, m), 3,21 (1H, m), 2,72 (2H, s), 2,41 (2H, s), 1,15 (6H, s). LCMS (ES+) 343,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 29

2-[3-(4-Bromobencil)morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 56 y del Intermedio 15 según el Método H, y se aisló como un sólido con 82% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 1:1 hexano/EtOAc). δ_{H} (CDCl₃) 7,35 (2H, d, *J* 8,3 Hz), 7,09 (2H, d, *J* 8,3 Hz), 3,95 (2H, m), 3,70 (2H, m), 3,61-3,45 (3H, m), 3,09 (1H, dd, *J* 13,2 y 10,2 Hz), 2,83 (1H, dd, *J* 13,2 y 4,7 Hz), 2,62 (2H, s), 2,33 (2H, s), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 436,9 (M+H)⁺.

EJEMPLO 30

2-[3-(2,3-Dihidro-1H-indol-1-ilmetil)morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

A una disolución de Intermedio 62 (0,22 g, 0,76 mmoles) en MeOH (5 ml) se añadió indolina (0,11 g, 0,912 mmoles), y la mezcla se dejó agitar durante 15 minutos a r.t. Se añadió NaBH₃CN (0,06 g, 0,91 mmoles), y la mezcla de reacción se dejó agitar a r.t. durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre

EtOAc (50 ml) y salmuera (50 ml). La fracción acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de EtOAc (50 ml), y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexanos 1:4) y la subsiguiente cristalización en Et₂O y hexanos dio el *compuesto del título* (0,07 g, 25%) como cristales amarillo pálido. δ_{H} (CDCl₃) 7,10-7,03 (2H, m), 6,75-6,67 (2H, m), 4,24 (1H, bs), 4,13-4,05 (2H, m), 3,83-3,78 (1H, m), 3,77-3,60 (3H, m), 3,59-3,43 (3H, m), 3,21 (1H, dd, *J* 13,6 y 4,4 Hz), 3,02-2,94 (2H, m), 2,79-2,67 (2H, m), 2,42 (2H, s), 1,16 (3H, s), 1,15 (3H, s). LCMS (MS+) 398,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 31

5,5-Dimetil-2-[3-(1*H*-indol-1-ilmetil)morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4*H*)-ona

10 A una disolución del Ejemplo 30 (0,08 g, 0,2 mmoles) en DCM (10 ml) se añadió dióxido de manganeso (0,15 g, 1,7 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, y los disolventes se eliminaron a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexanos 1:19 hasta 1:4) dio el *compuesto del título* (0,04 g, 44%) como un sólido amarillo claro. δ_{H} (CDCl₃) 7,60 (1H, d, *J* 8,2 Hz), 7,53 (1H, d, *J* 7,9 Hz), 7,23-7,20 (1H, m), 7,09-7,02 (2H, m), 6,43 (1H, m), 4,54-4,47 (2H, m), 4,31-4,24 (1H, m), 15 4,06-4,01 (1H, m), 3,69-3,49 (5H, m), 2,65 (2H, d, *J* 5,3 Hz), 2,33 (2H, s), 1,08 (3H, s), 1,07 (3H, s). LCMS (MS+) 396,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 32

5,5-Dimetil-2-(*trans*-2,6-dimetilmorfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4*H*)-ona

20 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 15 (0,26 g, 1 mmol) y 2,6-dimetilmorfolina (mezcla de isómeros *cis* y *trans*, 0,17 g, 1,49 mmoles) según el Método H, y se aisló mediante cromatografía de columna (SiO₂, 15:85 EtOAc/hexanos) para dar el *producto del título* (0,04 g, 12%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 4,11-4,02 (2H, m), 3,65 (2H, dd, *J* 12,8 y 3,4 Hz), 3,20 (2H, dd, *J* 12,9 y 6,4 Hz), 2,61 (2H, s), 2,31 (2H, s), 1,19 (6H, d, *J* 6,4 Hz), 1,05 (6H, s). LCMS (MS+) 295,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 33 (MÉTODO I)

2-[3-(Anilinoetil)morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4*H*)-ona

25 A una disolución agitada del Intermedio 62 (0,10 g, 0,34 mmoles) y anilina (0,16 g, 0,15 ml, 1,7 mmoles) en MeOH (5 ml) con tamices moleculares 4Å se añadió NaBH₃CN (0,03 g, 0,40 mmoles) y una cantidad catalítica de AcOH. Tras agitar durante 16 h a r.t., la mezcla de reacción se filtró, se concentró a vacío y se repartió entre EtOAc (20 ml) y disolución sat. de NaHCO₃ (20 ml). La fracción orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexano) dio el *compuesto del título* (3 mg, 2%) como un sólido. δ_{H} (CDCl₃) 7,13-7,09 (2H, m), 6,67-6,64 (3H, m), 4,34 (1H, bs), 4,03-3,94 (2H, m), 3,63-3,44 (7H, m), 2,64 30 (2H, s), 2,33 (2H, s), 1,08 (3H, s), 1,07 (3H, s). LCMS (ES+) 372,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 34

5,5-Dimetil-2-[3-(*N*-metil-*N*-fenilamino)metil]morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4*H*)-ona

35 A una disolución agitada de Intermedio 62 (0,25 g, 0,85 mmoles) y *N*-metilanilina (0,46 g, 0,46 ml, 4,25 mmoles) en MeOH (20 ml) con tamices moleculares 4Å se añadió NaBH₃CN (0,06 g, 1,02 mmoles) y una cantidad catalítica de AcOH. La reacción se llevó a cabo entonces según el Método I para dar el *compuesto del título* (0,108 g, 32%) como un sólido. δ_{H} (CDCl₃) 7,20-7,16 (2H, m), 6,83-6,81 (2H, m), 6,66 (1H, t, *J* 7,3 Hz), 4,22 (1H, bs), 3,98 (1H, dd, *J* 11,0 y 3,4 Hz), 3,93-3,90 (1H, m), 3,77-3,62 (1H, m), 3,60-3,56 (3H, m), 3,48-3,36 (2H, m), 2,94 (3H, s), 2,62 (2H, s), 2,32 40 (2H, s), 1,07 (3H, s), 1,06 (3H, s). LCMS (ES+) 386,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 35

2-[3-(3,4-Dihidroquinolin-1(2*H*)-ilmetil)morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4*H*)-ona

45 A una disolución agitada de Intermedio 62 (0,25 g, 0,85 mmoles) y 1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,57 g, 0,53 ml, 4,25 mmoles) en MeOH (20 ml) con tamices moleculares 4Å se añadió NaBH₃CN (0,06 g, 1,02 mmoles) y una cantidad catalítica de AcOH. La reacción se llevó a cabo entonces según el Método I para dar el *compuesto del título* (0,08 g, 22%) como un sólido. δ_{H} (CDCl₃) 7,03 (1H, t, *J* 7,2 Hz), 6,94 (1H, d, *J* 8,1 Hz), 6,87 (1H, d, *J* 7,2 Hz), 6,54 (1H, t, *J* 7,2 Hz), 4,00 (1H, bs), 3,99-3,92 (2H, m), 3,69-3,57 (4H, m), 3,49-3,45 (1H, m), 3,33-3,27 (3H, m), 2,66 (2H, t, *J* 6,2 Hz), 2,61 (2H, s), 2,32 (2H, s), 1,89-1,79 (2H, m), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 412,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 36

2-[3-(3,4-Dihidroisoquinolin-2(1H)-ilmetil)morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

5 A una disolución agitada de Intermedio 62 (0,25 g, 0,85 mmoles) y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,57 g, 0,53 ml, 4,25 mmoles) en MeOH (20 ml) con tamices moleculares 4Å se añadió NaBH₃CN (0,06 g, 1,02 mmoles) y una cantidad catalítica de AcOH. La reacción se llevó a cabo entonces según el Método I para dar el *compuesto del título* (0,09 g, 25%) como un sólido. δ_{H} (CDCl₃) 7,15-7,03 (4H, m), 4,19 (1H, d, J 11,8 Hz), 4,02 (2H, m), 3,99-3,79 (3H, m), 3,69-3,60 (2H, m), 3,49-3,39 (1H, m), 3,11-3,04 (1H, m), 2,94-2,86 (4H, m), 2,68-2,62 (3H, m), 2,39 (2H, s), 1,14 (3H, s), 1,12 (3H, s). LCMS (ES+) 412,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 37Oxima de la (7E,Z)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

10 El *compuesto del título*, (mezcla de dos regioisómeros, relación 1:5,5) se preparó según el Método J mediante reacción del Ejemplo 48 (2,5 g, 9,39 mmoles), hidroxilamina (6,5 g, 93,98 mmoles) y piridina (50 ml) con rendimiento cuantitativo. δ_{H} (DMSO-d₆) 10,81 (1H, s, regioisómero principal), 10,57 (1H, s, regioisómero secundario), 3,69 (4H, t, J 4,8 Hz), 3,43 (4H, t, J 4,9 Hz), 2,54 (2H, s), 2,26 (2H, s), 0,99 (6H, s). LCMS (ES+) 282 (M+H)⁺.

EJEMPLO 38

15 Oxima de la (7Z)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

A una disolución agitada del Intermedio 63 (relación 1:15 de dos regioisómeros, 0,35 g, 1,27 mmoles) en IPA (5 ml) se añadió morfolina (0,22 g, 0,22 ml, 2,55 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,33 g, 0,44 ml, 2,55 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 días, y después se enfrió hasta r.t. Se añadió agua (10 ml). El sólido formado se filtró y se lavó con agua (3 x 10 ml), EtOAc (3 x 10 ml), MeOH (3 x 10 ml) y después Et₂O (10 ml), para dar el *compuesto del título* (0,03 g, 7,5%) (contaminado con 3% del otro regioisómero) como un sólido gris. δ_{H} (DMSO-d₆) 10,81 (1H, s), 3,69 (4H, t, J 4,8 Hz), 3,43 (4H, t, J 4,9 Hz), 2,53 (2H, s), 2,26 (2H, s), 0,99 (6H, s). LCMS (ES+) 282,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 39Oxima de la (7E,Z)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

25 El *compuesto del título* (mezcla de dos regioisómeros, relación 1:7,7) se preparó mediante el Método J mediante reacción del Ejemplo 6 (1,0 g, 4,2 mmoles), hidroxilamina (2,9 g, 42 mmoles) y piridina (20 ml). δ_{H} (DMSO-d₆) 10,80 (1H, s, regioisómero principal), 10,56 (1H, s, regioisómero secundario), 3,69 (4H, t, J 4,8 Hz), 3,43 (4H, t, J 4,9 Hz), 2,68 (2H, t, J 6,1 Hz), 2,53-2,60 (2H, m, regioisómero secundario), 2,44 (2H, t, J 6,2 Hz), 1,81-1,89 (2H, m). LCMS (ES+) 254,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 40Oxima de la (7E,Z)-5,5-dimetil-2-[(3S)-3-(1H-indol-3-ilmetil)morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

35 El *compuesto del título* (mezcla de dos regioisómeros, relación 1:5) se preparó mediante el Método J mediante reacción del Ejemplo 25 (1,0 g, 2,53 mmoles), hidroxilamina (1,8 g, 25,32 mmoles) y piridina (15 ml). δ_{H} (DMSO-d₆) 10,89 (1H, s, regioisómero principal), 10,80 (1H, s), 10,57 (1H, s, regioisómero secundario), 7,84 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,35 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,18 (1H, s), 7,09 (1H, t, J 7,1 Hz), 7,00 (1H, d, J 7,4 Hz), 4,13 (1H, d, J 9,7 Hz), 3,96 (1H, d, J 9,8 Hz), 3,71 (1H, d, J 11,5 Hz), 3,64 (1H, d, J 10,8 Hz), 3,46-3,59 (3H, m), 3,28 (1H, d, J 10,9 Hz), 2,86 (1H, dd, J 3,5 y 13,6 Hz), 2,60 (2H, s), 2,28 (2H, s), 1,01 (6H, s). LCMS (ES+) 411,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 41Oxima de la (7E,Z)-6-metil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

40 El *compuesto del título* (mezcla de dos regioisómeros, relación 1:11) se preparó mediante el Método J mediante reacción del Ejemplo 13 (0,19 g, 0,74 mmoles), hidroxilamina (0,51 g, 7,38 mmoles) y piridina (5 ml). La reacción se completó después de 4 días. δ_{H} (DMSO-d₆) 10,92 (1H, s, regioisómero principal), 10,54 (1H, s, regioisómero secundario), 3,69 (4H, t, J 4,8 Hz), 3,42 (4H, t, J 4,8 Hz), 2,60-2,76 (3H, m), 1,89-1,97 (1H, m), 1,64-1,72 (1H, m), 1,15 (6H, d, J 6,8 Hz, regioisómero principal), 1,15 (6H, d, J 7,1 Hz, regioisómero secundario). LCMS (ES+) 268,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 42Oxima de la (7E,Z)-6,6-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* (mezcla de dos regioisómeros) se preparó mediante el Método J mediante reacción del

Ejemplo 10 (0,36 g, 1,36 mmoles), hidroxilamina (0,95 g, 13,65 mmoles) y piridina (5 ml). La reacción se completó después de 4 días. δ_{H} (DMSO- d_6) 11,00 (1H, s), 3,69 (4H, t, J 4,8 Hz), 3,42 (4H, t, J 4,9 Hz), 2,68 (2H, t, J 6,2 Hz), 1,72 (2H, t, J 6,2 Hz), 1,16 (6H, s). LCMS (ES+) 282,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO PREPARATIVO 43 (MÉTODO K)

5 7,7-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazol[5,4-c]azepin-4-ona

A una disolución agitada del Ejemplo 37 (4,10 g, 14,59 mmoles) en piridina (70 ml) se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (3,10 g, 16,05 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 16 h. El disolvente se evaporó a vacío, y se añadieron DCM (30 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 30 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron, y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo oleoso se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cargando con CH₂Cl₂ y eluyendo con EtOAc/hexano 1:1, y después EtOAc) para dar el *compuesto del título* (0,78 g, 19%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 7,69-7,71 (1H, t, J 4,7 Hz), 3,68 (4H, t, J 4,9 Hz), 3,40 (4H, t, J 4,9 Hz), 2,94 (2H, d, J 5,0 Hz), 2,67 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 282,0 (M+H)⁺. Análisis CHN: Encontrado (%C 55,19, %H 6,77, %N 14,79), Calculado para C₁₃H₁₉N₃SO₂ (%C 55,49, %H 6,81, %N 14,93).

15 EJEMPLO PREPARATIVO 44

2-(Morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona

El *compuesto del título* se preparó mediante el Método K mediante reacción del Ejemplo 39 (1,4 g, 5,53 mmoles), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1,2 g, 6,09 mmoles) y piridina (30 ml). δ_{H} (DMSO- d_6) 7,77 (1H, s), 3,68 (4H, t, J 4,9 Hz), 3,40 (4H, t, J 4,9 Hz), 3,18-3,21 (2H, m), 2,84 (2H, t, J 6,4 Hz), 1,87-1,92 (2H, m). LCMS (ES+) 254,0 (M+H)⁺.

20 EJEMPLO 45

7,7-Dimetil-2-[(3S)-3-(1H-indol-3-ilmetil)morfolin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona

El *compuesto del título* se preparó mediante el Método K mediante reacción del Ejemplo 40 (1,0 g, 2,53 mmoles), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,53 g, 2,78 mmoles) y piridina (20 ml). δ_{H} (DMSO- d_6) 10,89 (1H, s), 7,80 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,70 (1H, d, J 4,7 Hz), 7,34 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,19 (1H, s), 7,08 (1H, t, J 7,4 Hz), 7,01 (1H, d, J 7,2 Hz), 4,07 (1H, s), 3,96 (1H, d, J 7,5 Hz), 3,70 (1H, d, J 11,5 Hz), 3,60 (1H, d, J 8,9 Hz), 3,38-3,56 (3H, m), 3,25-3,31 (1H, m), 2,95 (2H, d, J 4,4 Hz), 2,88 (1H, dd, J 3,7 y 13,7 Hz), 2,73 (2H, s), 0,99 (6H, s). LCMS (ES+) 411,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 46

6-Metil-2-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona

El *compuesto del título* se preparó mediante el Método K mediante reacción del Ejemplo 41 (0,16 g, 0,61 mmoles), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,14 g, 0,73 mmoles) y piridina (5 ml). δ_{H} (DMSO- d_6) 7,61 (1H, d, J 2,5 Hz), 3,69 (4H, t, J 4,9 Hz), 3,46-3,50 (1H, m), 3,40 (4H, t, J 4,9 Hz), 2,84 (2H, t, J 6,6 Hz), 1,80-1,94 (1H, m), 1,73-1,79 (1H, m), 1,16 (3H, d, J 6,7 Hz). LCMS (ES+) 268,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 47

6,6-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona

El *compuesto del título* se preparó mediante el Método K mediante reacción del Ejemplo 42 (0,36 g, 1,28 mmoles), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,29 g, 1,54 mmoles) y piridina (8 ml). δ_{H} (DMSO- d_6) 7,51 (1H, s), 3,68 (4H, t, J 4,9 Hz), 3,40 (4H, t, J 4,9 Hz), 2,83 (2H, t, J 6,3 Hz), 1,84 (2H, t, J 6,3 Hz), 1,20 (6H, s). LCMS (ES+) 282,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO PREPARATIVO 48

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir de morfolina y del Intermedio 15 según el Método H, y se aisló como cristales blancos con 60% de rendimiento después de la purificación mediante recristalización en EtOAc. δ_{H} (DMSO- d_6) 3,77-3,60 (4H, m), 3,59-3,50 (4H, m), 2,65 (2H, s), 2,31 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 267,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 49

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-7-ol

A una disolución agitada del Ejemplo 48 (0,13 g, 0,5 mmoles) en THF (10 ml) a r.t. se añadió gota a gota LiAlH₄ (0,5 ml, disolución 1M en THF, 0,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 2 h, y después se vertió en una

disolución al 10% de NaOH (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el disolvente se eliminó mediante evaporación a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna dio el *compuesto del título* (0,07 g, 52%) como un sólido. δ_{H} (DMSO-d₆) 5,23 (1H, d, J 6,5 Hz), 4,65 (1H, dt, J 8,1 y 6,7 Hz), 3,77-3,70 (4H, m), 3,39 (4H, m), 2,40-2,24 (2H, m), 1,84 (1H, dd, J 5,9 y 11,3 Hz), 1,48 (1H, dd, J 8,8 y 12,6 Hz), 1,09 (3H, s), 0,94 (3H, s). LCMS (ES+) 269,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 50

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-iona

A una disolución agitada del Ejemplo 48 (0,266 g, 1 mmol) en THF (10 ml) a r.t. se añadió 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditio-2,4-difosfetano (0,808 g, 2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se vertió en disolución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el disolvente se eliminó mediante evaporación a vacío para dar el *compuesto del título* (0,14 g, 50%) como un sólido. δ_{H} (DMSO-d₆) 3,72-3,60 (8H, m), 2,74 (2H, s), 2,61 (2H, s), 1,02 (6H, s). LCMS (ES+) 283,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 51

2-[(3S)-3-(3-Bromobencil)morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 69 y del Intermedio 15 según el Método H, y se aisló como un sólido amarillo claro (22%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 1:1 hexanos/EtOAc). δ_{H} (DMSO-d₆) 7,46 (1H, s), 7,39-7,36 (1H, m), 7,26-7,16 (2H, m), 4,15-4,04 (2H, m), 3,81-3,77 (2H, m), 3,71-3,53 (2H, m), 3,16 (1H, dd, J 13,0 y 10,0 Hz), 2,97 (1H, dd, J 13,0 y 4,9 Hz), 2,72 (2H, s), 2,41 (2H, s), 1,15 (6H, s). LCMS (ES+) 437,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 52 (MÉTODO L)

2-[(3S)-3-(Bifenil-3-ilmetil)morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,03 g, 0,02 mmoles) a una mezcla de Ejemplo 51 (0,10 g, 0,22 mmoles), ácido fenilborónico (0,40 g, 0,34 mmoles) y disolución 2M de Na₂CO₃ (0,22 ml, 0,45 mmoles) en DME (5 ml), y la mezcla se calentó a 80°C durante 16 h. Al terminar, la mezcla de reacción se concentró a vacío y se repartió entre EtOAc (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 1:1 hexanos/EtOAc) dio el *compuesto del título* como un sólido blanco (0,07 g, 68%). δ_{H} (DMSO-d₆) 7,52-7,49 (2H, m), 7,48-7,22 (7H, m), 4,06-4,00 (2H, m), 3,98 (2H, d, J 7,8 Hz), 3,59-3,47 (4H, m), 3,19 (1H, dd, J 13,1 y 10,2 Hz), 2,60 (2H, br. s), 2,31 (2H, br. s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 432,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 53

5,5-Dimetil-2-[(3S)-3-(3-(piridin-3-il)bencil)morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido 3-piridinborónico según el Método L, y se aisló como un sólido blanco (55%). δ_{H} (DMSO-d₆) 8,83-8,82 (1H, m), 8,56 (1H, dd, J 4,7 y 1,5 Hz), 7,99 (1H, dd, J 6,1 y 2,2 Hz), 7,65-7,31 (5H, m), 4,26 (1H, br. s), 3,99-3,96 (1H, m), 3,80-3,51 (5H, m), 3,15 (2H, t, J 6,8 Hz), 2,50 (2H, s), 2,22 (2H, s), 0,95 (3H, s), 0,93 (3H, s). LCMS (ES+) 434,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 54 (MÉTODO M)

5,5-Dimetil-2-[(3S)-3-[3-(3-tienil)bencil]morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

Se añadieron Pd(OAc)₂ (0,002 g, 0,006 mmoles) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,006 g, 0,010 mmoles) al Ejemplo 51 (0,150 g, 0,330 mmoles), ácido 3-tiofenborónico (0,065 g, 0,510 mmoles) y K₃PO₄ (0,140 g, 0,660 mmoles) en BuOH/agua (2,5 ml/1,0 ml), y la mezcla se calentó a 80°C durante 16 h. Al terminar, la mezcla de reacción se concentró a vacío y se repartió entre EtOAc (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos/EtOAc 1:1) dio el *compuesto del título* como un sólido blanco (0,047 g, 31%). δ_{H} (DMSO-d₆) 7,79-7,77 (1H, m), 7,64-7,61 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,51-7,48 (2H, m), 7,30 (1H, t, J 7,6 Hz), 7,20-7,18 (1H, m), 4,23 (1H, br. s), 3,99-3,96 (1H, m), 3,77-3,51 (5H, m), 3,11-3,09 (2H, m), 2,54-2,50 (2H, m), 2,24 (2H, s), 0,96 (6H, s). LCMS (ES+) 439,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 55

5,5-Dimetil-2-[(3S)-3-(3-(piridin-4-il)bencil)morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido 4-piridinborónico según el Método M, y se aisló

como un sólido blanco (22%). δ_{H} (DMSO- d_6) 8,62 (2H, dd, J 4,5 y 1,6 Hz), 7,82-7,57 (4H, m), 7,44-7,36 (2H, m), 4,27 (1H, br. s), 3,99-3,96 (1H, m), 3,80-3,51 (5H, m), 3,27-3,09 (2H, m), 2,51-2,49 (2H, m), 2,22 (2H, s), 0,94 (3H, s), 0,93 (3H, s). LCMS (ES+) 434,5 (M+H)⁺.

EJEMPLO 56

5 5,5-Dimetil-2-[(3S)-3-(3-(pirimidin-5-il)bencil)morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido 3,5-pirimidinborónico según el Método M, y se aisló como un sólido amarillo (27%). δ_{H} (DMSO- d_6) 9,18 (1H, s), 9,06 (2H, s), 7,65-7,61 (2H, m), 7,46-7,40 (2H, m), 4,28 (1H, br. s), 3,99-3,96 (1H, m), 3,81-3,55 (6H, m), 3,27-3,13 (3H, m), 2,22 (2H, s), 0,95 (3H, s), 0,92 (3H, s). LCMS (ES+) 435,3 (M+H)⁺.

10 EJEMPLO 57 (MÉTODO U)

2-[(3S)-3-(3-Bromobencil)morfolin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona

A una disolución agitada del Intermedio 69 (0,70 g, 2,75 mmoles) y del Intermedio 71 (0,65 g, 2,50 mmoles) en THF (3 ml) se añadió DIPEA (0,90 ml, 5,20 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 180°C bajo irradiación de microondas en un tubo cerrado herméticamente, durante 3 h. Al terminar, la mezcla de reacción se concentró a vacío y se repartió entre EtOAc (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos/EtOAc 1:1) dio el *compuesto del título* como un sólido blanco (0,35 g, 33%). δ_{H} (DMSO- d_6) 7,64 (1H, t, J 4,8 Hz), 7,45 (1H, s), 7,39-7,35 (1H, m), 7,25-7,21 (2H, m), 4,08 (1H, br. s), 3,94-3,88 (1H, m), 3,66-3,44 (5H, m), 3,07-3,00 (2H, m), 2,98-2,90 (2H, m), 2,63 (2H, s), 0,96 (6H, s). LCMS (ES+) 452,2 (M+H)⁺.

20 EJEMPLO 58

2-[(3S)-3-(Bifenil-3-ilmetil)morfolin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 57 y ácido fenilborónico según el Método M, y se aisló como un sólido amarillo (15%). δ_{H} (DMSO- d_6) 7,64-7,63 (3H, m), 7,61-7,39 (6H, m), 7,26-7,24 (1H, m), 4,09 (1H, br. s), 3,96-3,90 (1H, m), 3,72-3,62 (2H, m), 3,56-3,51 (2H, m), 3,16-2,98 (3H, m), 2,90-2,88 (2H, m), 2,62 (2H, s), 0,93 (6H, s). LCMS (ES+) 448,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 59

7,7-Dimetil-2-[(3S)-3-(3-(piridin-3-il)bencil)morfolin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 57 y ácido 3-piridinborónico según el Método M, y se aisló como un sólido amarillo (14%). δ_{H} (DMSO- d_6) 8,84 (1H, d, J 2,3 Hz), 8,56 (1H, dd, J 4,7 y 1,6 Hz), 8,04-8,01 (1H, m), 7,63-7,40 (5H, m), 7,33-7,30 (1H, m), 4,12 (1H, t, J 6,8 Hz), 3,96-3,90 (1H, m), 3,74-3,51 (5H, m), 3,12-3,09 (2H, m), 2,88-2,87 (2H, m), 2,60-2,59 (2H, m), 0,92 (6H, s). LCMS (ES+) 449,5 (M+H)⁺.

EJEMPLO 60

5,5-Dimetil-2-[3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-ilmetil]morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 15 y del Intermedio 79 según el Método H, y se aisló como un sólido blanco (71%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 7:3 hexanos/EtOAc). δ_{H} (CDCl₃) 9,88 (1H, br. s), 8,39 (1H, d, J 5,8 Hz), 8,33 (1H, d, J 3,4 Hz), 7,32 (1H, s), 7,24 (1H, dd, J 5,8 y 3,8 Hz), 4,25 (1H, br. s), 4,09 (1H, d, J 6,7 Hz), 3,85 (1H, d, J 8,9 Hz), 3,71 (2H, m), 3,56 (1H, d, J 7,8 Hz), 3,44 (1H, dd, J 10,1 y 8,5 Hz), 3,07 (1H, br. dd, J 10,3 y 2,5 Hz), 2,75 (2H, d, J 2,0 Hz), 2,44 (2H, s), 1,17 (6H, s). No se observó protón intercambiable. LCMS (ES+) 397,3 (M+H)⁺.

40 EJEMPLO 61

7,7-Dimetil-2-[(3R)-3-(1H-indol-3-ilmetil)morfolin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 71 y del Intermedio 19 según el Método U, y se aisló como un sólido blanco (37%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 1:1 hexanos/EtOAc). δ_{H} (DMSO- d_6) 10,89 (1H, s), 7,80 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,70 (1H, d, J 4,7 Hz), 7,34 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,19 (1H, s), 7,08 (1H, t, J 7,4 Hz), 7,01 (1H, d, J 7,2 Hz), 4,07 (1H, s), 3,96 (1H, d, J 7,5 Hz), 3,70 (1H, d, J 11,5 Hz), 3,60 (1H, d, J 8,9 Hz), 3,58-3,36 (3H, m), 3,35-3,21 (1H, m), 2,95 (2H, d, J 4,4 Hz), 2,88 (1H, dd, J 13,7 y 3,7 Hz), 2,73 (2H, s), 0,99 (6H, s). LCMS (ES+) 411,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 627,7-Dimetil-2-[3-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)morfolin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona

- El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 71 y del Intermedio 79 según el Método U, y se aisló como un sólido blanco (51%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 4:6 hexanos/EtOAc).
 5 δ_{H} (CDCl₃) 11,39 (1H, br. s), 8,18 (2H, m), 7,68 (1H, br. t, J 4,9 Hz), 7,30 (1H, d, J 2,3 Hz), 7,06 (1H, dd, J 7,8 y 4,7 Hz), 4,13 (1H, m), 3,97 (1H, m), 3,70 (1H, d, J 11,6 Hz), 3,53 (3H, m), 3,22 (2H, m), 2,97 (1H, m), 2,93 (2H, d, J 5,1 Hz), 2,66 (2H, d, J 5,5 Hz), 0,98 (6H, s). LCMS (ES+) 412,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 635,5-Dimetil-2-[(3R)-3-[(feniltio)metil]morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

- El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 15 y del Intermedio 82 según el Método H, y se aisló después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 1:1 hexanos/EtOAc) como un sólido amarillo (34%). δ_{H} (CDCl₃) 7,40 (2H, d, J 1,5 Hz), 7,24 (3H, m), 4,23 (1H, d, J 11,9 Hz), 4,04 (1H, m), 3,91 (1H, m), 3,54 (3H, m), 3,40 (1H, m), 3,29 (1H, dd, J 13,6 y 10,3 Hz), 3,14 (1H, dd, J 13,6 y 4,6 Hz), 2,59 (2H, s), 2,31 (2H, s), 1,35 (3H, s), 1,05 (3H, s). LCMS (ES+) 389,5 (M+H)⁺.

EJEMPLO 645,5-Dimetil-2-[3-(fenoximetil)morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

- Una mezcla de Intermedio 83 (0,47 g, 1,66 mmoles) y HCOONH₄ (1,00 g, 16,60 mmoles) se agitó en EtOH (30 ml). Se añadió cuidadosamente paladio sobre carbón (10% en peso) (0,06 g), y la mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se filtró entonces a través de Celite® y se concentró a vacío. El *compuesto del título* se preparó a partir del producto de la reacción y del Intermedio 15 según el Método H, y se aisló mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexanos 1:1) como un sólido blanco (0,03 g, 5 %). δ_{H} (DMSO-d₆ @ 80°C) 7,37-7,25 (2H, m), 6,97-6,92 (3H, m), 4,36-4,32 (2H, m), 4,26-4,18 (1H, m), 4,03-4,01 (1H, m), 3,94-3,92 (1H, m), 3,88-3,58 (2H, m), 3,57-3,48 (2H, m), 2,64 (2H, br. s), 2,32 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 373,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 65 (MÉTODO N)7,7-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepina-4-tiona

- A una disolución agitada del Ejemplo 43 (0,10 g, 0,36 mmoles) en THF (10 ml) se añadió 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (1,40 g, 0,36 mmoles). La suspensión se agitó durante 7 días, y después se añadieron DCM (10 ml) y agua (10 ml), y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron, y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo oleoso se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexanos 1:1), y el sólido resultante se lavó con Et₂O para dar el *compuesto del título* como un sólido amarillo (0,03 g, 31%). δ_{H} (DMSO-d₆) 9,38 (1H, br. s), 3,69 (4H, t, J 4,8 Hz), 3,51 (4H, t, J 4,8 Hz), 3,07 (2H, d, J 5,3 Hz), 2,67 (2H, s), 0,96 (6H, s). LCMS (ES+) 256,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 667,7-Dimetil-2-[(3S)-3-(1H-indol-3-ilmetil)morfolin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-tiona

- El *compuesto del título* se preparó como un sólido amarillo (17%) a partir del Ejemplo 45 según el Método N. δ_{H} (DMSO-d₆) 10,88 (1H, s), 9,71 (1H, br. s), 7,81 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,34 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,18 (1H, d, J 2,0 Hz), 7,10-7,06 (1H, m), 7,02-6,97 (1H, m), 4,17 (1H, br. s), 3,96 (1H, d, J 7,0 Hz), 3,71 (1H, d, J 11,6 Hz), 3,68-3,40 (4H, m), 3,30-3,25 (1H, m), 3,08 (2H, d, J 5,0 Hz), 2,91 (1H, dd, J 10,1 y 3,9 Hz), 2,70 (2H, d, J 2,7 Hz), 0,98 (6H, s). LCMS (ES+) 427,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 675,5-Dimetil-2-[3-[(piridin-3-ilamino)metil]morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

- A una disolución agitada de Intermedio 62 (0,50 g, 1,60 mmoles) y 3-aminopiridina (0,80 g, 8,50 mmoles) en MeOH (30 ml) con tamices moleculares 4Å se añadió NaBH₃CN (0,13 g, 2,04 mmoles) y una cantidad catalítica de AcOH. La reacción se llevó a cabo entonces según el Método I para dar el *compuesto del título* (0,05 g, 8%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,04 (1H, t, J 1,5 Hz), 7,77 (1H, t, J 2,9 Hz), 7,08 (2H, m), 6,16 (1H, t, J 6,3 Hz), 4,18 (1H, br. s), 3,89 (2H, m), 3,53 (5H, m), 3,29 (1H, m), 2,61 (2H, d, J 2,9 Hz), 2,30 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 373,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 68 (MÉTODO O)5,5-Dimetil-2-[3-(piperidin-1-ilcarbonil)morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

A una disolución agitada del Intermedio 64 (0,10 g, 0,32 mmoles) en DCM (5 ml) se añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,07 g, 0,38 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 15 minutos. A esto se añadió piperidina (0,03 g, 0,38 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 72 h a r.t.. La disolución se concentró entonces a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexanos 1:1) para dar el *compuesto del título* (0,04 g, 24%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO-d₆) 5,08 (1H, br. s), 4,00 (1H, d, J 11,3 Hz), 3,95 (1H, dd, J 11,3 y 4,2 Hz), 3,82 (2H, m), 3,73-3,52 (4H, m), 3,39 (1H, br. m), 3,13 (1H, br. m), 2,69 (2H, s), 2,34 (2H, d, J 8,4 Hz), 1,75-1,32 (6H, br. m), 1,05 (3H, s), 1,03 (3H, s). LCMS (ES+) 378,1 (M+H)⁺.

10 EJEMPLO 692-[3-(3,4-Dihidroquinolin-1(2H)-ilcarbonil)morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 64 y 3,4-dihidroquinolina según el Método O, y se aisló como un sólido blanco (50%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 2:3 EtOAc/hexanos). δ_{H} (CDCl₃) 7,58 (1H, d, J 7,7 Hz), 7,15 (3H, m), 5,57 (1H, br. s), 4,26 (1H, m), 4,11-3,96 (2H, m), 3,69 (1H, br. m), 3,61-3,45 (2H, m), 3,39-3,18 (2H, m), 2,83 (1H, m), 2,68 (3H, m), 2,32 (2H, q, J 16,0 Hz), 2,13 (1H, m), 1,75 (1H, m), 1,09 (3H, s), 1,06 (3H, s). LCMS (ES+) 426,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 702-[3-(1-Benzotien-3-ilmetil)morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 87 y del Intermedio 15 según el Método H, y se aisló como un sólido blanco (81%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 2:3 EtOAc/hexanos). δ_{H} (CDCl₃) 8,18 (1H, d, J 7,9 Hz), 7,87 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,47 (2H, m), 7,29 (1H, s), 4,42 (2H, br. m), 4,09 (1H, br. d, J 5,5 Hz), 3,84 (1H, d, J 11,9 Hz), 3,69 (2H, m), 3,55 (2H, m), 3,18 (1H, dd, J 13,6 y 4,5 Hz), 2,72 (2H, d, J 4,1 Hz), 2,42 (2H, s), 1,16 (6H, s). LCMS (ES+) 412,8 (M+H)⁺.

EJEMPLO 7125 2-[3-(Bifenil-4-ilmetil)morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 29 y ácido bencenoborónico según el Método L, y se aisló como un sólido blanco (68%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 4:1 EtOAc/hexanos). δ_{H} (CDCl₃) 7,51 (3H, m), 7,38-7,21 (6H, m), 4,00-3,71 (4H, m), 3,64-3,51 (3H, m), 3,19 (1H, dd, J 12,6 y 10,5 Hz), 2,90 (1H, dd, J 12,6 y 4,5 Hz), 2,63 (2H, s), 2,32 (2H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 433,0 (M+H)⁺.

30 EJEMPLO 725,5-Dimetil-2-[3-(4-(piridin-3-il)bencil)morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 29 y ácido 3-piridinborónico según el Método L, y se aisló como un sólido blanco (75%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 3:1 EtOAc/hexanos). δ_{H} (CDCl₃) 8,79 (1H, br. s), 8,55 (1H, br. s), 7,87 (1H, d, J 7,9 Hz), 7,48 (2H, d, J 8,2 Hz), 7,36 (3H, d, J 8,1 Hz), 4,09-3,97 (2H, m), 3,84-3,74 (2H, m), 3,64-3,48 (3H, m), 3,20 (1H, dd, J 13,0 y 10,4 Hz), 2,93 (1H, dd, J 13,0 y 4,5 Hz), 2,63 (2H, s), 2,32 (2H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 434,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 73 (MÉTODO P)5,5-Dimetil-2-[3-[(5-metil-1H-indol-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-tiona

A una disolución agitada del Ejemplo 21 (0,06 g, 0,15 mmoles) en THF (10 ml) a r.t. se añadió 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditiazol-2,4-difosfetano (0,06 g, 0,15 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, y después se vertió en disolución acuosa sat. de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el disolvente se eliminó a vacío para dar el *compuesto del título* (0,02 g, 35%) como un sólido naranja. δ_{H} (DMSO-d₆) 10,33 (1H, br. s), 7,63 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,10 (2H, m), 6,86 (1H, d, J 8,0 Hz), 4,16 (1H, br. s), 3,98 (1H, d, J 8,0 Hz), 3,73 (2H, m), 3,57 (3H, m), 3,31 (1H, m), 3,01 (1H, m), 2,74 (2H, s), 2,57 (2H, d, J 5,6 Hz), 2,40 (3H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 426,9 (M+H)⁺.

EJEMPLO 745,5-Dimetil-2-[3-(1-naftilmetil)morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-tiona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 16 según el Método P, y se aisló como un sólido naranja (77%) que no requirió purificación adicional. δ_{H} (CDCl₃) 8,41 (1H, d, *J* 8,3 Hz), 7,78 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,70 (1H, dd, *J* 7,0 y 2,3 Hz), 7,57-7,42 (2H, m), 7,36 (2H, m), 4,46 (1H, br. m), 4,05 (1H, d, *J* 10,8 Hz), 3,73-3,55 (5H, m), 3,42-3,31 (2H, m), 2,77 (2H, s), 2,55 (2H, d, *J* 5,4 Hz), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 423,8 (M+H)⁺.

5 EJEMPLO 75

2-[3-(1-Benzotien-3-ilmetil)morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-iona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 70 según el Método P, y se aisló como un sólido naranja (72%) que no requirió purificación adicional. δ_{H} (CDCl₃) 8,11 (1H, br. d, *J* 7,6 Hz), 7,93 (1H, d, *J* 7,6 Hz), 7,51-7,32 (3H, m), 4,07 (1H, m), 3,81 (2H, m), 3,64 (2H, m), 3,47-3,25 (4H, m), 2,66 (2H, s), 2,51 (2H, m), 0,96 (3H, s), 0,94 (3H, s). LCMS (ES+) 428,8 (M+H)⁺.

EJEMPLO 76

N-[[4-(5,5-Dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)morfolin-3-il]metil]bencenosulfonamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 89 y del Intermedio 15 según el Método H, y se aisló como un sólido blanco (52%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 2:3 EtOAc/hexanos). δ_{H} (CDCl₃) 7,83 (2H, m), 7,74-7,48 (3H, m), 5,41 (1H, br. s), 4,39 (1H, br. m), 3,95 (2H, d, *J* 12,1 Hz), 3,70-3,31 (6H, m), 2,71 (2H, d, *J* 4,9 Hz), 2,43 (2H, s), 1,19 (3H, s), 1,11 (3H, s). LCMS (ES+) 435,8 (M+H)⁺.

EJEMPLO 77

2-[3-(1-Benzotien-2-ilmetil)morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 95 y del Intermedio 15 según el Método H, y se aisló como un sólido blanco (71%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 2:3 EtOAc/hexanos). δ_{H} (CDCl₃) 7,69 (1H, d, *J* 7,1 Hz), 7,61 (1H, dd, *J* 7,1 y 1,9 Hz), 7,25 (2H, m), 7,07 (1H, s), 4,14 (1H, br. m), 3,96 (1H, m), 3,87 (1H, d, *J* 11,9 Hz), 3,76 (1H, d, *J* 11,4 Hz), 3,65-3,42 (4H, m), 3,13 (1H, dd, *J* 14,1 y 4,7 Hz), 2,59 (2H, d, *J* 3,3 Hz), 2,30 (2H, s), 1,04 (3H, s), 1,01 (3H, s). LCMS (ES+) 413,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 78

7,7-Dimetil-2-[3-(isoquinolin-4-ilmetil)morfolin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 99 y del Intermedio 71 según el Método U, y se aisló como un sólido blanco (23%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 1:4 hexanos/EtOAc). δ_{H} (CDCl₃) 9,16 (1H, s), 8,64 (1H, d, *J* 8,6 Hz), 8,50 (1H, s), 8,00 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 7,78 (1H, dt, *J* 6,9 y 1,3 Hz), 7,63 (1H, dt, *J* 8,0 y 0,9 Hz), 5,79 (1H, br. s), 4,44 (1H, br. d, *J* 11,0 Hz), 4,10 (1H, m), 3,75-3,43 (6H, m), 3,35 (1H, dd, *J* 13,1 y 3,9 Hz), 3,12 (2H, d, *J* 5,2 Hz), 2,88 (2H, d, *J* 2,0 Hz), 1,14 (6H, s). LCMS (ES+) 423,3 (M+H)⁺.

EJEMPLO 79

7,7-Dimetil-2-[3-(quinolin-5-ilmetil)morfolin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 103 y del Intermedio 71 según el Método U, y se aisló como un sólido blanco (42%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc). δ_{H} (CDCl₃) 8,96 (1H, d, *J* 8,4 Hz), 8,86 (1H, dd, *J* 4,1 y 1,5 Hz), 7,95 (1H, d, *J* 8,4 Hz), 7,59 (1H, t, *J* 8,4 Hz), 7,45-7,35 (2H, m), 5,91 (1H, br. t, *J* 4,9 Hz), 4,26 (1H, br. d, *J* 10,9 Hz), 4,06 (1H, m), 3,65-3,30 (7H, m), 3,06 (2H, d, *J* 5,0 Hz), 2,78 (2H, d, *J* 5,4 Hz), 1,07 (3H, s), 1,06 (3H, s). LCMS (ES+) 423,3 (M+H)⁺.

EJEMPLO 80

7,7-Dimetil-2-[3-(quinolin-8-ilmetil)morfolin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 107 y del Intermedio 71 según el Método U, y se aisló como un sólido blanco (39%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 4:1 EtOAc/DCM). δ_{H} (CDCl₃) 9,01 (1H, dd, *J* 4,1 y 1,8 Hz), 8,12 (1H, dd, *J* 8,2 y 1,8 Hz), 7,65 (2H, m), 7,41 (2H, m), 5,83 (1H, br. m), 4,44 (1H, br. m), 4,08 (1H, m), 3,95-3,54 (7H, m), 3,03 (2H, m), 2,60 (2H, ABq, *J* 17,7 Hz), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 423,3 (M+H)⁺.

45 EJEMPLO 81

5,5-Dimetil-2-[3-(quinolin-8-ilmetil)morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 107 y del Intermedio 15 según el Método H, y se aisló como un sólido blanco (71%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 1:1 EtOAc/DCM). δ_{H} (CDCl₃) 9,00 (1H, dd, *J* 4,2 y 1,8 Hz), 8,09 (1H, dd, *J* 8,3 y 1,7 Hz), 7,64 (2H, m), 7,42 (2H, m), 4,49 (1H, br. m), 4,05 (2H, m), 3,94-3,79 (4H, m), 3,64 (2H, dt, *J* 11,5 y 3,3 Hz), 2,43 (2H, ABq, *J* 16,9 Hz), 2,29 (2H, s), 1,06 (3H, s), 1,04 (3H, s). LCMS (ES+) 408,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 82

5,5-Dimetil-2-[(3S)-3-(3-(pirrolidin-1-il)bencil)morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

A un tubo de schlenk se añadió Ejemplo 51 (0,08 g, 0,18 mmoles), K₂CO₃ (0,06 g, 0,45 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,01 g, 0,01 mmoles) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (0,02 g, 0,05 mmoles). A esto se añadió ^tBuOH (1,5 ml) y pirrolidina (0,02 g, 0,02 ml, 0,27 mmoles). El tubo de schlenk se cerró herméticamente, y la mezcla de reacción se calentó hasta 110°C durante 16 h. Después, la disolución oscura se disolvió en EtOAc (15 ml) y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío en un aceite oscuro. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos/EtOAc 1:1) para dar el *compuesto del título* como un sólido blanco (0,07 g, 92%). δ_{H} (CDCl₃) 7,18 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 6,62 (1H, d, *J* 7,4 Hz), 6,49 (2H, br. m), 4,04 (1H, m), 3,95 (2H, br. m), 3,89 (1H, d, *J* 11,9 Hz), 3,71-3,52 (3H, m), 3,31 (3H, m), 3,18 (1H, m), 2,88 (1H, dd, *J* 12,8 y 3,8 Hz), 2,72 (2H, s), 2,42 (2H, s), 2,02 (3H, br. m), 1,68 (2H, br. s), 1,16 (6H, s). LCMS (ES+) 426,3 (M+H)⁺.

EJEMPLO 83

2-[3-[(6-Bromopiridin-2-il)metil]morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 109 y del Intermedio 15 según el Método H, y se aisló como un sólido blanco (85%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 1:1 EtOAc/DCM). δ_{H} (CDCl₃) 7,34 (1H, t, *J* 7,5 Hz), 7,22 (1H, d, *J* 7,5 Hz), 7,07 (1H, d, *J* 7,4 Hz), 4,40 (1H, br. m), 3,97 (1H, d, *J* 7,1 Hz), 3,82 (1H, d, *J* 11,8 Hz), 3,61 (4H, m), 3,20 (2H, d, *J* 7,4 Hz), 2,54 (2H, d, *J* 3,2 Hz), 2,28 (2H, s), 1,03 (3H, s), 1,02 (3H, s). LCMS (ES+) 436,2 y 438,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 84

5,5-Dimetil-2-[3-[(6-fenilpiridin-2-il)metil]morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

Se añadieron Pd(OAc)₂ (0,002 g, 0,006 mmoles) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,007 g, 0,016 mmoles) a una disolución agitada del Ejemplo 83 (0,140 g, 0,320 mmoles), ácido fenilborónico (0,059 g, 0,480 mmoles) y K₃PO₄ (0,136 g, 0,640 mmoles) en tolueno (1,5 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. Al terminar, la mezcla de reacción se concentró a vacío y se repartió entre EtOAc (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, DCM/EtOAc 1:1) dio el *compuesto del título* como un sólido blanco (0,058 g, 42%). δ_{H} (CDCl₃) 8,03 (2H, m), 7,66 (1H, t, *J* 7,4 Hz), 7,57 (1H, m), 7,44 (3H, m), 7,18 (1H, d, *J* 7,4 Hz), 4,47 (1H, br. m), 4,10-3,99 (3H, m), 3,78-3,65 (3H, m), 3,45 (1H, dd, *J* 13,5 y 8,9 Hz), 3,29 (1H, dd, *J* 13,5 y 5,9 Hz), 2,62 (2H, s), 2,35 (2H, s), 1,09 (3H, s), 1,08 (3H, s). LCMS (ES+) 434,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 85 (MÉTODO V)

5,5-Dimetil-2-[(3S)-3-[(2'-metilbifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

A una mezcla de poliestireno Pd(PPh₃)₄ (0,008 g, 0,001 mmoles) y ácido (2-metilfenil)borónico (0,003 g, 0,023 mmoles) se añadió una disolución del Ejemplo 51 (0,007 g, 0,015 mmoles) en 1,4-dioxano (0,400 ml) y K₂CO₃ acuoso (2M, 0,100 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 125°C bajo irradiación de microondas en un tubo cerrado herméticamente durante 10 minutos, y después se filtró y se lavó con 1,4-dioxano. El filtrado se concentró a vacío, y el *compuesto del título* se obtuvo con una pureza de 95% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 447,0 (M+H)⁺, RT 4,60 minutos.

EJEMPLO 86

5,5-Dimetil-2-[(3S)-3-[(3'-metoxibifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (3-metoxifenil)-borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 98% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 463,0 (M+H)⁺, RT 4,34 minutos.

EJEMPLO 87

5,5-Dimetil-2-[(3S)-3-[(2'-(trifluorometil)bifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (2-trifluorometil-fenil)borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 98% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 501,0 (M+H)⁺, RT 4,59 minutos.

EJEMPLO 88

5 2-((3S)-3-[(2'-Clorobifenil-3-il)metil]morfolin-4-il)-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (2-clorofenil)borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 96% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 467,0 (M+H)⁺, RT 4,54 minutos.

EJEMPLO 89

10 5,5-Dimetil-2-((3S)-3-[3-(1-naftil)bencil]morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido 1-naftilborónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 98% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 483,0 (M+H)⁺, RT 4,77 minutos.

EJEMPLO 90

15 5,5-Dimetil-2-((3S)-3-[3-(2-naftil)bencil]morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido 2-naftilborónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 96% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 483,0 (M+H)⁺, RT 4,78 minutos.

EJEMPLO 91

20 2-((3S)-3-[(3'-Clorobifenil-3-il)metil]morfolin-4-il)-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (3-clorofenil)borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 100% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 467,0 (M+H)⁺, RT 4,68 minutos.

EJEMPLO 92

25 5,5-Dimetil-2-((3S)-3-[(3'-fluorobifenil-3-il)metil]morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (3-fluorofenil)borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 95% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 451,0 (M+H)⁺, RT 4,43 minutos.

EJEMPLO 93

30 5,5-Dimetil-2-((3S)-3-[(2'-fluorobifenil-3-il)metil]morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (2-fluorofenil)borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 98% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 451,0 (M+H)⁺, RT 4,39 minutos.

EJEMPLO 94

35 2-((3S)-3-[(2',6'-Difluorobifenil-3-il)metil]morfolin-4-il)-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (2,6-difluorofenil)-borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 97% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 469,0 (M+H)⁺, RT 4,34 minutos.

EJEMPLO 95

40 2-((3S)-3-[(3',4'-Diclorobifenil-3-il)metil]morfolin-4-il)-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (3,4-diclorofenil)-borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 98% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 501,0 y 503,0 (M+H)⁺, RT 4,92 minutos.

EJEMPLO 965,5-Dimetil-2-[(3S)-3-{[4'-(metiltio)bifenil-3-il]metil}morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

5 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido [4-(metiltio)-fenil]borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 97% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 479,0 (M+H)⁺, RT 4,58 minutos.

EJEMPLO 972-[(3S)-3-[3-(1-Benzofuran-2-il)bencil]morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

10 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido 1-benzofuran-2-ilborónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 93% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 473,0 (M+H)⁺, RT 4,66 minutos.

EJEMPLO 982-[(3S)-3-[3-(1-Benzotien-2-il)bencil]morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

15 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido 1-benzotien-2-ilborónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 96% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 489,0 (M+H)⁺, RT 4,77 minutos.

EJEMPLO 995,5-Dimetil-2-[(3S)-3-[(3'-metilbifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

20 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (3-metilfenil)borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 99% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 447,0 (M+H)⁺, RT 4,63 minutos.

EJEMPLO 1005,5-Dimetil-2-[(3S)-3-[(2'-metoxibifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

25 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (2-metoxifenil)-borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 100% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 463,0 (M+H)⁺, RT 4,38 minutos.

EJEMPLO 1015,5-Dimetil-2-[(3S)-3-[3-(tien-2-il)bencil]morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

30 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido 2-tienilborónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 99% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 439,0 (M+H)⁺, RT 4,31 minutos.

EJEMPLO 1025,5-Dimetil-2-[(3S)-3-[(3'-etoxibifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

35 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (3-etoxifenil)borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 97% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 477,0 (M+H)⁺, RT 4,56 minutos.

EJEMPLO 1035,5-Dimetil-2-[(3S)-3-[3-(4-metiltien-2-il)bencil]morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

40 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (4-metil-2-tienil)-borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 95% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 453,2 (M+H)⁺, RT 4,56 minutos.

EJEMPLO 1042-[(3S)-3-[3-(5-Acetil-2-tienil)bencil]morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (5-acetil-2-tienil)-borónico según el Método V, y se

aisló con una pureza de 75% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 481,0 (M+H)⁺, RT 3,32 minutos.

EJEMPLO 105

2-[(3S)-3-[3-(1-Benzotien-3-il)bencil]morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

- 5 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido 1-benzotien-3-ilborónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 97% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 489,0 (M+H)⁺, RT 4,73 minutos.

EJEMPLO 106

5,5-Dimetil-2-[(3S)-3-[(4'-metilbifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

- 10 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (4-metilfenil)borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 99% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 447,0 (M+H)⁺, RT 4,64 minutos.

EJEMPLO 107

2-[(3S)-3-[(3'-Acetilbifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

- 15 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (3-acetilfenil)borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 92% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 475,0 (M+H)⁺, RT 4,05 minutos.

EJEMPLO 108

2-[(3S)-3-[(4'-Acetilbifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

- 20 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (4-acetilfenil)borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 91% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 475,0 (M+H)⁺, RT 4,01 minutos.

EJEMPLO 109

2-[(3S)-3-[(2'-Bromobifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

- 25 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (2-bromofenil)borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 83% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 511,0 y 513,0 (M+H)⁺, RT 4,60 minutos.

EJEMPLO 110

2-[(3S)-3-[(3'-Bromobifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

- 30 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (3-bromofenil)borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 79% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 511,0 y 513,0 (M+H)⁺, RT 4,74 minutos.

EJEMPLO 111

2-[(3S)-3-[(4'-Bromobifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

- 35 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (4-bromofenil)borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 88% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 511,0 y 513,0 (M+H)⁺, RT 4,74 minutos.

EJEMPLO 112

2-[(3S)-3-[(3',5'-Bis(trifluorometil)bifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

- 40 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido [3,5-bis(trifluorometil)-fenil]borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 100% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 569,0 (M+H)⁺, RT 4,95 minutos.

EJEMPLO 113

2-[(3S)-3-[(4'-Clorobifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (4-clorofenil)borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 100% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 467,0 (M+H)⁺, RT 4,68 minutos.

5 EJEMPLO 1142-[(3S)-3-[(2',5'-Diclorobifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (2,5-diclorofenil)-borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 94% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 501,0 y 503,0 (M+H)⁺, RT 4,84 minutos.

10 EJEMPLO 1152-[(3S)-3-[(3',5'-Difluorobifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (3,5-difluorofenil)-borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 92% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 469,0 (M+H)⁺, RT 4,52 minutos.

15 EJEMPLO 1162-[(3S)-3-[(3',4'-Dimetoxibifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (3,4-dimetoxifenil)-borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 99% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 493,0 (M+H)⁺, RT 4,02 minutos.

20 EJEMPLO 1172-[(2S)-3-[(2',3'-Dimetilbifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (2,3-dimetilfenil)-borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 100% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 461,0 (M+H)⁺, RT 4,77 minutos.

25 EJEMPLO 1182-[(3S)-3-[(3',5'-Dimetilbifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (3,5-dimetilfenil)-borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 99% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 461,0 (M+H)⁺, RT 4,85 minutos.

30 EJEMPLO 1192-[(3S)-3-[(2',5'-Dimetilbifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (2,5-dimetilfenil)-borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 98% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 461,0 (M+H)⁺, RT 4,81 minutos.

35 EJEMPLO 1205,5-Dimetil-2-[(3S)-3-[(4'-fluoro-3'-metilbifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (4-fluoro-3-metil-fenil)borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 100% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 465,0 (M+H)⁺, RT 4,65 minutos.

40 EJEMPLO 1215,5-Dimetil-2-[(3S)-3-[(4'-fluorobifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (4-fluorofenil)borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 100% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 451,0 (M+H)⁺, RT

4,41 minutos.

EJEMPLO 122

5,5-Dimetil-2-[(3S)-3-[(4'-metoxibifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

5 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (4-metoxifenil)-borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 99% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 463,0 (M+H)⁺, RT 4,32 minutos.

EJEMPLO 123

2-[(3S)-3-[3-(1,3-Benzodioxol-5-il)encil]morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

10 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido 1,3-benzodioxol-5-ilborónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 98% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 477,0 (M+H)⁺, RT 4,24 minutos.

EJEMPLO 124

5,5-Dimetil-2-[(3S)-3-[(4'-fenoxibifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

15 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (4-fenoxifenil)-borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 97% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 525,0 (M+H)⁺, RT 4,30 minutos.

EJEMPLO 125

5,5-Dimetil-2-[(3S)-3-[(3'-(trifluorometil)bifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

20 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (3-trifluorometil-fenil)borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 99% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 501,0 (M+H)⁺, RT 4,68 minutos.

EJEMPLO 126

2-[(3S)-3-[3-(3',4'-Difluorobifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

25 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (3,4-difluorofenil)-borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 94% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 469,0 (M+H)⁺, RT 4,45 minutos.

EJEMPLO 127

N-(3'-[(3S)-4-(5,5-Dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)morfolin-3-il]metil)bifenil-3-il)acetamida

30 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (3-acetamidofenil)-borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 94% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 490,0 (M+H)⁺, RT 3,52 minutos.

EJEMPLO 128

2-[(3S)-3-[(3'-Aminobifenil-3-il)metil]morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

35 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (3-aminofenil)borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 86% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 448,0 (M+H)⁺, RT 3,20 minutos.

EJEMPLO 129

3'-[(3S)-4-(5,5-Dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)morfolin-3-il]metil)bifenil-4-carbonitrilo

40 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (4-cianofenil)borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 98% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 458,0 (M+H)⁺, RT 4,08 minutos.

EJEMPLO 130

5,5-Dimetil-2-[(3S)-3-{[3'-(hidroximetil)bifenil-3-il]metil}morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido [3-(hidroximetil)-fenil]borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 80% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 463,0 (M+H)⁺, RT 3,59 minutos.

5 EJEMPLO 1315,5-Dimetil-2-[(3S)-3-{[2'-(hidroximetil)bifenil-3-il]metil}morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido [2-(hidroximetil)-fenil]borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 74% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 463,0 (M+H)⁺, RT 3,68 minutos.

10 EJEMPLO 1325,5-Dimetil-2-[(3S)-3-{[3-(trifluorometoxi)bifenil-3-il]metil}morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido [3-(trifluorometoxi)-fenil]borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 99% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 517,0 (M+H)⁺, RT 4,77 minutos.

15 EJEMPLO 1335,5-Dimetil-2-[(3S)-3-{[3-(6-metoxipiridin-3-il)bencil]morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 93% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 464,0 (M+H)⁺, RT 4,04 minutos.

20 EJEMPLO 134N-(3'-{[(3S)-4-(5,5-Dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)morfolin-3-il]metil}bifenil-3-il)metanosulfonamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (3-[(metilsulfonyl)-amino]fenil)borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 99% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 526,0 (M+H)⁺, RT 3,64 minutos.

EJEMPLO 1352-[(3S)-3-{[3-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)bencil]morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 93% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 452,0 (M+H)⁺, RT 3,82 minutos.

EJEMPLO 1365,5-Dimetil-2-[(3S)-3-{[1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-3-il]bencil}morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido [1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-3-il]borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 94% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 612,0 (M+H)⁺, RT 4,71 minutos.

EJEMPLO 1372-[(3S)-3-{[3-(6-Cloropiridin-3-il)bencil]morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (6-cloropiridin-3-il)borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 94% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 468,0 (M+H)⁺, RT 4,03 minutos.

EJEMPLO 1383'-{[(3S)-4-(5,5-Dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)morfolin-3-il]metil}bifenil-4-carboxamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (4-carbamoylfenil)-borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 98% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 476,0 (M+H)⁺, RT

3,14 minutos.

EJEMPLO 139

5,5-Dimetil-2-((3S)-3-[3-(3-fluoropiridin-4-il)bencil]morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazil-7(4H)-ona

5 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (3-fluoropiridin-4-il)borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 90% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 452,0 (M+H)⁺, RT 3,57 minutos.

EJEMPLO 140

2-((3S)-3-[3-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)bencil]morfolin-4-il)-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

10 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (1-bencil-1H-pirazol-4-il)borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 92% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 513,0 (M+H)⁺, RT 4,02 minutos.

EJEMPLO 141

5,5-Dimetil-2-((3S)-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil]morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

15 El *compuesto del título* se preparó a partir del Ejemplo 51 y ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico según el Método V, y se aisló con una pureza de 94% después de la purificación mediante LC preparativa. LCMS (ES+) 437,0 (M+H)⁺, RT 3,32 minutos.

EJEMPLO 142

7,7-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-4,6,7,8-tetrahidro-5H-[1,3]tiazolo[5,4-b]azepin-5-ona

20 A una disolución agitada del Ejemplo 48 (1,00 g, 3,77 mmoles) en ácido fórmico (40 ml) se añadió, gota a gota, ácido hidroxilamino-O-sulfónico (0,64 g, 5,66 mmoles). Después de poner a reflujo toda la noche, la mezcla de reacción se paralizó con hielo/agua, y se neutralizó con NaOH acuoso al 5%, y después se extrajo con DCM (2 x 40 ml). Los orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, DCM/EtOAc 3:1) dio el *compuesto del título* (0,24 g, 22%) como un sólido blanquecino. δ_H (DMSO-d₆) 10,77 (1H, s), 3,69 (4H, m), 3,42 (4H, m), 2,52 (2H, s), 2,25 (2H, s), 0,98 (6H, s). LCMS (ES+) 282,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 143

2-((3S)-3-[[5-(Benciloxi)-1H-indol-3-il]metil]morfolin-4-il)-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

30 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 124 y del Intermedio 15 según el Método H, y se aisló como un sólido blanco (52%) después de la purificación mediante trituración (Et₂O). δ_H (CDCl₃) 7,98 (1H, br. s), 7,62-7,21 (7H, m), 7,14 (1H, d, J 2,2 Hz), 6,98 (1H, dd, J 8,8 y 2,4 Hz), 5,20 (2H, s), 4,35 (1H, s), 4,09 (1H, d, J 7,3 Hz), 3,92 (1H, d, J 11,8 Hz), 3,78-3,63 (3H, m), 3,55 (1H, dd, J 11,8 y 1,9 Hz), 3,41 (1H, dd, J 13,7 y 10,9 Hz), 3,06 (1H, dd, J 13,9 y 4,1 Hz), 2,75 (2H, s), 2,40 (2H, s), 1,09 (3H, s), 1,08 (3H, s). LCMS (ES+) 502,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 144

5,5-Dimetil-2-((3S)-3-[[5-(hidroxi)-1H-indol-3-il]metil]morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

35 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 125 y del Intermedio 15 según el Método H, y se aisló como un sólido blanco (62%) después de la purificación mediante trituración (Et₂O). δ_H (CDCl₃) 10,57 (1H, br. s), 8,58 (1H, s), 7,12-7,08 (2H, m), 7,03 (1H, d, J 2,0 Hz), 6,61 (1H, dd, J 8,6 y 2,2 Hz), 4,20-4,00 (1H, br. m), 3,98 (1H, d, J 7,2 Hz), 3,74-3,70 (2H, m), 3,64-3,48 (3H, m), 3,27-3,19 (1H, m), 2,84 (1H, dd, J 13,9 y 4,9 Hz), 2,69 (2H, s), 2,32 (2H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 412,0 (M+H)⁺.

40 EJEMPLO 145

7,7-Dimetil-2-((3S)-3-[[5-(hidroxi)-1H-indol-3-il]metil]morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona

45 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 125 y del Intermedio 71 según el Método U, y se aisló como un sólido blanco (13%) después de la purificación mediante LC preparativa. δ_H (CDCl₃) 10,52 (1H, br. s), 8,51 (1H, br. s), 7,63 (1H, t, J 4,9 Hz), 7,09 (1H, d, J 8,6 Hz), 7,03 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J 8,6 y 2,3 Hz), 3,94-3,91 (2H, m), 3,66 (1H, d, J 11,4 Hz), 3,60-3,40 (4H, m), 3,26-3,12 (1H, m), 2,91 (1H, d, J 4,9 Hz), 2,78-2,76 (1H, m), 2,71 (2H, d, J 3,1 Hz), 0,96 (6H, s). LCMS (ES+) 427,0(M+H)⁺.

EJEMPLO 146Metanosulfonato de 3-[(3S)-4-(5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-il)morfolin-3-il]metil]-1H-indol-5-ilo

5 A una disolución agitada del Ejemplo 144 (0,11 g, 0,25 mmoles) en THF (5 ml) se añadió, a 0°C, cloruro de metanosulfonilo (0,20 ml, 2,68 mmoles). Tras agitar durante 96 h a r.t., la mezcla de reacción se evaporó a vacío, y se añadieron DCM (10 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, DCM, seguido de DCM/EtOAc 1:1, seguido de EtOAc) para dar el *compuesto del título* (0,06 g, 47%) como un sólido amarillo claro. δ_{H} (DMSO-d₆) 11,12 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,39 (1H, d, J 8,7 Hz), 7,33 (1H, d, J 2,2 Hz), 7,07 (1H, dd, J 8,8 y 2,3 Hz), 4,40-4,20 (1H, m), 3,98 (1H, d, J 9,6 Hz), 3,75 (1H, d, J 11,7 Hz), 3,59-3,49 (4H, m), 3,33 (3H, s), 3,31-3,09 (1H, m), 2,95 (1H, dd, J 13,7 y 4,7 Hz), 2,69 (2H, s), 2,30 (2H, s), 1,04 (3H, s), 1,03 (3H, s). LCMS (ES+) 490,3 (M+H)⁺.

EJEMPLO 147 (MÉTODO Z)2-[3-(3,4-Dihidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

15 A una disolución agitada de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,08 ml, 0,64 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió gota a gota el Intermedio 64 (0,20 g, 0,64 mmoles), HBTU (0,25 g, 0,64 mmoles) y DIPEA (0,33 ml, 1,92 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, y después se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-10% en DCM) seguido de trituración con MeOH/Et₂O dio el *compuesto del título* (0,19 g, 69%) como un sólido rosa. δ_{H} (DMSO-d₆, 130°C) 7,20 (4H, br. s), 5,18-5,15 (1H, m), 4,78 (1H, d, J 6,5 Hz), 4,61 (1H, d, J 6,5 Hz), 4,10 (1H, d, J 12,0 Hz), 4,02-3,91 (3H, m), 3,80-3,76 (2H, m), 3,72-3,64 (1H, m), 3,60-2,54 (1H, m), 3,00-2,79 (4H, m), 2,30 (2H, s), 1,05 (3H, s), 1,02 (3H, s). LCMS (ES+) 426,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 1482-[3-(3,4-Dihidroquinoxalin-1(2H)-ilcarbonil)morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

25 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 64 y 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina según el Método Z, y se aisló como un sólido blanquecino (45%) después de la purificación mediante LC preparativa. δ_{H} (DMSO-d₆) 7,30-7,23 (1H, br. m), 6,99-6,88 (1H, br. m), 6,69-6,62 (1H, br. m), 6,56-6,46 (1H, br. m), 6,34-6,22 (1H, br. m), 5,48-5,35 (1H, br. m), 4,20-4,11 (1H, br. m), 4,04-3,95 (1H, br. m), 3,90-3,36 (6H, br. m), 3,28-3,08 (2H, br. m), 2,76-2,62 (2H, br. m), 2,39-2,26 (2H, br. m), 1,08-1,00 (6H, br. m). LCMS (ES+) 426,5 (M+H)⁺.

EJEMPLO 14930 5,5-Dimetil-2-[3-[(6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)carbonil]morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

35 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 64 y 6-metiltetrahidroquinolina según el Método O, y se aisló como un sólido blanquecino (7%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, a partir de 100% de heptano hasta 60% de EtOAc). δ_{H} (DMSO-d₆) 7,42 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,10-7,00 (2H, m), 5,40 (1H, br. s), 4,10-3,95 (2H, m), 3,90-3,40 (6H, m), 2,80-2,60 (4H, m), 2,35 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,00-1,75 (2H, m), 1,05 (3H, s), 1,04 (3H, s). LCMS (ES+) 440,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 1505,5-Dimetil-2-[3-[(6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)carbonil]morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

40 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 64 y 6-metoxitetrahidroquinolina según el Método O, y se aisló como un sólido blanco (3%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, a partir de 100% de heptano hasta 100% de EtOAc). δ_{H} (CDCl₃) 7,55 (1H, d, J 9,5 Hz), 6,82-6,75 (2H, m), 5,50 (1H, br. s), 4,35-4,22 (1H, m), 4,20-4,00 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,70-3,20 (5H, m), 2,80-2,60 (4H, m), 2,45-2,33 (2H, m), 2,20-2,10 (1H, m), 1,85-1,70 (1H, m), 1,15 (3H, s), 1,14 (3H, s). LCMS (ES+) 456,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 151 (MÉTODO AB)5,5-Dimetil-2-[(3S)-3-(3-fenilprop-2-in-1-il)morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

45 A una disolución agitada del Intermedio 127 (0,05 g, 0,25 mmoles) en IPA (2 ml) se añadió el Intermedio 15 (0,07 g, 0,28 mmoles) y DIPEA (0,05 ml, 0,31 mmoles). La mezcla de reacción se calentó después hasta 160°C bajo irradiación de microondas en un tubo cerrado herméticamente durante 1,5 h. Tras enfriar hasta r.t., el disolvente se eliminó a vacío, y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexanos 1,5:1) para dar el *compuesto del título* (0,02 g, 20%) como un aceite amarillo. δ_{H} (DMSO-d₆) 7,32-7,22 (5H, m), 4,33 (1H, m), 3,96-3,92 (2H, m), 3,71-3,66 (2H, m), 3,60-3,48 (2H, m), 2,95 (2H, d, J 7,7 Hz), 2,63 (2H, s), 2,29-2,27 (2H, m), 1,01

(6H, s). LCMS (ES+) 381,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 152

2-[(3S)-3-(1H-Benzotriazol-1-ilmetil)morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

- 5 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 128 y del Intermedio 15 según el Método AB, y se aisló como un sólido amarillo claro (47%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 1:1 EtOAc/hexanos). δ_H (DMSO-d₆) 7,95 (2H, dd, J 17,6 y 8,4 Hz), 7,57 (1H, m), 7,36 (1H, m), 5,15 (2H, m), 4,77 (1H, m), 4,06-3,84 (3H, m), 3,83-3,57 (3H, m), 2,33-1,91 (4H, m), 0,92 (3H, s), 0,87 (3H, s). LCMS (ES+) 398,3 (M+H)⁺.

EJEMPLO 153

2-[(3S)-3-(1H-Bencimidazol-1-ilmetil)morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

- 10 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 129 y del Intermedio 15 según el Método AB, y se aisló como un sólido blanco (13%) después de la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, 1:1 EtOAc/hexanos). δ_H (DMSO-d₆) 8,11 (1H, s), 7,76 (1H, d, J 7,9 Hz), 7,54 (1H, d, J 7,9 Hz), 7,27 (1H, m), 7,17 (1H, m), 4,65 (3H, m), 4,03-3,83 (3H, m), 3,70-3,55 (3H, m), 2,36 (1H, d, J 17,0 Hz), 2,15 (3H, m), 0,94 (3H, s), 0,91 (3H, s). LCMS (ES+) 397,3 (M+H)⁺.

EJEMPLO 154

2-[2-(Aminometil)morfolin-4-il]-5,5-dimetil-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

- 15 A una disolución agitada del Intermedio 131 (0,46 g, 1,07 mmoles) en EtOH (20 ml) se añadió hidrato de hidrazina (1,00 ml, 19,00 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 2 h. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentró a vacío, y la purificación mediante HPLC preparativa dio el *compuesto del título* (0,30 g, 94%) como un sólido blanco. δ_H (CDCl₃) 4,10-3,90 (2H, m), 3,80-3,60 (5H, m), 3,30 (1H, m), 3,00 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,70 (2H, s), 2,40 (2H, s), 1,10 (6H, s). LCMS (ES+) 296,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 155 (MÉTODO AD)

N-(1-Benzotien-3-ilmetil)-2-[4-(5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)morfolin-2-il]acetamida

- 25 A una disolución agitada de 1-(1-benzotien-3-il)metanamina (0,03 g, 0,15 mmoles) e Intermedio 130 (0,18 g, 0,15 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió HBTU (0,07 g, 0,18 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó entonces a vacío, y la purificación mediante HPLC preparativa dio el *compuesto del título* (0,05 g, 57%) como un sólido blanco. δ_H (CDCl₃) 7,90 (1H, m), 7,80 (1H, m), 7,40 (3H, m), 6,30 (1H, m), 4,70 (2H, d, J 5,6 Hz), 4,00 (3H, m), 3,70 (2H, m), 3,18 (1H, dt, J 12,6 y 4,0 Hz), 2,99 (1H, dd, J 11,0 y 2,2 Hz), 2,70 (2H, s), 2,46 (2H, m), 2,40 (2H, s), 1,10 (6H, s). LCMS (ES+) 470,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 156

N-[[4-(5,5-Dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)morfolin-2-il]metil]-1-benzofuran-2-carboxamida

- 30 El *compuesto del título* se preparó a partir de ácido 2-benzofurancarboxílico y del Ejemplo 154 según el Método AD, y se aisló como un sólido blanco (39%) después de la purificación mediante HPLC preparativa. δ_H (CDCl₃) 7,68 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,60-7,40 (3H, m), 7,30 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,00 (1H, m), 4,10 (2H, m), 3,90-3,70 (3H, m), 3,50 (1H, m), 3,35 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,10 (1H, m), 2,70 (2H, s), 2,40 (2H, s), 1,10 (6H, s). LCMS (ES+) 440,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 157

N-[[4-(5,5-Dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)morfolin-2-il]metil]bencenosulfonamida

- 40 A una disolución agitada del Ejemplo 154 (0,10 g, 0,34 mmoles) y piridina (0,04 g, 0,51 mmoles) en DCM (10 ml) se añadió cloruro de bencenosulfonilo (0,06 g, 0,34 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó entonces a vacío, y la purificación mediante HPLC preparativa dio el *compuesto del título* (0,03 g, 20%) como un sólido blanco. δ_H (CDCl₃) 7,90 (2H, dd, J 6,9 y 1,5 Hz), 7,60 (3H, m), 4,87 (1H, t, J 6,0 Hz), 4,00 (2H, m), 3,75 (1H, m), 3,60 (2H, m), 3,20 (2H, m), 3,00 (2H, m), 2,70 (2H, s), 2,40 (2H, s), 1,10 (6H, s). LCMS (ES+) 436,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 158

Hidrazon de la (7E)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona

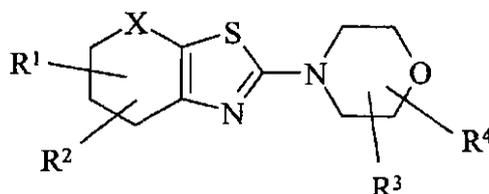
A una disolución agitada del Ejemplo 48 (0,27 g, 1,00 mmoles) en EtOH (10 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (0,05 g, 0,05 ml, 1,00 mmoles) y una cantidad catalítica de AcOH. Después, la mezcla de reacción se calentó a

ES 2 373 680 T3

reflujo durante 8 h. Al enfriar, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO_3 acuoso sat. (50 ml), y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para dar el *compuesto del título* como un sólido blanco (0,10 g, 35%). δ_{H} (DMSO- d_6) 5,93 (2H, br. s), 3,68 (4H, t, J 4,9 Hz), 3,36 (4H, t, J 4,9 Hz), 2,42 (2H, s), 2,22 (2H, s), 1,00 (6H, s). LCMS (ES+) 281,2 (M+H)⁺.

REIVINDICACIONES

1. El uso, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de afecciones inflamatorias, autoinmunitarias, cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, oncológicas, nocirreceptivas y oftálmicas, de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo:

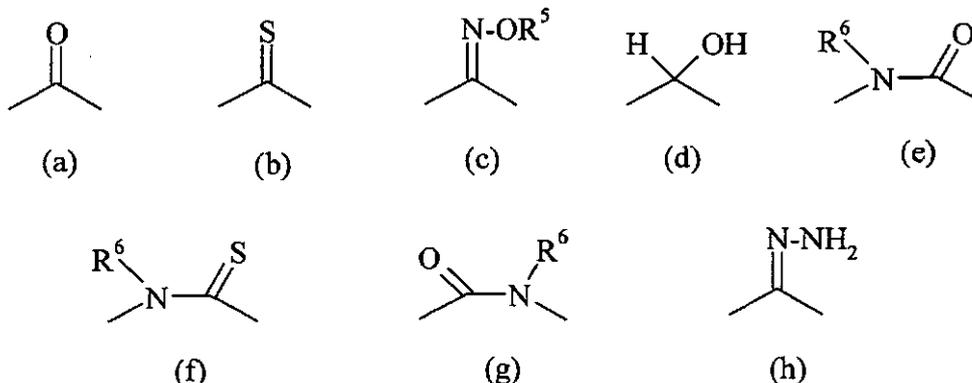


(I)

5

en la que

-X- representa un grupo de fórmula (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) o (h):



10 R^1 y R^2 representan independientemente hidrógeno; o alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), arilo, aril-alquilo de (C_{1-6}), heterocicloalquilo de C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), heteroarilo o heteroaril-alquilo de (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

15 R^1 y R^2 , cuando ambos están unidos al mismo átomo de carbono, representan, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, cicloalquilo de C_{3-7} o heterocicloalquilo de C_{3-7} , cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

R^1 y R^2 , cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, representan, cuando se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos, cicloalquilo de C_{5-7} , fenilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente benzocondensado y/o sustituido con uno o más sustituyentes;

20 R^3 y R^4 representan independientemente hidrógeno; o alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), arilo, aril-alquilo de (C_{1-6}), aril-alqueno de (C_{2-6}), aril-alquino de (C_{2-6}), biaril-alquilo de (C_{1-6}), heterocicloalquilo de C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo de (C_{1-6}), heterocicloalquil C_{3-7} -carbonilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo de (C_{1-6}), heteroaril-aril-alquilo de (C_{1-6}) o aril-heteroaril-alquilo de (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

25 R^3 y R^4 , cuando ambos están unidos al mismo átomo de carbono, representan, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, cicloalquilo de C_{3-7} o heterocicloalquilo de C_{3-7} , cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

R^3 y R^4 , cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, representan, cuando se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos, cicloalquilo de C_{5-7} , fenilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente benzocondensado y/o sustituido con uno o más sustituyentes; y

R⁵ y R⁶ representan independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₆.

2. El uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de los siguientes:

2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona;

5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona;

5 2-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona;

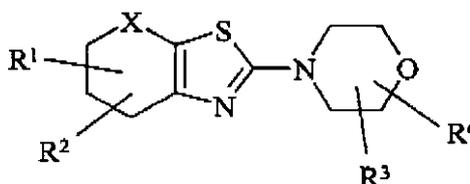
7,7-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

3. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para uso en el tratamiento y/o prevención de afecciones inflamatorias, autoinmunitarias, cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, oncológicas, nocirreceptivas y oftálmicas

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, con la excepción de 5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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



(I)

15 en la que X, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en la reivindicación 1, con la excepción de los siguientes compuestos:

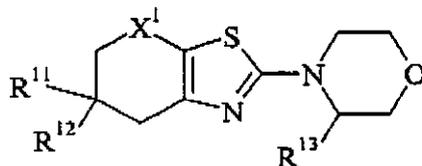
2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona;

5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona;

20 2-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona; y

7,7-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona.

6. Un compuesto de fórmula (IIA), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo:



(IIA)

en la que

25 -X¹- representa un grupo de fórmula (a) o (e) como se define en la reivindicación 1;

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo de C₂₋₆ opcionalmente sustituido; y

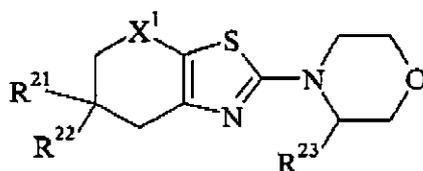
R¹² representa alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo de (C₁₋₆),

heterocicloalquilo de C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), heteroarilo o heteroaril-alquilo de (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

5 R¹¹ y R¹², cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, representan cicloalquilo de C₃₋₇ o heterocicloalquilo de C₃₋₇, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

10 R¹³ representa hidrógeno; o alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo de (C₁₋₆), aril-alquenilo de (C₂₋₆), aril-alquinilo (C₂₋₆), biaril-alquilo de (C₁₋₆), heterocicloalquilo de C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-carbonilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo de (C₁₋₆), heteroaril-aril-alquilo de (C₁₋₆) o aril-heteroaril-alquilo de (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

7. Un compuesto de fórmula (IIB), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo:



(IIB)

en la que

-X¹- es como se define en la reivindicación 6;

15 R²¹ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido; y

R²² representa hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo de (C₁₋₆), heterocicloalquilo de C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), heteroarilo o heteroaril-alquilo de (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

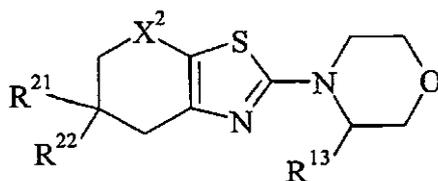
20 R²¹ y R²², cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, representan cicloalquilo de C₃₋₇ o heterocicloalquilo de C₃₋₇, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

25 R²³ representa alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo de (C₁₋₆), aril-alquenilo de (C₂₋₆), aril-alquinilo de (C₂₋₆), biaril-alquilo de (C₁₋₆), heterocicloalquilo de C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo de (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-carbonilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo de (C₁₋₆), heteroaril-aril-alquilo de (C₁₋₆) o aril-heteroaril-alquilo de (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que R²³ representa alquilo de C₁₋₆, aril-alquilo de (C₁₋₆), biaril-alquilo de (C₁₋₆), heteroaril-alquilo de (C₁₋₆) o heteroaril-aril-alquilo de (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

30 9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que R²³ representa indolilmetilo sustituido o no sustituido.

10. Un compuesto de fórmula (IIC), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo:



(IIC)

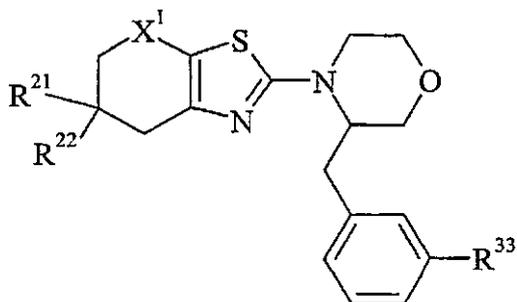
en la que

-X²- representa un grupo de fórmula (b), (c), (d), (f), (g) o (h) como se define en la reivindicación 1;

R¹³ es como se define en la reivindicación 6; y

5 R²¹ y R²² son tales como se definen en la reivindicación 7.

11. Un compuesto según la reivindicación 7, representado por la fórmula (IID), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo:



(IID)

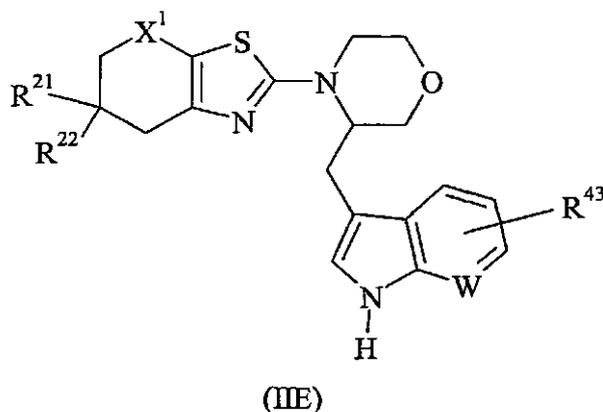
en la que

10 -X¹- es como se define en la reivindicación 6;

R²¹ y R²² son como se definen en la reivindicación 7; y

R³³ representa arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

15 12. Un compuesto según la reivindicación 7, representado por la fórmula (IIE), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo:



en la que

-X¹- es como se define en la reivindicación 6;

R²¹ y R²² son como se definen en la reivindicación 7:

5 W representa CH o N; y

R⁴³ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de (C₁₋₆), trifluorometilo, aril-alquilo de (C₁₋₆), hidroxi, alcoxi de C₁₋₆, trifluorometoxi, ariloxi, aril-alcoxi de (C₁₋₆), alquil C₁₋₆-tio, arilsulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, amino, alquil C₂₋₆-carbonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₂₋₆-carbonilo o aminocarbonilo.

13. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que W representa CH.

10 14. Un compuesto según la reivindicación 12 o reivindicación 13, en el que R⁴³ representa hidrógeno.

15. Un compuesto según la reivindicación 5 como se describe aquí específicamente en uno cualquiera de los Ejemplos 1-5, 7-42, 45-47, 49, 50, y 51-158.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 15, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 17. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 15 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de afecciones inflamatorias, autoinmunitarias, cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, oncológicas, nocirreceptivas y oftálmicas.