

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 452 550**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 265/30</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/24</b>	(2006.01)
<b>C07D 265/32</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/28</b>	(2006.01)
<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)	<b>C07D 279/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 419/12</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)	<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/04</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/04</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/06</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/06</b>	(2006.01)	<b>C07F 9/6533</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/16</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/18</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2010** **E 10745659 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014** **EP 2473490**

54 Título: **Derivados de (tio)morfolina como moduladores de S1P**

30 Prioridad:

**31.08.2009 US 238518 P**  
**31.08.2009 EP 09169075**

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

**01.04.2014**

73 Titular/es:

**ABBVIE BAHAMAS LIMITED (100.0%)**  
**Sassoon House, Shirley Street & Victoria Avenue**  
**New Providence, Nassau, BS**

72 Inventor/es:

**IWEMA BAKKER, WOUTER I.;**  
**COOLEN, HEIN K.A.C.;**  
**MONS, HARMEN;**  
**STOIT, AXEL;**  
**RONKEN, ERIC;**  
**KAM VAN DER, ELIZABETH;**  
**FRANKENA, JURJEN y**  
**HOBSON, ADRIAN**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 452 550 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 (tio)morfolina como moduladores de S1P

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de (tio)morfolina que tienen afinidad por receptores de S1P, a una composición farmacéutica que contiene tales compuestos, así como al uso de dichos compuestos para la preparación de un medicamento para el tratamiento, alivio o prevención de enfermedades y afecciones en las que está implicado el receptor de S1P o en las que está implicada la modulación del sistema de señalización de S1P endógena a través de cualquier receptor de S1P.

**Antecedentes de la invención**

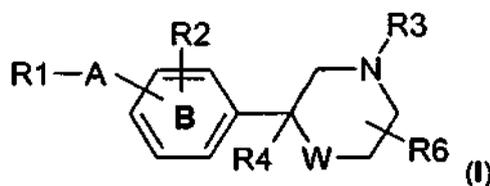
15 La esfingosina-1-fosfato (S1P) es un esfingolípido bioactivo que media una gran diversidad de respuestas celulares, tales como proliferación, organización y migración del citoesqueleto, asamblea de adhesión y unión estrecha, y morfogénesis. S1P se puede unir con los miembros de la familia de genes de diferenciación de células endoteliales (receptores EDG) de receptores acoplados a proteína G localizados en la membrana plasmática. Hasta la fecha, se han identificado cinco miembros de esta familia como receptores de S1P en diferentes tipos celulares, S1P1 (EDG-1), S1P2 (EDG-5), S1P3 (EDG-3), S1P4 (EDG-6) y S1P5 (EDG-8). S1P puede producir reorganizaciones del citoesqueleto en numerosos tipos celulares para regular el tráfico de células inmunes, la homeostasis vascular y la comunicación celular en el sistema nervioso central (SNC) y en sistemas de órganos periféricos.

Se conoce que S1P se segrega por el endotelio vascular y está presente en la sangre en concentraciones de 200-900 nanomolar y se une mediante la albúmina a otras proteínas plasmáticas. Esto proporciona tanto una reserva estable en los fluidos extracelulares como un suministro eficaz a los receptores de la superficie celular de alta afinidad. S1P se une con afinidad nanomolar a los cinco receptores S1P1-5. Además, las plaquetas también contienen S1P y se puede liberar localmente para causar, por ejemplo, vasoconstricción. Los subtipos S1P1, S1P2 y S1P3 del receptor se expresan ampliamente y representan los receptores principales en el sistema cardiovascular. Además, S1P1 también es un receptor en linfocitos. Los receptores S1P4 se encuentran casi exclusivamente en el sistema hematopoyético y linfóide. S1P5 se expresa principalmente (aunque no exclusivamente) en el sistema nervioso central. La expresión de S1P5 parece estar restringida a oligodendrocitos en ratones, las células de formación de mielina del cerebro, mientras que en ratas y en seres humanos se ha descubierto la expresión a nivel de astrocitos y células endoteliales pero no en oligodendrocitos.

Los moduladores de receptores de S1P son compuestos que señalizan como (ant)agonistas en uno o más receptores de S1P. La presente invención se refiere a moduladores del receptor S1P5, en particular a agonistas, y preferentemente a agonistas con selectividad respecto a receptores S1P1 y/o S1P3, habida cuenta de efectos cardiovasculares y/o inmunomoduladores no deseados. En la actualidad se ha descubierto que se pueden usar agonistas de S1P5 en el tratamiento de trastornos cognitivos, en particular deterioro cognitivo relacionado con la edad. El documento WO 2006/047195 divulga derivados de 2-(aril)azacililmetilo como agonistas de receptores de S1P. Aunque la investigación se encuentra en curso para desarrollar sustancias terapéuticas que se puedan usar para tratar deterioro cognitivo relacionado con la edad y demencia, esta aún no ha tenido éxito en numerosos candidatos. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevas sustancias terapéuticas con las propiedades deseadas.

**Descripción de la invención**

45 Los inventores han descubierto que los derivados de (tio)morfolina de fórmula (I)



50 donde

R1 se selecciona entre

55 ciano,  
alquínilo (C2-4),  
alquilo (C1-4),  
cicloalquilo (C3-6),  
cicloalquénilo (C4-6),

bicicloalquilo (C6-8), grupo bicíclico (C8-10), cada uno opcionalmente sustituido con alquilo (C1-4), fenilo, bifenilo, naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C1-4) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alquinilo (C2-4), alcoxi (C1-4) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, amino, dialquil (C1-4)amino, -SO<sub>2</sub>-alquilo (C1-4), -CO-alquilo (C1-4), -CO-O-alquilo (C1-4), -NH-CO-alquilo (C1-4) y cicloalquilo (C3-6),  
 5 fenilo sustituido con fenoxi, bencilo, benciloxi, feniletilo o heterociclo monocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo (C1-4),  
 10 heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C1-4) o con fenilo opcionalmente sustituido con alquilo (C1-4),  
 y  
 heterociclo bicíclico opcionalmente sustituido con alquilo (C1-4);

A se selecciona entre -CO-O-, -O-CO-, -NH-CO-, -CO-NH-, -C=C-, -CCH<sub>3</sub>-O- y el grupo de unión -Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X-  
 15 donde

Y está unido a R1 y se selecciona entre un enlace, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CO-, -O-CO-, -CO-O-, -CO-NH-, -NH-CO-, -C=C- y -C≡C-;  
 n es un número entero de 1 a 10; y  
 20 X está unido al grupo fenileno / piridilo y se selecciona entre un enlace, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NH-, -CO-, -C=C- y -C≡C-;

la estructura de anillos B contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno;  
 25 R2 es H, alquilo (C1-4) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C1-4) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o halógeno; y  
 R3 es alquileno (C1-4)-R5 donde el grupo alquileno puede estar sustituido con (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> para formar un resto ciclopropilo o uno o dos átomos de halógeno, o R3 es cicloalquileno (C3-6)-R5 o -CO-CH<sub>2</sub>-R5, donde R5 es -OH, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -COOH, -COOalquilo (C1-4) o tetrazol-5-ilo;  
 R4 es H o alquilo (C1-4);  
 30 R6 es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alquilo (C1-4) u oxo;  
 W es -O-, -S-, -SO- o -SO<sub>2</sub>-;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo; con la condición de que el derivado de fórmula (I) no sea  
 35 2-(4-etilfenil)-4-morfolinoetanol o  
 4-[4-(2-hidroxietil)-2-morfolinil]benceno acetonitrilo.

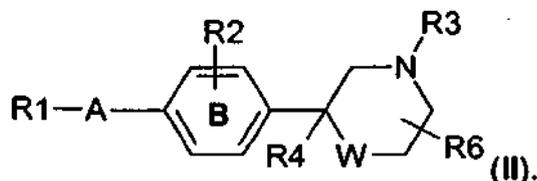
muestra actividad por los receptores de S1P. En particular, los compuestos de la invención muestran afinidad selectiva por el receptor S1P5 con respecto a los receptores S1P1 y/o S1P3.

40 El uso del compuesto 2-(4-etilfenil)-4-morfolinoetanol como reactivo en la producción de ésteres de 2-(2-aril-morfolino)etilo de naproxeno se describe en Database CA [Online] Chemical Abstracts Service, Columbus, OHIO, US; 2008, Hu, Ai-Xi *et al.*, XP002558960 recuperado de la base de datos STN con número de entrada 2008:1527686; y Huaxue Xuebao, 66(22), 2553-2557 Coden: HHPA4; ISSN: 0567-7351, 2008. No se informa de ninguna actividad farmacológica del compuesto. De forma similar, en Farmatsiya (Sofia), Vol. 45, N° 1, 1998,  
 45 páginas 3-11, XP009126794 Yordanova, K. *et al.* se describe el uso de 4-[4-(2-hidroxietil)-2-morfolinil]-bencenoacetonitrilo como reactivo en la producción de derivados de fenilmorfolina antidepresivos. No se informa de ninguna actividad farmacológica del compuesto.

Además, únicamente se menciona la síntesis y la caracterización de clorhidrato de 3-metil-2-[4-(fenilmetoxi)fenil]-4-morfolinoetanol en Database CA [Online] Chemical Abstracts Service, Columbus, OHIO, US; 2005, Hu, AiXi *et al.*, XP002602146 recuperado de la base de datos STN con número de entrada 2005:1091431; y Hu, Ai-Xi *et al.*: "Synthesis and characterization of 2-arylmorpholine hydrochloride" Hunan Daxue Xuebao, Ziran Kexueban, vol. 32, N° 4, 2005, páginas 72-76. No se informa de ninguna actividad farmacológica del compuesto.

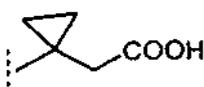
55 Los compuestos de la invención son moduladores del receptor de S1P, en particular del receptor S1P5. Más específicamente, los compuestos de la invención son agonistas del receptor S1P5. Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento, alivio y prevención de enfermedades y afecciones en las que está implicado un receptor o cualquiera de los receptores de S1P - en particular S1P5 - o en las que está implicada la modulación del sistema de señalización de S1P endógena a través de cualquier receptor de S1P. En particular, los compuestos de  
 60 la presente invención se pueden usar para tratar, aliviar o prevenir trastornos del SNC (sistema nervioso central), tales como trastornos neurodegenerativos, en particular -pero sin limitarse a- trastornos cognitivos (en particular deterioro cognitivo relacionado con la edad) y afecciones relacionadas, enfermedad de Alzheimer, demencia (vascular), enfermedad de Niemann Pick, y déficits cognitivos en esquizofrenia, comportamiento obsesivo-compulsivo, trastorno depresivo principal, autismo, esclerosis múltiple, dolor, etc. Preferentemente, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar, aliviar o prevenir trastornos cognitivos (en particular deterioro  
 65 cognitivo relacionado con la edad) y afecciones relacionadas.

En realizaciones de la invención, la estructura de anillos B es fenileno.  
En una realización de la invención, los compuestos tienen la estructura (II)



5

En otra realización de la invención, los compuestos tienen la fórmula (I) donde R3 se selecciona entre  $-(CH_2)_2-OH$ ,  $-CH_2-COOH$ ,  $-(CH_2)_2-COOH$ ,  $-(CH_2)_3-COOH$ ,  $-CH_2-CHCH_3-COOH$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-COOH$ ,  $-CHCH_3-CH_2-COOH$ ,



10

$-CH_2-CF_2-COOH$ ,  $-CO-CH_2-COOH$ , 1,3-ciclobutileno- $-COOH$ ,  $-(CH_2)_2-PO_3H_2$ ,  $-(CH_2)_3-PO_3H_2$ ,  $-(CH_2)_2-OPO_3H_2$ ,  $-(CH_2)_3-OPO_3H_2$ ,  $-CH_2$ -tetrazol-5-ilo,  $-(CH_2)_2$ -tetrazol-5-ilo y  $-(CH_2)_3$ -tetrazol-5-ilo. Grupos R3 preferentes se seleccionan entre  $-CH_2-COOH$ ,  $-(CH_2)_2-COOH$ ,  $-(CH_2)_3-COOH$ ,  $-CH_2-CHCH_3-COOH$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-COOH$ ,  $-CHCH_3-CH_2-COOH$ ,  $-(CH_2)_2-PO_3H_2$ ,  $-(CH_2)_3-PO_3H_2$  y  $-(CH_2)_2-OPO_3H_2$  y en particular  $-(CH_2)_2-COOH$  y  $-(CH_2)_2-PO_3H_2$ . El más preferente es  $-(CH_2)_2-COOH$ .

15

En otra realización, W es -O- o -S-. En realizaciones preferentes, W es -O-.

En una realización más de la invención, R4 es H o metilo y en particular, R4 es H.

20

En otra realización, los compuestos tienen la fórmula (I) donde R2 es H, metilo, metoxi, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, Cl o F. En otras realizaciones preferentes, R2 es H o trifluorometilo. Además, en una realización de la invención, A se selecciona entre  $-CO-O-$ ,  $-NH-CO-$ ,  $-CO-NH-$ ,  $-C=C-$ ,  $-CCH_3-O-$  y el grupo de unión  $-Y-(CH_2)_n-X-$  donde Y está unido a R1 y se selecciona entre un enlace,  $-O-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-NH-CO-$ ,  $-C=C-$  y  $-C\equiv C-$ ; n es un número entero de 1 a 7; y X está unido al grupo fenileno / piridilo y se selecciona entre un enlace,  $-O-$ ,  $-S-$  y  $-NH$ . Preferentemente, A se selecciona entre  $-CO-NH-$ ,  $-C=C-$ ,  $-CCH_3-O-$  y los grupos de unión  $(CH_2)_n-X-$  y  $-O-(CH_2)_n-X-$ . En realizaciones preferentes A es  $CH_2-O-$ .

25

En otras realizaciones de la invención, R1 se selecciona entre ciano, etinilo, alquilo (C1-4), ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-ilo, indanilo opcionalmente sustituido con metilo, bifenilo, naftilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, flúor, bromo, alquilo (C1-4), alquinilo (C2-4), alcoxi (C1-4), dimetilamino, trifluorometilo, trifluorometoxi y cicloalquilo (C3-6), y R1 se selecciona además entre fenilo monosustituido con fenoxi, bencilo, benciloxi, pirazolilo, pirazolilo o triazolilo, y R1 se selecciona además entre pirazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tetrahidrofuranilo, piridinilo, tetrahidropiranilo, cada uno opcionalmente sustituido con cloro, alquilo (C1-4) o fenilo sustituido con alquilo (C1-4), y R1 se selecciona además entre indolilo, imidazopiridinilo, dihidrobenzofuranilo y benzodioxanilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo (C1-4). En realizaciones preferentes, R1 se selecciona entre etinilo, alquilo (C1-4), ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, bifenilo, naftilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, flúor, bromo, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), dimetilamino, trifluorometilo y trifluorometoxi, y se selecciona además entre fenilo monosustituido con fenoxi, bencilo, benciloxi, feniletilo, pirazolilo o triazolilo, y se selecciona además entre tiazolilo, tienilo, tetrahidrofuranilo, piridinilo, tetrahidropiranilo, cada uno opcionalmente sustituido con cloro o alquilo (C1-4), y benzodioxanilo. En particular, R1 se selecciona entre alquilo (C1-4), ciclopentilo, ciclohexilo, piridinilo y fenilo, donde los dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, flúor, bromo, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4) y trifluorometilo. En realizaciones preferentes, R1 es alquilo (C1-4) o diclorofenilo.

30

35

40

En una realización altamente preferente de la invención, R1 es 2,6-diclorofenilo; A es el grupo de unión  $-Y-(CH_2)_n-X-$ , donde Y está unido a R1 y es un enlace, n es 1 y X está unido al grupo fenileno y es  $-O-$ ; R2 es H; R3 es  $-(CH_2)_2-COOH$ ; y R4 es H.

45

En otras realizaciones preferentes de la invención, R1 es alquilo (C1-4); A es el grupo de unión  $-Y-(CH_2)_n-X-$ , donde Y está unido a R1 y es un enlace, n es un número entero seleccionado de 1 a 6 y X está unido al grupo fenileno / piridilo y es  $-O-$  o un enlace; R2 es H; R3 se selecciona entre  $-(CH_2)_2-COOH$ ,  $-(CH_2)_3-COOH$ ,  $-CH_2-CHCH_3-COOH$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-COOH$ ,  $-CHCH_3-CH_2-COOH$ ,  $-(CH_2)_2-PO_3H_2$ ,  $-(CH_2)_3-PO_3H_2$  y  $-(CH_2)_2-OPO_3H_2$ ; y R4 es H. Preferentemente, R1 y  $-(CH_2)_n-$  son juntos un grupo octilo lineal. Además es preferente que R3 sea  $-(CH_2)_2-PO_3H_2$ . En otra realización preferente, X es  $-O-$ .

50

El término halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo. Son halógenos preferentes flúor y cloro, y en particular cloro.

El término alquilo (C1-4) significa un grupo alquilo ramificado o sin ramificar que tiene 1-4 átomos de carbono, por

55

ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo. Un grupo alquilo preferente es metilo.

El término alcoxi (C1-4) significa un grupo alcoxi que tiene 1-4 átomos de carbono, donde el resto alquilo es como se ha definido anteriormente. Un grupo alcoxi preferente es metoxi.

5 El término alquileo (C1-4) significa un grupo alquileo ramificado o sin ramificar que tiene 1-4 átomos de carbono, por ejemplo metileno,  $-\text{CCH}_3\text{CH}_2-$ , y similares. En la definición de R3 que es alquileo (C1-4)-R5, uno o más átomos de carbono en el grupo alquileo pueden estar sustituidos (entre otros) independientemente con  $(\text{CH}_2)_2$  para formar un resto ciclopropilo, que significa formar un grupo R3 tal como



10 El término alquínilo (C2-4) significa un grupo alquínilo ramificado o sin ramificar que tiene 2-4 átomos de carbono, donde el triple enlace puede estar presente en diferentes posiciones del grupo, por ejemplo etinilo, propargilo, 1-butinilo, 2-butinilo, etc.

15 El término cicloalquilo (C3-6) significa un grupo alquilo cíclico que tiene 3-6 átomos de carbono, por lo tanto ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Son preferentes ciclopentilo y ciclohexilo.

El término cicloalqueno (C4-6) significa un grupo alqueno cíclico que tiene 4-6 átomos de carbono y que comprende uno o dos dobles enlaces, por ejemplo ciclohexenilo.

El término cicloalquileo (C3-6) significa un grupo alquilo cíclico que tiene dos puntos de unión. Es preferente 1,3-ciclobutileo, que tiene la estructura

20



25 El término bicicloalquilo (C6-8) significa un sistema de anillos condensados de dos grupos cicloalquilo que tiene en conjunto 6-8 átomos de carbono, por ejemplo el grupo biciclo[3.1.1]hept-2-ilo. El término grupo bicíclico (C8-10) significa un sistema de anillos condensados de una estructura de anillos aromática y no aromática que tiene en conjunto 8-10 átomos de carbono, por ejemplo el grupo indano.

30 El término heterociclo monocíclico incluye grupos heteroarilo monocíclicos y grupos heteromonocíclicos no aromáticos, por ejemplo furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, dioxanilo, morfolinilo, y similares.

35 El término heterociclo bicíclico incluye grupos heteroarilo bicíclicos y grupos heterobicíclicos no aromáticos, por ejemplo indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolizinilo, benzoimidazolilo, imidazotiazolilo, imidazopiridinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzodioxanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolizinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y similares. Cuando se refiere a los sustituyentes, el término "independientemente" significa que los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí en la misma molécula.

Los compuestos de la invención se pueden preparar adecuadamente mediante métodos disponibles en la técnica, y como se ilustra en la sección experimental de la presente descripción.

40 Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes de la molécula. Cada uno de tales centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos y se pretende incluir la totalidad de los posibles isómeros ópticos y diastereómeros en mezclas y en forma de compuestos puros o parcialmente purificados dentro del ámbito de la presente invención. La presente invención pretende incluir la totalidad de tales formas isoméricas de estos compuestos. La síntesis independiente de estos diastereómeros o su separación cromatográfica se puede conseguir como se conoce en la técnica mediante la modificación apropiada de la metodología que se divulga en el presente documento. Su estereoquímica absoluta se puede determinar mediante cristalografía de rayos X de productos cristalinos o compuestos intermedios cristalinos que se derivatizan, si fuera necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, se pueden separar las mezclas racémicas de los compuestos de modo que se aislen los enantiómeros individuales. La separación se puede llevar a cabo mediante métodos bien conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de separación de los diastereómeros individuales mediante métodos convencionales, tales como cristalización fraccionada o cromatografía.

55 Los compuestos pueden existir en forma de polimorfos y como tal se pretende que estén incluidos en la presente invención. Además, los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y también se pretende que tales solvatos estén incluidos dentro del ámbito de la presente invención.

También están dentro del ámbito de la invención compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos marcados isotópicamente, incluyendo compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente que se puedan detectar por PET o SPECT. Lo mismo se aplica a los compuestos de fórmula (I) marcados con [<sup>13</sup>C]-, [<sup>14</sup>C]-, [<sup>3</sup>H]-, [<sup>18</sup>F]-, [<sup>125</sup>I]- u otros átomos enriquecidos isotópicamente, adecuados para estudios de unión a receptores o metabolismo.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que son adecuadas, dentro del ámbito del juicio médico razonable, para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, ni similar, indebidas, y corresponden con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Se pueden preparar *in situ* cuando se aíslan y se purifican los compuestos de la invención, o separadamente haciéndolos reaccionar con bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases orgánicas o inorgánicas y ácidos orgánicos o inorgánicos.

Los compuestos de la invención se pueden administrar enteral o parenteralmente. La dosis exacta y el régimen de estos compuestos y las composiciones de los mismos dependerá de la actividad biológica del compuesto por sí mismo, la edad, peso y sexo del paciente, las necesidades del sujeto individual al que se administra el medicamento, el grado de afección o necesidad y el juicio del médico practicante. En general, la administración parenteral requiere dosificaciones inferiores que otros métodos de administración que son más dependientes de la adsorción. Sin embargo, las dosificaciones para seres humanos son preferentemente 0,001 - 10 mg por kg de peso corporal. En general, las dosificaciones enteral y parenteral estarán en el intervalo de 0,1 a 1,000 mg por día de principios activos totales.

Mezclados con auxiliares farmacéuticamente adecuados, por ejemplo como se describe en la referencia convencional "Remington, The Science and Practice of Pharmacy" (21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, véase especialmente la Parte 5: Pharmaceutical Manufacturing), los compuestos se pueden comprimir en unidades de dosificaciones sólidas, tales como píldoras o comprimidos, o se pueden procesar en cápsulas o supositorios. Por medio de líquidos farmacéuticamente adecuados, los compuestos también se pueden aplicar en forma de una solución, suspensión o emulsión.

Para la preparación de las unidades de dosificación, por ejemplo comprimidos, se contempla el uso de aditivos convencionales tales como cargas, colorantes, aglutinantes poliméricos y similares. En general, se puede usar cualquier aditivo farmacéuticamente adecuado que no interfiera con la función de los compuestos activos.

Vehículos adecuados con los que se pueden administrar los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares, o las mezclas de los mismos, usados en cantidades adecuadas. Las composiciones para administración intravenosa pueden ser, por ejemplo, soluciones de los compuestos de la invención en un tampón acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, las composiciones intravenosas pueden incluir, por ejemplo, agentes de solubilización, agentes estabilizantes y/o un anestésico local para aliviar el dolor en el lugar de la inyección.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular para cualquier vía de administración y comprenden al menos un compuesto de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, con cualquier ingrediente, excipiente, vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente adecuado.

"Farmacéuticamente adecuado" significa que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el receptor del mismo.

En una realización de la invención, se proporciona un juego o kit farmacéutico que comprende uno o más envases llenos con una o más composiciones farmacéuticas de la invención. Puede haber diversos materiales escritos asociados con tal envase o envases, tales como instrucciones de uso, o una nota en la forma prescrita por la agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, reflejando la nota la aprobación de la agencia de fabricación, uso, o venta para la administración humana o veterinaria.

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos que se usan en el presente documento tiene el mismo significado que entiende habitualmente un experto habitual en la materia que está relacionada la presente invención. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los que se describen en el presente documento en la práctica o el ensayo de la presente invención, se describen métodos y materiales adecuados en el presente documento.

## 55 Leyenda de la figura

Figura 1 porcentaje de alternancia de ratones macho C57BL/6J jóvenes y ancianos en el laberinto en T con vehículo (grupos de control) o con compuesto **34b** (10 mg/kg; p.o.).

60 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar adicionalmente la invención con mayor detalle.

## Ejemplos

### §1. Materiales y métodos

65 Los espectros de **resonancia magnética nuclear** (RMN <sup>1</sup>H) se determinaron en el disolvente indicado usando un

equipo Bruker Avance-I 400 con un imán de 9,4 T ( $^1\text{H}$ : 400 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz), equipado con un cabezal de sonda de banda ancha inverso BBI con gradiente Z y ATM, o un equipo Bruker Avance-DRX 600 con un imán de 14,1 T, equipado con un criocabezal de sonda de resonancia triple inverso TXI con gradiente Z y ATM, a 300 K, a menos que se indique otra cosa. Los espectros se determinaron en cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) con un 99,8 % de átomos de D; o en dimetilsulfóxido- $d_6$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) que contenían un 0,03 % v/v de tetrametilsilano; ambos se obtuvieron en Aldrich. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se ofrecen en ppm campo bajo del tetrametilsilano. Las constantes de acoplamiento J se ofrecen en Hz. La forma de los picos de los espectros de RMN se indican con los símbolos 'c' (cuadruplete), 'dc' (doblete de cuadrupletes), 't' (triplete), 'dt' (doblete de tripletes), 'd' (doblete), 'dd' (doblete de dobletes), 's' (singlete), 's a' (singlete ancho) y 'm' (multiplete). Las señales de NH y OH se identificaron después de la mezcla de la muestra con una gota de  $\text{D}_2\text{O}$ .

Los **puntos de fusión** se registraron en un aparato de medida del punto de fusión Büchi B-545.

Toda las reacciones que implicaron compuestos o condiciones **sensibles a la humedad** se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno anhidra.

Las reacciones se monitorizaron usando  **cromatografía en capa fina** (TLC) sobre láminas de plástico revestidas con sílice (gel de sílice 60 prerrevestido F254 de Merck) con el eluyente indicado. Las bandas se visualizan con luz UV (254 nm) o  $\text{I}_2$ .

### Cromatografía líquida-Espectrometría de masas (LC-MS)

**Sistema A:** Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7  $\mu\text{m}$ , de 50 x 2,1 mm con partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ . La columna se equilibra térmicamente en un horno de columna a 45 °C.

Detección: conjunto de diodos entre 210 y 260 nm

Etap	Tiempo total (min)	Flujo ( $\mu\text{l}/\text{min}$ )	A (%)	B (%)
a	0	800	95	5
1	0,1	800	95	5
2	4,5	800	10	90
3	5	800	10	90
4	5,01	800	95	5

A= 99,9 % de Agua con un 0,1 % de  $\text{CH}_3\text{COOH}$   
 B= 99,9 % de  $\text{CH}_3\text{CN}$  con un 0,1 % de  $\text{CH}_3\text{COOH}$

**Sistema B:** Columna: Waters Sunfire C18, de 30 x 4,6 mm con partículas de 2,5  $\mu\text{m}$ . La columna se equilibra térmicamente en un horno de columna a 23 °C.

Detección: medidor de UV/VIS con ajuste de longitud de onda a 254 nm + detector de dispersión de luz evaporativa operando a 70 °C y presión de 1,7 bar de  $\text{N}_2$ .

Etap	Tiempo total (min)	Flujo ( $\mu\text{l}/\text{min}$ )	A (%)	B (%)
a	0	1800	95	5
1	1,8	1800	0	100
2	2,6	1800	0	100
3	2,8	1800	95	5
4	3,0	1800	95	5

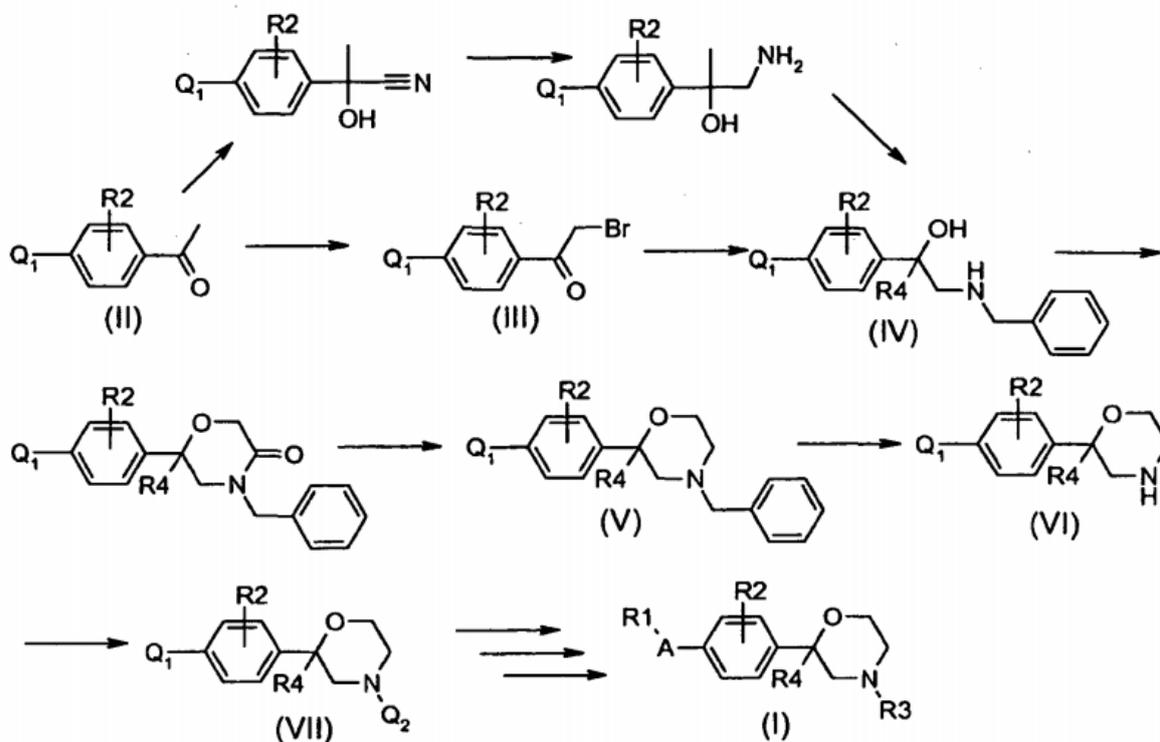
A= 99,9 % de Agua con un 0,1 % de  $\text{HCOOH}$   
 B= 99,9 % de  $\text{CH}_3\text{CN}$  con un 0,1 % de  $\text{HCOOH}$

Los tiempos de retención informados ( $t_R$ ), para el Sistema B, son para el pico en el cromatograma de Corriente Iónica Total (TIC) que mostró la masa del ion  $[\text{M}+\text{H}]^+$  con una precisión de 0,5 uma del PM exacto calculado y tenía un pico asociado en el cromatograma de Dispersión de Luz Evaporativa (ELS) con un % de área relativo (pureza) > 85 %.

### §2. Aspectos generales de las síntesis

Las síntesis adecuadas de los compuestos y compuestos intermedios reivindicados que contienen restos de 2-aril-morfolina siguen las rutas, véase el **Esquema 1**, que se describen a continuación.

## Esquema 1



Q<sub>1</sub> es un grupo igual a R<sub>1</sub>-A, o un grupo que se puede convertir en R<sub>1</sub>-A. Q<sub>2</sub> es un grupo igual a R<sub>3</sub>, o un grupo que se puede convertir en R<sub>3</sub>. Para mayor detalle, véanse los detalles completos que se ofrecen posteriormente.

5

La síntesis comienza con una acetofenona (II) sustituida adecuadamente. Las acetofenonas sustituidas adecuadamente están disponibles en el mercado o se pueden obtener a partir de otras acetofenonas disponibles en el mercado. Por ejemplo por O-alkilación de 4-hidroxiacetofenonas sustituidas o sin sustituir. Esta O-alkilación se puede realizar con un agente adecuado de alquilación tal como 1-bromooctano o bromuro de bencilo, en disolventes tales como dimetilsulfóxido (DMSO), acetona, o acetonitrilo, en presencia de una base como hidróxido potásico o carbonato potásico, a temperaturas entre 0 °C y 60 °C. A modo de ejemplo adicional, se obtuvo 1-(4-benciloxi-3-trifluorometil-fenil)-etanona a partir de 4'-fluoro-3'-(trifluorometil)acetofenona por reacción con alcohol bencilico en presencia de una base fuerte como terc-butóxido potásico, en un disolvente como tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente 70 °C.

10

La acetofenona (II) sustituida adecuadamente se broma para proporcionar 2'-bromo-acetofenonas (III). La bromación se puede realizar con bromuro de cobre(II) en un disolvente adecuado como acetato de etilo con calentamiento a reflujo; a través de la reacción del correspondiente silil enol éter, preparado con DIPEA y TMSOTf, a 0 °C, con NBS en un disolvente como diclorometano, a temperatura ambiente; o con tribromuro de tetra-N-butilamonio, en un disolvente como metanol, a temperatura ambiente.

15

La reacción de las 2'-bromoacetofenonas (III) con bencilamina, en un disolvente como etanol y cloroformo, a temperaturas entre 0 °C y temperatura ambiente, proporcionó aminocetonas (R<sub>4</sub> = H) que se redujeron directamente con un agente reductor como borohidruro sódico en un disolvente como etanol y cloroformo, a temperaturas entre 0 °C y temperatura ambiente, para proporcionar aminoalcoholes (IV, R<sub>4</sub> = H). Como alternativa, se pueden reducir las 2'-bromoacetofenonas (III) con un agente reductor adecuado como NaBH<sub>4</sub>, en un disolvente tal como 1,4-dioxano, a temperatura ambiente, seguido del tratamiento con una base, tal como KOH, en una mezcla de agua y un disolvente adecuado, tal como Et<sub>2</sub>O, para proporcionar 2-aryloxiranos, que por tratamiento con bencilamina a una temperatura de 80 °C, proporcionan aminoalcoholes (IV, R<sub>4</sub> = H). Otro método para la síntesis de aminoalcoholes (IV, R<sub>4</sub> = Me) es por reacción de una acetofenona sustituida adecuadamente con cianuro de trimetilsililo en presencia de un ácido de Lewis, como yoduro de cinc, a temperatura ambiente, puro. A continuación sigue la reducción de la cianohidrina intermedia con un agente reductor, como hidruro de litio y aluminio, en un disolvente como tetrahidrofurano, y posterior formación de imina con benzaldehído en presencia de un catalizador ácido, como ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente tal como tolueno, y finalmente la reducción de la imina intermedia con borohidruro sódico, en un disolvente como metanol, a temperaturas entre -15 °C y temperatura ambiente.

20

25

Los aminoalcoholes (IV) se pueden hacer reaccionar con un ácido cloroacético o ácido bromoacético activado en un disolvente tal como diclorometano con una base tal como trietilamina, y posterior ciclación en un disolvente tal como 2-propanol con una base tal como hidróxido potásico para proporcionar morfolin-3-onas. Estas morfolin-3-onas se pueden reducir a continuación con un agente reductor tal como borano en un disolvente tal como tetrahidrofurano, a

30

35

temperaturas entre 0 °C y temperatura ambiente, para proporcionar las N-bencilmorfolinas (V). Algunas de las N-bencilmorfolinas (V) se pueden convertir en otras N-bencilmorfolinas (V), véase el Esquema 2. Por ejemplo, se usó N-bencil-2-(4-bromofenil)-morfolina (V-Br) como material de partida en las siguientes secuencias:

Por lo tanto, el tratamiento de V-Br con n-butilitio a -75 °C, en un disolvente como tetrahidrofurano o éter dietílico, seguido de inactivación con una formamida, como N,N-dimetilformamida o N-formilmorfolina, da como resultado la formación de V-CHO. Si la especie de litio intermedia se inactiva con un isocianato adecuado, entonces se forman las correspondientes amidas V-CONHG.

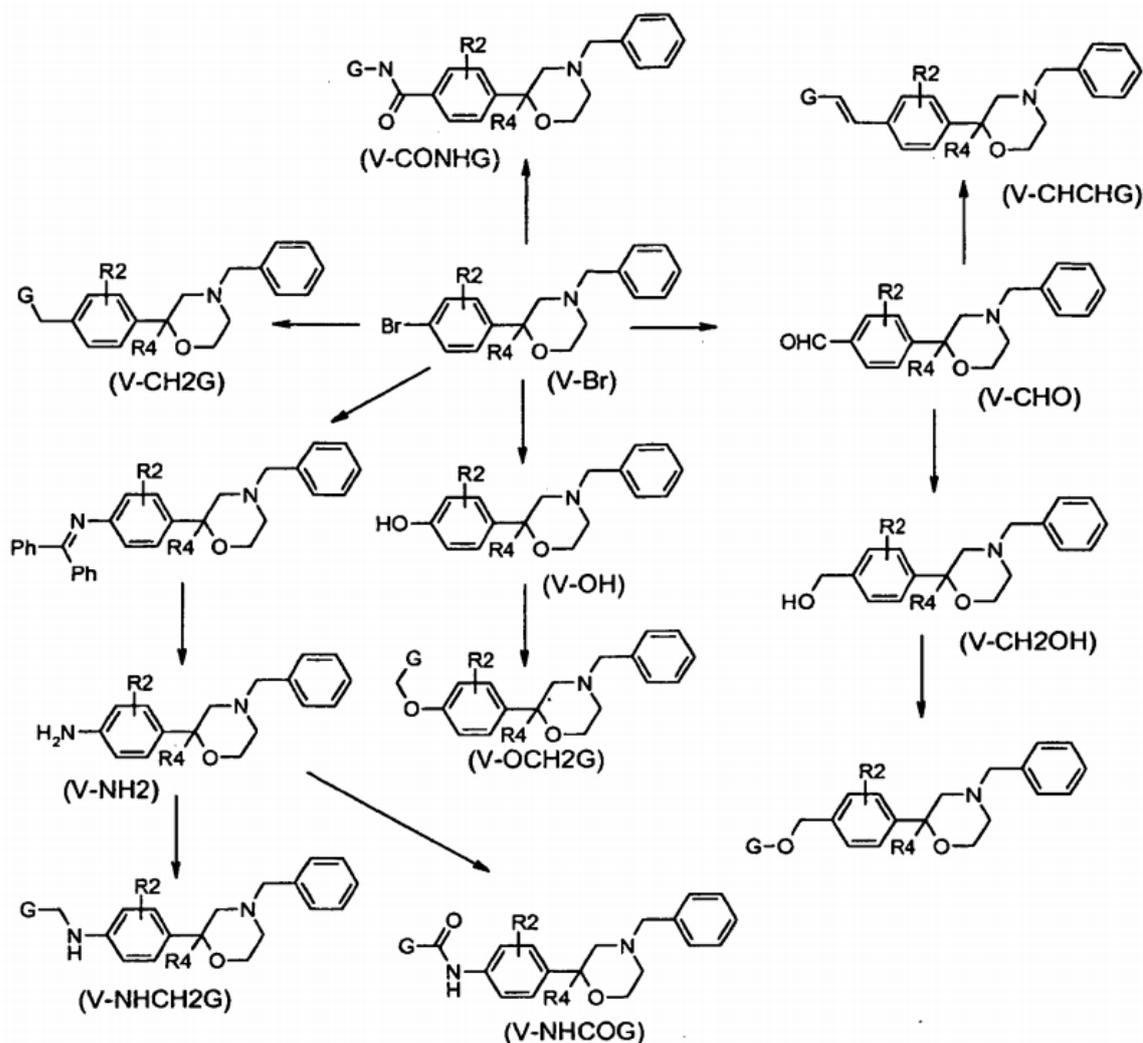
La reducción de V-CHO, con un agente reductor como borohidruro sódico, en un disolvente como metanol, a temperaturas entre 0 °C y temperatura ambiente, proporcionó los alcoholes bencílicos V-CH<sub>2</sub>OH.

Los compuestos de tipo V-CH<sub>2</sub>OH se pueden acoplar en condiciones de Mitsunobu con fenoles, en un disolvente tal como tetrahidrofurano o diclorometano, a temperatura ambiente.

Los compuestos de tipo V-CHO también se pueden acoplar con un iluro de fosfonio adecuado, en un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura de aproximadamente 70 °C, para proporcionar los compuestos de tipo V-CHCHG. El iluro se puede generar a partir de una sal de fosfonio adecuada con una base fuerte tal como hidruro sódico en un disolvente tal como tetrahidrofurano, a temperaturas de aproximadamente 0 °C.

V-Br también se podría convertir en V-OH, con un catalizador de paladio adecuado, en un disolvente como 1,4-dioxano (Anderson K.W.; Ikawa T., Tundel R.E., Buchwald S.L. J. Am. Chem. Soc. 2006 128(33), 10694-10695). Los compuestos V-OH se pueden alquilar, por ejemplo en condiciones de transferencia de fase en un disolvente tal como agua y 1,4-dioxano, con una base tal como hidróxido potásico y un catalizador de transferencia de fase como bromuro de tetrabutilamonio, a temperaturas de aproximadamente el punto de ebullición del disolvente.

## Esquema 2

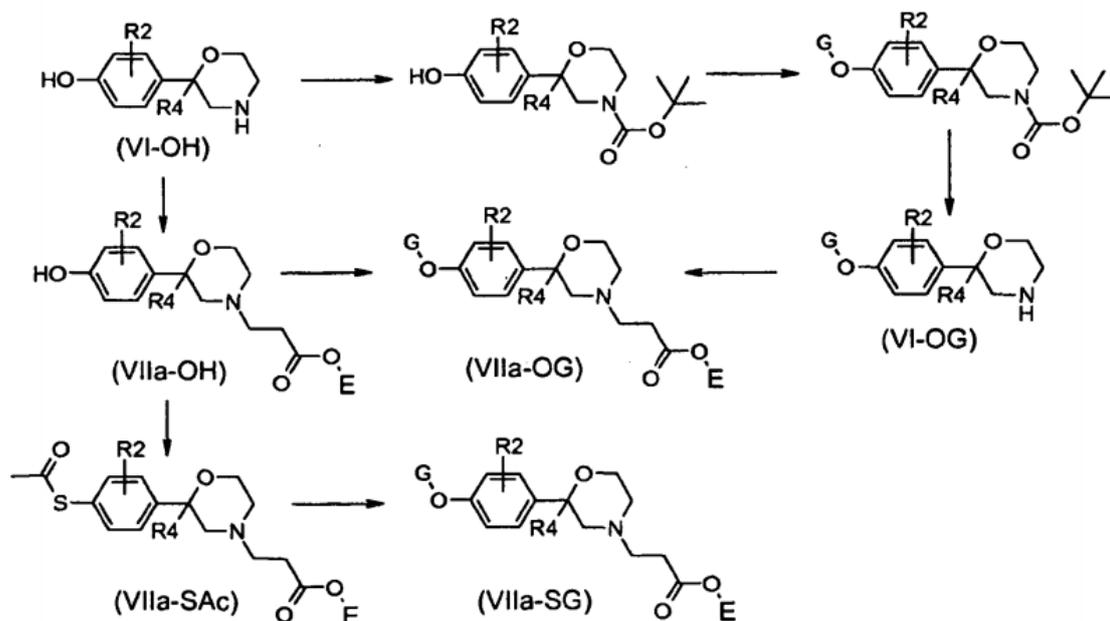


G es un grupo que es parte de R1-A en los compuestos I finales.

25

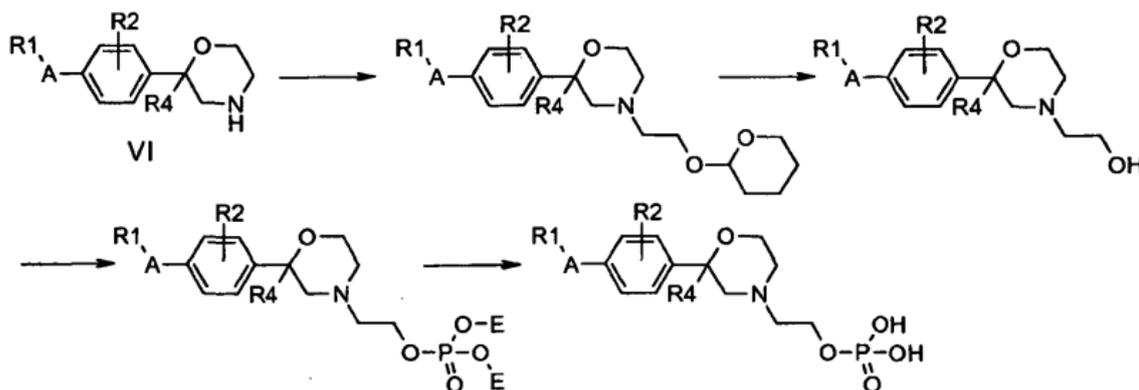
Con catálisis de paladio, IV-Br también se puede convertir en V-CH<sub>2</sub>G con un reactivo organometálico adecuado

como un reactivo de boro (reacción de Suzuki), o un reactivo de cinc (reacción de Negishi), en un disolvente como tolueno o tetrahidrofurano, a temperaturas cercanas al punto de ebullición del disolvente. V-Br también se puede acoplar con un donador de amina adecuado, como benzofenonamina, con catálisis de paladio en presencia de una base, como terc-butóxido sódico, en un disolvente como tolueno a temperaturas de aproximadamente 100 °C. El tratamiento posterior con un ácido acuoso, como ácido clorhídrico, a temperatura ambiente, conduce a los compuestos intermedios V-NH<sub>2</sub>. V-NH<sub>2</sub> se puede hacer reaccionar con un agente adecuado de alquilación y una base como N-etildisopropilamina, en un disolvente como metanol a temperatura ambiente para proporcionar las aminas secundarias V-NHCH<sub>2</sub>G. V-NH<sub>2</sub> también se puede hacer reaccionar con un agente de acilación adecuado como un cloruro de acilo, con una base adecuada como N-etildisopropilamina, en un disolvente como acetonitrilo, a temperaturas entre 0 °C y temperatura ambiente para proporcionar las amidas V-NHCOG. La retirada del grupo N-bencilo de las N-bencilmorfolinas (V), se puede hacer por hidrogenación en un disolvente tal como etanol y un catalizador como hidróxido de paladio, o como alternativa por reacción con ACE-Cl en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano, seguido de reacción del carbamato intermedio con metanol. Las morfolinas (VI) obtenidas se pueden convertir en otras morfolinas (VI) en una secuencia de etapas. Véase el **Esquema 3**. Por ejemplo, (VI-OH) se puede proteger en el nitrógeno con un grupo protector adecuado (P.G.M. Wuts, T.W. Greene Protective groups in organic synthesis, 4<sup>a</sup> ed., John Wiley & Sons, 2006), tal como terc-butiloxycarbonilo (BOC), por reacción con dicarbonato de di-terc-butilo en un disolvente tal como acetonitrilo a temperatura ambiente. Posteriormente, el grupo fenólico se puede hacer reaccionar con un reactivo alquilante adecuado en un disolvente tal como acetonitrilo, en presencia de una base tal como carbonato potásico, a temperatura ambiente. A continuación se puede retirar el grupo terc-butiloxycarbonilo (BOC) por tratamiento con un ácido, tal como cloruro de hidrógeno, en un disolvente tal como etanol, a temperaturas entre temperatura ambiente y 60 °C, para proporcionar una morfolina modificada (VI-OG).

**Esquema 3**

Las morfolinas (VI) se pueden hacer reaccionar con un éster de ácido (met)acrílico, en la denominada adición de Michael, en un disolvente tal como acetonitrilo, metanol, o *N,N*-dimetilformamida, a temperaturas entre temperatura ambiente y 85 °C, y finalmente con la adición de alguna base como trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, para proporcionar ésteres del ácido morfolin-4-il-propiónico (VIIa, Q<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR'). En los casos donde los ésteres del ácido morfolin-4-il-propiónico (VIIa, Q<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR') contienen un grupo fenólico (VIIa-OH), estos compuestos se pueden modificar de la siguiente manera: por reacción con un reactivo alquilante adecuado, tal como un bromuro de alquilo o un cloruro de alquilo, en presencia de una base, tal como carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente tal como acetonitrilo y/o tetrahidrofurano, a temperatura ambiente, para proporcionar los compuestos de tipo VIIa-OG. Como alternativa, VIIa-OH se puede convertir en VIIa-OG, por reacción con un alcohol adecuado, en presencia de trifenilfosfina, y un reactivo azo adecuado, como azodicarboxilato de diisopropilo, en un disolvente tal como tetrahidrofurano o diclorometano. Además, VII-OH se puede convertir en el correspondiente éster de ácido trifluorometanosulfónico por reacción con *N*-fenilbis(trifluorometano-sulfonimida) en presencia de una base, tal como Et<sub>3</sub>N, en un disolvente, tal como CHCl<sub>3</sub>, a una temperatura entre temperatura ambiente y 60 °C. Estos ésteres de ácido trifluorometanosulfónico se pueden hacer reaccionar a continuación con tioacetato con catálisis de paladio, en un disolvente tal como tolueno, a 110 °C, para proporcionar los tioésteres VIIa-SAc. La hidrólisis básica del tioéster, con una base tal como NaOH, en un disolvente tal como EtOH y agua, a 0 °C, seguida directamente de alquilación con un reactivo alquilante adecuado, a temperatura ambiente, proporciona los tioésteres VIIa-SG.

Los compuestos de tipo VIIa-OG y VIIa-SG se pueden convertir en los compuestos I finales por hidrólisis básica o ácida del éster, dependiendo de la naturaleza del grupo E. A modo de ejemplo, los ésteres de terc-butilo (E = C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) se pueden tratar con un ácido, tal como ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno, en un disolvente tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o 1,4-dioxano, a temperatura ambiente. A modo de ejemplo adicional, los ésteres de etilo (E = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) se pueden tratar con una base, tal como hidróxido sódico o hidróxido de litio, en disolventes tales como etanol, THF, y/o agua, a temperaturas entre la temperatura ambiente y 70 °C. Los compuestos de tipo VI también se pueden sustituir en el nitrógeno por reacción con un reactivo alquilante adecuado como un bromuro de alquilo o un cloruro de alquilo, en presencia de una base como carbonato potásico, trietilamina, o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, opcionalmente en presencia de yoduro sódico, en un disolvente tal como acetonitrilo o DMF, a temperaturas entre la temperatura ambiente y 100 °C. Además, los compuestos de tipo VI también se pueden acilar en el nitrógeno, con un cloruro de ácido u otro reactivo de acilación activado, en presencia de una base tal como N-etildisopropilamina, en un disolvente tal como acetonitrilo, a temperatura ambiente. Los compuestos de tipo VI también se pueden modificar en el nitrógeno con un grupo éster de ácido 2,2-difluoropropiónico, mediante la siguiente secuencia de etapas (Cheguillaume A. Lacroix S., Marchand-Brynaert J. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 2375): en primer lugar reacción con 1H-benzotriazol-1-metanol en un disolvente tal como etanol, a temperaturas de aproximadamente 50 °C; a continuación reacción con un reactivo de cinc preparado a partir de cinc en polvo, cloruro de trimetilsililo y un bromodifluoroacetato, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, a temperaturas de aproximadamente 70 °C. Las morfolinas de tipo VI también se puede modificar en el nitrógeno por reacción con un diéster de vinilfosfonato, en un disolvente tal como acetonitrilo a temperaturas de aproximadamente 85 °C. Los compuestos de tipo I donde R<sub>3</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> se pueden sintetizar como se muestra en el **Esquema 4**.

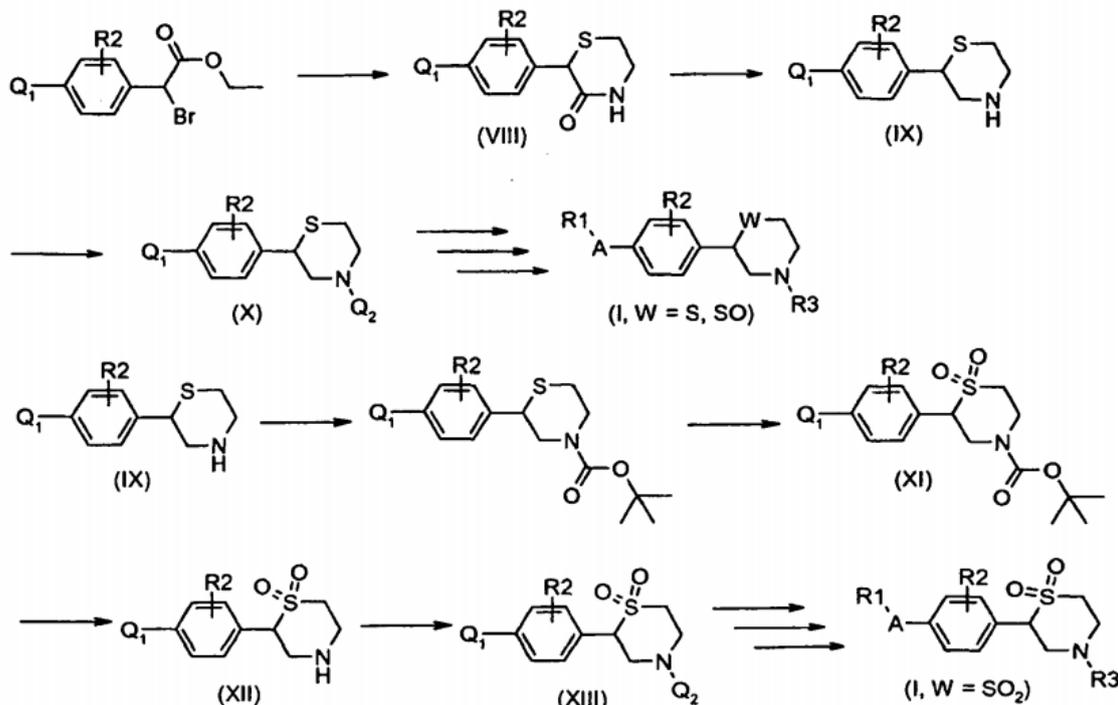
**Esquema 4**

Por lo tanto, se hace reaccionar una morfolina VI sustituida adecuada con 2-(2-cloroetoxi)tetrahydro-2H-pirano, en presencia de una base, tal como carbonato potásico, y yoduro sódico, en un disolvente tal como DMF, a una temperatura de aproximadamente 100 °C. El grupo tetrahydro-2H-pirano se retira por tratamiento con un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente tal como metanol, a temperatura ambiente. El alcohol formado se trata a continuación con un reactivo de fosoramidito tal como N,N-diisopropilfosoramidito de di-terc-butilo, en presencia de tetrazol, en una mezcla de disolventes, tal como THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y CH<sub>3</sub>CN, a temperatura ambiente, y se oxida posteriormente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o hidroperóxido de terc-butilo en los mismos disolventes, a temperatura ambiente. La hidrólisis parcial de los ésteres de fosfato se puede realizar en condiciones que dependen de la naturaleza de los grupos E. Por ejemplo los ésteres de di-terc-butilo se pueden hidrolizar por tratamiento con un ácido, tal como TFA, en un disolvente tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a temperatura ambiente. A modo de ejemplo adicional, los ésteres de dietilo se pueden hacer reaccionar con bromotrimetilsilano en un disolvente tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a temperatura ambiente, seguido de tratamiento con metanol para efectuar la hidrólisis.

Los compuestos donde W es -S-, -SO- o -SO<sub>2</sub>- se pueden preparar como se describe a continuación y se muestra en el **Esquema 5**.

40

## Esquema 5



$Q_1$  es un grupo igual a R1-A, o un grupo que se puede convertir en R1-A.  $Q_2$  es un grupo igual a R3, o un grupo que se puede convertir en R3. Para mayor detalle, véanse los detalles completos que se ofrecen posteriormente.

5

La síntesis comienza con un éster de ácido bromo-fenil-acético sustituido adecuadamente. Los ésteres de ácido bromo-fenil-acético sustituidos adecuadamente están disponibles en el mercado o se pueden obtener de acuerdo con métodos conocidos en la bibliografía. El éster de ácido bromo-fenil-acético se hace reaccionar con 2-aminoetanotiol, en presencia de una base, tal como carbonato potásico, en un disolvente tal como etanol, a temperatura ambiente, para obtener 2-aril-tiomorfolin-3-onas (VIII). Estas tio-morfolin-3-onas se pueden reducir a continuación con un agente reductor tal como borano en un disolvente tal como tetrahidrofurano, a temperaturas entre 0 °C y temperatura ambiente, para proporcionar las 2-aril-tiomorfolinas (IX). Las tiomorfolinas (IX) se pueden hacer reaccionar con un éster de ácido (met)acrílico, en la denominada adición de Michael, en un disolvente tal como acetonitrilo, metanol, o *N,N*-dimetilformamida, a temperaturas entre la temperatura ambiente y 85 °C, y finalmente con la adición de alguna base como trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, para proporcionar ésteres de ácido morfolin-4-il-propiónico (X,  $Q_2 = CH_2CH_2COOR'$ ). En el caso donde los ésteres de ácido tiomorfolin-4-il-propiónico (X,  $Q_2 = CH_2CH_2COOR'$ ) están sustituidos con bromo (X,  $Q_1 = Br$ ), el bromo se puede reemplazar por yodo (X,  $Q_1 = I$ ) en una reacción con yoduro sódico, catalizada con yoduro de cobre(I), en presencia de *N,N*-dimetiletilendiamina, en un disolvente tal como 1,4-dioxano, a temperaturas de aproximadamente 130 °C, en un recipiente cerrado. Posteriormente, el yodo (X,  $Q_1 = I$ ) se puede sustituir por un alcohol adecuado, en presencia de una base tal como carbonato de cesio, y catalizado con yoduro de cobre(I) y 1,10-fenantrolina, en un disolvente tal como tolueno, a una temperatura de aproximadamente 110 °C, para obtener compuestos donde  $Q_1$  es igual a R1-A, y  $Q_2 = CH_2CH_2COOR'$ . En el caso de que R' sea terc-butilo, el éster se puede hidrolizar con ácido, tal como ácido clorhídrico, en un disolvente tal como 1,4-dioxano, a temperaturas entre la temperatura ambiente y 80 °C, para proporcionar los compuestos (I, W = S). Las tiomorfolinas (X, W = S,  $Q_1 = R1-A$ ,  $Q_2 = CH_2CH_2COOR'$ ), se pueden oxidar con un reactivo oxidante tal como peroximonosulfato potásico (Oxone<sup>®</sup>), en un disolvente tal como metanol/agua, a temperaturas entre 0 °C y temperatura ambiente para proporcionar los 1-óxidos de tiomorfolina (X, W = SO,  $Q_1 = R1-A$ ,  $Q_2 = CH_2CH_2COOR'$ ). En el caso de que R' sea terc-butilo, la hidrólisis ácida como se ha descrito para las tiomorfolinas proporciona los compuestos (I, W = SO).

Las tiomorfolinas (IX) se pueden proteger en el nitrógeno con un grupo protector adecuado (P.G.M. Wuts, T.W. Greene Protective groups in organic synthesis, 4<sup>a</sup> ed., John Wiley & Sons, 2006), tal como terc-butiloxicarbonilo (BOC), por reacción con dicarbonato de di-terc-butilo en un disolvente tal como acetonitrilo a temperatura ambiente. Posteriormente, las tiomorfolinas se pueden oxidar con un reactivo oxidante tal como ácido 3-cloroperoxibenzoico, en un disolvente tal como diclorometano, a temperaturas entre 0 °C y temperatura ambiente, para obtener 1,1-dióxidos de tiomorfolina (XI). A continuación se puede retirar el grupo terc-butiloxicarbonilo (BOC) por tratamiento con un ácido, tal como cloruro de hidrógeno, en un disolvente tal como etanol, a temperaturas entre la temperatura ambiente y 60 °C, para proporcionar 1,1-dióxidos de tiomorfolina modificados (XII). Los 1,1-dióxidos de tiomorfolina se pueden hacer reaccionar a continuación en la denominada reacción de Michael como se ha descrito anteriormente para las tiomorfolinas, para obtener los compuestos XIII ( $Q_2 = CH_2CH_2COOR'$ ). En el caso de que los

35

- compuestos XIII estén sustituidos con bromo (Q1 = Br), se puede sustituir por un alcohol adecuado, en presencia de una base tal como carbonato de cesio, y catalizada con un catalizador de paladio, tal como Pd(AcO)<sub>2</sub>, y un ligando de fosfina adecuado, en un disolvente tal como tolueno, a una temperatura de aproximadamente 100 °C, para obtener los compuestos XIII (W = SO<sub>2</sub>, Q1 = R<sup>1</sup>-A, Q2 = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR<sup>1</sup>). En el caso de que R<sup>1</sup> sea terc-butilo, la hidrólisis ácida como se ha descrito para las tiomorfolinas proporciona los compuestos (I, W = SO<sub>2</sub>).

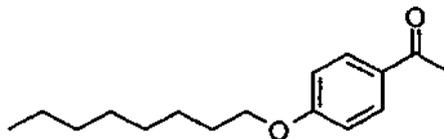
### Abreviaturas

ACE-Cl	Cloroformiato de 1-cloroetilo
AcCl	Cloruro de acetilo
AlCl <sub>3</sub>	Cloruro de aluminio
9-BBN	Dímero de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano
BH <sub>3</sub> ·THF	Complejo de borano y tetrahidrofurano
n-BuLi	n-Butil litio
nBu <sub>4</sub> NBr	Cloruro de tetrabutilamonio
CHCl <sub>3</sub>	Cloroformo
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano
CH <sub>3</sub> CN	Acetonitrilo
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de cesio
CuBr <sub>2</sub>	Bromuro de cobre(II)
CuI	Yoduro de cobre(I)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
Et <sub>2</sub> O	Dietyl éter
EtOH	Etanol
EtOAc	Acetato de etilo
HCl	Cloruro de hidrógeno
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Ácido sulfúrico
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato potásico
KHCO <sub>3</sub>	Bicarbonato potásico
KI	Yoduro potásico
KOH	Hidróxido potásico
KOtBu	terc-Butóxido potásico
LiAlH <sub>4</sub>	Hidruro de litio y aluminio
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
LiOH	Hidróxido de litio
Mel	Yoduro de metilo
MeMgBr	Bromuro de metilmagnesio
MeOH	Metanol
min.	minutos
NaBH <sub>4</sub>	Borohidruro sódico
NaHCO <sub>3</sub>	Bicarbonato sódico
NaI	Yoduro sódico
NaN <sub>3</sub>	Azida sódica
NaOH	Hidróxido sódico
NaOtBu	terc-Butóxido sódico
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato sódico
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
PBr <sub>3</sub>	Tribromuro de fósforo
Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II)
PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)
iPr <sub>2</sub> O	Diisopropil éter
TA	Temperatura ambiente
SiO <sub>2</sub>	Gel de Sílice
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMSCI	Clorotrimetilsilano
TMSOTf	Trifluorometanosulfonato de trimetilsililo
p-TsOH	Monohidrato de ácido p-toluenosulfónico
ZrCl <sub>4</sub>	Tetracloruro de circonio

## §3. Síntesis de compuestos intermedios

## Aрил(tio)morfolinas

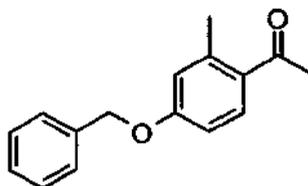
5



10

**1-(4-Octiloxi-fenil)-etanona:** A una solución de 4'-hidroxiacetofenona (25,0 g; 183,6 mmol) en DMSO (300 ml) se añadió KOH (11,3 g; 201,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a TA. Después de 1 hora la mezcla de reacción se enfrió (0 °C) y se añadió 1-bromooctano (34,9 ml; 201,9 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc/solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O: hexanos 1:3) para proporcionar 1-(4-octiloxi-fenil)-etanona (43,08 g).

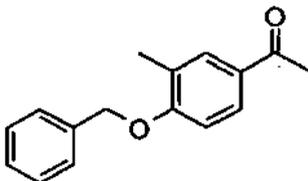
15



20

**1-(4-Benciloxi-2-metilfenil)-etanona:** Una mezcla de 4'-hidroxi-2'-metilacetofenona (24,88 g; 165,7 mmol), KI (5,50 g; 33,1 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (34,3 g; 248,5 mmol) y bromuro de bencilo (21,7 ml; 182,2 mmol) en acetona (200 ml) se agitó durante una noche a TA. Posteriormente la mezcla resultante se filtró y se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1-(4-benciloxi-2-metilfenil)-etanona, que se usó como tal.

25



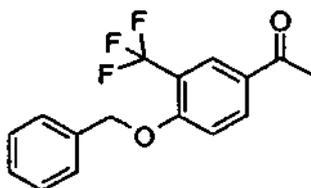
30

**1-(4-Benciloxi-3-metilfenil)-etanona :** Una mezcla de 4'-hidroxi-3'-metilacetofenona (10,00 g; 66,6 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,80 g; 99,9 mmol) en acetona (100 ml) se agitó, a TA durante 40 minutos. Posteriormente, se añadió bromuro de bencilo (7,9 ml; 66,6 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2,5 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con amoníaco acuoso al 5 %, agua, y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1-(4-benciloxi-3-metilfenil)-etanona (15,86 g).

El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con un método similar:

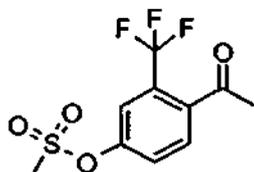
**1-(4-Benciloxi-3-metoxi-fenil)-etanona**

35



**1-(4-Benciloxi-3-trifluorometil-fenil)-etanona:** una mezcla de alcohol bencilico (10,9 ml; 104,98 mmol) y KOtBu (12,96 g; 115,5 mmol) en THF (500 ml) se calentó a reflujo durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió 4'-fluoro-3'-(trifluorometil)acetofenona (21,64 g; 105 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante otras 2 horas. Después de

enfriar a TA, la mezcla se repartió entre EtOAc y una solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O: hexanos 1:2,5) para proporcionar 1-(4-benciloxi-3-trifluorometil-fenil)-etanona (22,37 g).

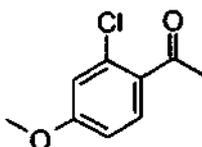


5

**Éster de 4-acetil-3-trifluorometil-fenilo de ácido metanosulfónico:** a una solución de 1-(4-hidroxi-2-trifluorometil-fenil)-etanona (29,74 g; 145,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml) y THF (120 ml) se añadió Et<sub>3</sub>N (24,4 ml; 174,8 mmol), a 0 °C. A la mezcla resultante se añadió gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (12,5 ml; 160,3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml), a 0 °C. Posteriormente la mezcla se agitó durante una noche a TA, y se vertió en hielo-agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl acuoso 1 M y agua; se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar éster de 4-acetil-3-trifluorometilfenilo de ácido metanosulfónico (40,47 g), que se usó como tal.

15 Los siguientes compuestos se prepararon de formas análogas:

**Éster de 4-acetil-2-cloro-fenilo de ácido metanosulfónico**  
**Éster de 4-acetil-3-fluoro-fenilo de ácido metanosulfónico**

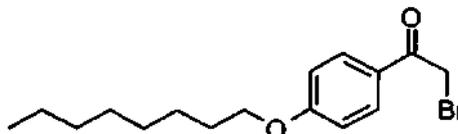


20

**1-(2-Cloro-4-metoxi-fenil)-etanona**

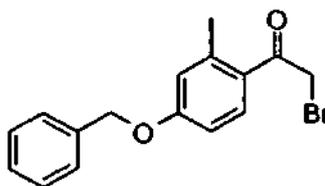
A una mezcla de AlCl<sub>3</sub> (42,08 g; 315,60 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml) se añadió gota a gota 3-cloroanisol (22,50 g; 157,80 mmol), a -30 °C. A la mezcla resultante se añadió gota a gota una solución de AcCl (10,50 ml; 147,63 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) a una velocidad tal que la temperatura se mantuviera por debajo de -15 °C. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a -10 °C. Posteriormente, la mezcla se vertió en hielo y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O/hexanos 1:9) para proporcionar 1-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-etanona (17,68 g).

30



**2-Bromo-1-(4-octiloxi-fenil)-etanona:** a una solución de 1-(4-octiloxi-fenil)-etanona (43,0 g; 173,1 mmol) en EtOAc (200 ml) se añadió CuBr<sub>2</sub> (77,3 g; 346,2 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Kieselguhr. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa al 10 % de tiosulfato sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O: hexanos 1:7) para proporcionar 2-bromo-1-(4-octiloxi-fenil)-etanona (36,3 g).

35



40

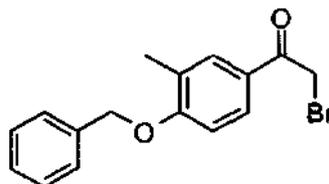
**1-(4-Benciloxi-2-metil-fenil)-2-bromo-etanona:** a una solución de 1-(4-benciloxi-2-metilfenil)-etanona (42,00 g; 174,8 mmol) en MeOH (300 ml) se añadió tribromuro de tetra-N-butilamonio (84,28 g; 174,8 mmol) y la mezcla se

agitó durante una noche a TA. Posteriormente, el MeOH se evaporó al vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc (300 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O: hexanos 1:1) para proporcionar 1-(4-benciloxi-2-metil-fenil)-2-bromo-etanona (49,93 g).

5

El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con un método similar:

**1-(4-Benciloxi-3-trifluorometil-fenil)-2-bromo-etanona**



10

**1-(4-Benciloxi-3-metil-fenil)-2-bromo-etanona:** a una solución de 1-(4-benciloxi-3-metil-fenil)-etanona (12,89 g; 53,1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió, gota a gota, a 0 °C, DIPEA (10,9 ml; 63,7 mmol) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (11,1 ml; 61,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora, y posteriormente, se añadió NBS (10,87 g; 61,1 mmol) en una porción. La mezcla se dejó calentar a TA en agitación durante una noche. A continuación, la mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua dos veces, y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar 1-(4-benciloxi-3-metil-fenil)-2-bromo-etanona (11,90 g).

15

20 Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un método similar:

**1-(4-Benciloxi-3-metoxi-fenil)-2-bromo-etanona**

**Éster de 4-(2-bromo-acetil)-3-trifluorometil-fenilo de ácido metanosulfónico**

**Éster de 4-(2-bromo-acetil)-2-cloro-fenilo de ácido metanosulfónico**

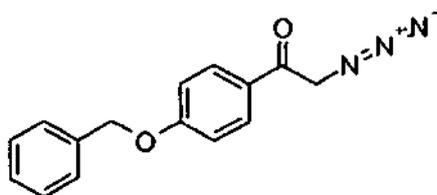
25

**Éster de 4-(2-bromo-acetil)-3-fluoro-fenilo de ácido metanosulfónico**

**1-(3-Benciloxi-fenil)-2-bromo-etanona**

**2-Bromo-1-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-etanona**

**2-Bromo-1-(5-bromo-piridin-2-il)-etanona**

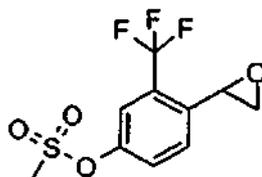


30

**2-Azido-1-(4-benciloxi-fenil)-etanona**

A una mezcla de 1-(4-benciloxi-fenil)-2-bromo-etanona (28,55 g; 93,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml) y agua (30 ml) se añadieron nBu<sub>4</sub>NBr (1,51 g; 4,7 mmol) y NaN<sub>3</sub> (6,69 g; 102,9 mmol) en una porción. Después de 4h a TA, las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2-azido-1-(4-benciloxi-fenil)-etanona (23,64 g).

35



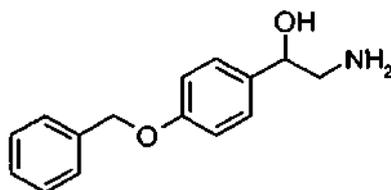
40

**Éster de 4-oxiranil-3-trifluorometil-fenilo de ácido metanosulfónico:** a una solución de éster de 4-(2-bromo-acetil)-3-trifluorometil-fenilo de ácido metanosulfónico (33,95 g; 89,3 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) se añadió gota a gota una solución de NaBH<sub>4</sub> (2,37 g; 62,5 mmol) en agua (47 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2,5

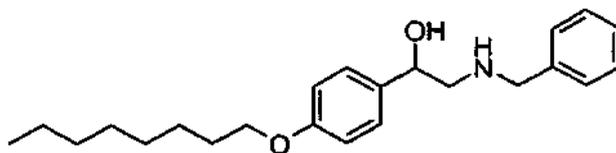
horas, posteriormente, se inactivó con HCl acuoso 0,5 M (125 ml), y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en  $\text{Et}_2\text{O}$  (500 ml) y se trató con una solución de KOH (4,19 g; 74,7 mmol) en agua (100 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar a TA, los componentes volátiles se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para proporcionar éster de 4-oxiranil-3-trifluorometil-fenilo de ácido metanosulfónico (23,54 g).

Los siguientes compuestos se prepararon de formas análogas:

**Éster de 4-oxiranil-3-fluoro-fenilo de ácido metanosulfónico**  
**Éster de 4-oxiranil-2-cloro-fenilo de ácido metanosulfónico**  
**2-(2-Cloro-4-metoxi-fenil)-oxirano**



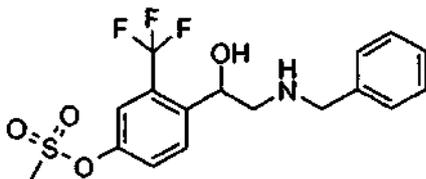
**2-Amino-1-(4-benciloxi-fenil)-etanol:** a una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (8,18 g; 215,6 mmol) en THF (100 ml), se añadió gota a gota una solución de 2-azido-1-(4-benciloxifenil)-etanona (23,05 g; 86,2 mmol) en THF (200 ml), a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min y posteriormente 2 horas a TA. Después de esto, se añadieron consecutivamente agua (50 ml), y solución acuosa 2 M de NaOH (150 ml). El precipitado formado se retiró por filtración sobre Kieselguhr, y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío y la fase acuosa remanente se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-amino-1-(4-benciloxi-fenil)-etanol (20,10 g)



**2-Bencilamino-1-(4-octiloxi-fenil)-etanol:** a una suspensión enfriada (0 °C) de 2-bromo-1-(4-octiloxi-fenil)-etanona (36,1 g; 110,3 mmol) en EtOH (500 ml) y  $\text{CHCl}_3$  (100 ml) se añadió bencilamina (48,2 ml; 441,2 mmol). Después de 30 minutos se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante otras 2 horas a TA. Posteriormente la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió  $\text{NaBH}_4$  (6,26 g; 165,5 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora y después de esto otras 4 horas a TA. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso 1 M (750 ml) a 0 °C y se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y NaOH acuoso 2 N. La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc) para obtener 2-bencilamino-1-(4-octiloxi-fenil)-etanol (22,58 g).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un método similar:

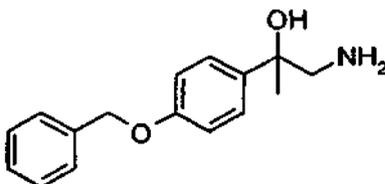
**2-Bencilamino-1-(4-bromo-fenil)-etanol**  
**2-Bencilamino-1-(4-benciloxi-fenil)-etanol**  
**2-Bencilamino-1-(4-benciloxi-2-metil-fenil)-etanol**  
**2-Bencilamino-1-(4-benciloxi-3-metil-fenil)-etanol**  
**2-Bencilamino-1-(4-benciloxi-3-trifluorometil-fenil)-etanol**  
**2-Bencilamino-1-(4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-etanol**  
**2-Bencilamino-1-(3-benciloxi-fenil)-etanol**  
**2-(Benzhidril-amino)-1-(5-bromo-piridin-2-il)-etanol**



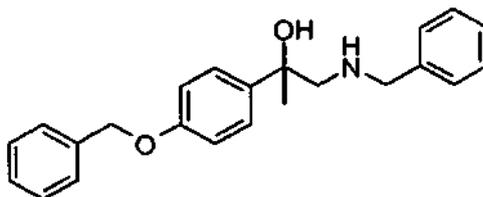
5 **Éster de 4-(2-bencilamino-1-hidroxi-etil)-3-trifluorometil-fenilo de ácido metanosulfónico:** se disolvió éster de 4-oxiranil-3-trifluorometil-fenilo de ácido metanosulfónico (23,54 g; 79,2 mmol) en bencilamina (26 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar a TA, se añadió Et<sub>2</sub>O y la mezcla se enfrió a 0 °C. El precipitado formado se recogió por filtración, se lavó con Et<sub>2</sub>O, y se secó al vacío, a 40 °C, para proporcionar éster de 4-(2-bencilamino-1-hidroxi-etil)-3-trifluorometil-fenilo de ácido metanosulfónico en forma de un sólido de color blanco (26,87 g) que se usó como tal.

10 Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar:

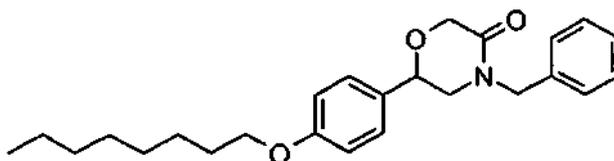
**Éster de 4-(2-bencilamino-1-hidroxi-etil)-3-fluoro-fenilo de ácido metanosulfónico**  
**Éster de 4-(2-bencilamino-1-hidroxi-etil)-2-cloro-fenilo de ácido metanosulfónico**  
**2-Bencilamino-1-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-etanol**



15 **1-Amino-2-(4-benciloxi-fenil)-propan-2-ol:** una mezcla de 1-(4-benciloxi-fenil)-etanon (18,50 g; 81,8 mmol), yoduro de cinc (0,52 g; 1,6 mmol) y cianuro de trimetilsililo (33,8 ml; 269,8 mmol) se agitó durante una noche a TA. Posteriormente, el exceso de cianuro de trimetilsililo se retiró al vacío, y el residuo se disolvió en THF (100 ml). La solución resultante se añadió, gota a gota, a una mezcla de hidruro de litio y aluminio (12,7 g; 335,2 mmol) en THF (200 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se trató sucesivamente con agua (13 ml), NaOH acuoso 2 M (26 ml), y agua (13 ml). Después de esto la mezcla se calentó a reflujo durante 15 minutos, se enfrió de nuevo a TA, se filtró sobre Kieselguhr, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, MeOH) para proporcionar 1-amino-2-(4-benciloxi-fenil)-propan-2-ol (18,15 g).



30 **1-Bencilamino-2-(4-benciloxi-fenil)-propan-2-ol:** una mezcla de 1-amino-2-(4-benciloxi-fenil)-propan-2-ol (1,26 g; 4,9 mmol), benzaldehído (0,55 ml; 5,4 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (0,04 g; 0,24 mmol) en tolueno (30 ml) se calentó a reflujo en un aparato de Dean-Stark, durante una noche. Posteriormente, la mezcla se enfrió a TA y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se suspendió en MeOH (30 ml), se enfrió a -15 °C, y se trató con NaBH<sub>4</sub> (0,74 g; 19,6 mmol), en porciones. Después de que se completara la adición, la mezcla se calentó a TA y se agitó durante una hora. Posteriormente, el MeOH se retiró al vacío. El residuo se repartió entre Et<sub>2</sub>O y NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O: hexanos 2:1) para obtener 1-bencilamino-2-(4-benciloxi-fenil)-propan-2-ol (1,07 g).



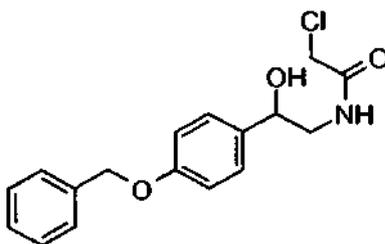
5 **4-Bencil-6-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-3-ona:** a una solución de 2-bencilamino-1-(4-octiloxi-fenil)-etanol (22,50 g; 63,3 mmol) y Et<sub>3</sub>N (9,7 ml; 69,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de cloroacetilo (5,5 ml; 69,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml), a 0 °C. Después de 1 hora a 0 °C la mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso 1 M (200 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub>, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 2-propanol (250 ml) y se añadió KOH (4,26 g; 76 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora y posteriormente se concentró al vacío. El producto en bruto se repartió entre EtOAc y HCl acuoso 0,5 M. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub>, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío para proporcionar 4-bencil-6-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-3-ona (22,30 g) que se usó como tal en la siguiente etapa.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un método similar:

- 15 **4-Bencil-6-(4-bromo-fenil)-morfolin-3-ona**  
**4-Bencil-6-(4-benciloxi-fenil)-morfolin-3-ona**  
**4-Bencil-6-(4-benciloxi-2-metil-fenil)-morfolin-3-ona**  
**4-Bencil-6-(4-benciloxi-3-metil-fenil)-morfolin-3-ona**  
 20 **4-Bencil-6-(4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-morfolin-3-ona**  
**4-Bencil-6-(4-benciloxi-3-trifluorometil-fenil)-morfolin-3-ona**  
**4-Bencil-6-(4-benciloxi-fenil)-6-metil-morfolin-3-ona**  
**4-Bencil-6-(3-benciloxi-fenil)-morfolin-3-ona**  
**4-Bencil-6-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-morfolin-3-ona**  
 25 **4-Benzhidril-6-(5-bromo-piridin-2-il)-morfolin-3-ona**

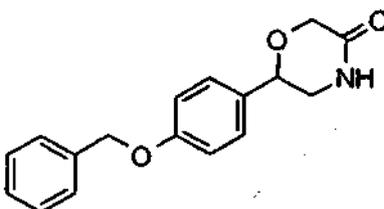
Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un método similar a partir de ésteres de fenilo de ácido metanosulfónico usando 2,5 equivalentes de KOH en lugar de 1,25 equivalentes.

- 30 **4-Bencil-6-(4-hidroxi-2-trifluorometil-fenil)-morfolin-3-ona**  
**4-Bencil-6-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-morfolin-3-ona**  
**4-Bencil-6-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-morfolin-3-ona**

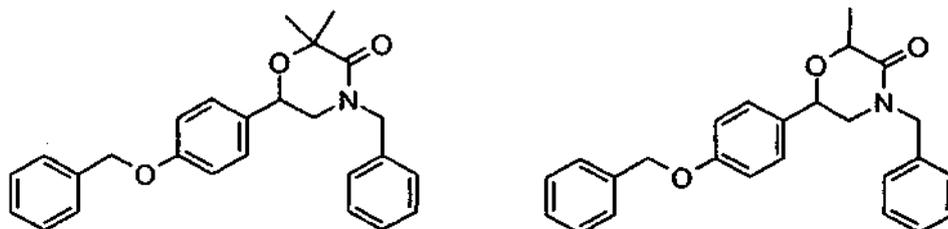


35 **N-[2-(4-Benciloxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-cloro-acetamida:** a una mezcla de 2-amino-1-(4-benciloxi-fenil)-etanol (20,10 g; 82,6 mmol), Et<sub>3</sub>N (13,82 ml; 99,1 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) y MeOH (20 ml) se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (7,24 ml; 90,9 mmol) a -10 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche, y posteriormente se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc) para proporcionar N-[2-(4-benciloxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-cloro-acetamida (17,45 g).

40

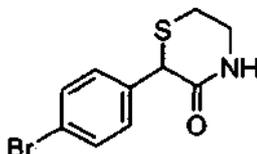


5 **6-(4-Benciloxi-fenil)-morfolin-3-ona:** a una solución de KOtBu (6,68 g; 59,5 mmol) en 2-metil-2-butanol (100 ml) se añadió gota a gota una solución de N-[2-(4-benciloxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-cloro-acetamida (17,30 g; 54,1 mmol) en THF (100 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a TA y a continuación se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se trató con una solución acuosa 1 M de HCl, a 0 °C. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 6-(4-benciloxi-fenil)-morfolin-3-ona (14,10 g).



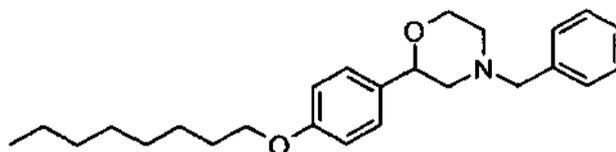
10 **4-Bencil-6-(4-benciloxi-fenil)-2,2-dimetil-morfolin-3-ona y 4-Bencil-6-(4-benciloxi-fenil)-2-metil-morfolin-3-ona:** a una solución de 4-bencil-6-(4-benciloxi-fenil)-morfolin-3-ona (6,90 g; 18,5 mmol) en THF (100 ml) se añadió gota a gota una solución de LiHMDS en THF (18,5 ml; 1,00 mol/l; 18,5 mmol), a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 15 minutos, posteriormente, se añadió Mel (1,15 ml; 18,5 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -78 °C. La secuencia de adición de LiHMDS y Mel, se repitió tres veces. Después de la última adición de Mel  
15 la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche. A continuación se añadió una solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O/hexanos 1:1) para proporcionar dos compuestos. El compuesto menos polar fue 4-bencil-6-(4-benciloxifenil)-2,2-dimetil-morfolin-3-ona (1,90 g), y el compuesto más polar fue 4-bencil-6-(4-benciloxi-fenil)-2-metil-morfolin-3-ona (3,81 g).

20



25 **2-(4-Bromo-fenil)-tiomorfolin-3-ona:** a una solución de clorhidrato de 2-aminoetanotiol (6,93 g; 61 mmol) en EtOH (400 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16,86 g; 122 mmol), a TA, seguido después de 15 minutos de éster de etilo de ácido bromo-(4-bromo-fenil)-acético (12 ml; 61 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante dos días, posteriormente, se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se recristalizó en EtOH para proporcionar 2-(4-bromo-fenil)-tiomorfolin-3-ona (12,8 g).

30



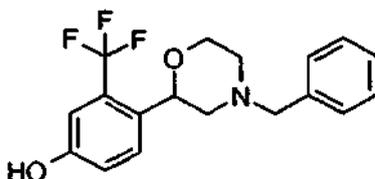
35 **4-Bencil-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina:** a una solución de 4-bencil-6-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-3-ona (22,22 g; 56,2 mmol) en THF (400 ml) se añadió complejo borano-THF (1 M, 140,4 ml; 140,4 mmol) gota a gota, a 0 °C. Después de 1 hora la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante otras 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió MeOH (30 ml), a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a TA durante 30 minutos, y posteriormente se concentró al vacío. El residuo se suspendió en MeOH (300 ml) y se añadió NaOH acuoso 1 M (112 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar 4-bencil-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina (20,33 g), que se usó como tal en la siguiente etapa.

40

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un método similar:

#### 4-Bencil-6-(4-bromo-fenil)-morfolina

**4-Bencil-2-(4-benciloxi-fenil)-morfolina**  
**4-Bencil-2-(4-benciloxi-2-metil-fenil)-morfolina**  
**4-Bencil-2-(4-benciloxi-3-metil-fenil)-morfolina**  
**4-Bencil-2-(4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-morfolina**  
 5 **4-Bencil-2-(4-benciloxi-3-trifluorometil-fenil)-morfolina**  
**4-Bencil-2-(4-benciloxi-fenil)-2-metil-morfolina**  
**4-Bencil-6-(4-benciloxi-fenil)-2,2-dimetil-morfolina**  
**4-Benzhidril-2-(5-bromo-piridin-2-il)-morfolina**



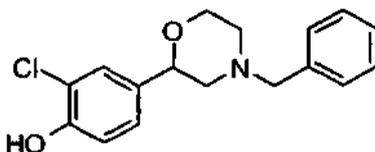
10

**4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-3-trifluorometil-fenol:** a una solución de 4-bencil-6-(4-hidroxi-2-trifluorometil-fenil)-morfolin-3-ona (26,18 g; 67,3 mmol) en THF (600 ml) se añadió gota a gota  $\text{BH}_3$ -THF en THF (235,4 ml; 1,00 mol/l; 235,4 mmol), a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C y después de esto durante 18 horas a TA.
   
 15 Posteriormente, se añadió HCl acuoso 1 M (550 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a TA. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y NaOH acuoso 2 M (350 ml), las fases orgánicas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98:2) para proporcionar 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-3-trifluorometil-fenol.

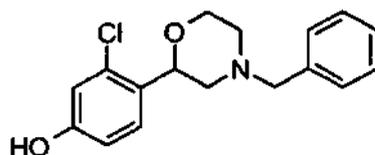
20 Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un método similar:

**4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-3-fluoro-fenol**  
**4-Bencil-2-(3-benciloxi-fenil)-morfolina**  
**4-Bencil-2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-morfolina**  
 25 **2-(4-Bromo-fenil)-tiomorfolina**

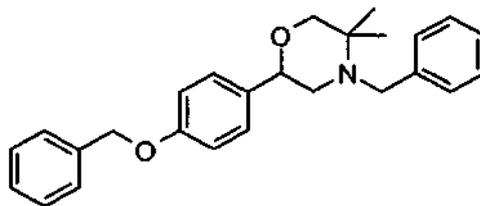
25



**4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-2-cloro-fenol:** a una solución de 4-bencil-6-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-morfolin-3-ona (13,05 g; 39,0 mmol) en THF (600 ml) se añadió en porciones  $\text{LiAlH}_4$  (4,44 g; 117,04 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche. Posteriormente, la mezcla se enfrió a 0 °C, y se añadieron consecutivamente agua (4,5 ml), una solución acuosa 2 M de NaOH (9,0 ml) y agua (9,0 ml). Después de esto la mezcla se agitó durante 1 h. El precipitado formado se retiró por filtración sobre Kieselguhr, y se lavó con EtOAc. La solución orgánica se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me-OH}$  98:2) para proporcionar 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-2-cloro-fenol (9,10 g).
   
 30
   
 35

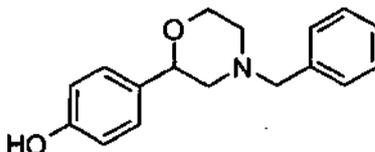


**4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-3-cloro-fenol:** a una solución de 1-dodecanotiol (12,7 ml; 52,86 mmol) en DMF seca (50 ml), se añadió  $\text{KOTBu}$  (5,93 g; 52,86 mmol) a 0 °C. Después de la adición completa, se dejó que la mezcla alcanzara lentamente la TA (~30 min), y a continuación se añadió 4-bencil-2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-morfolina (5,60 g; 17,62 mmol). La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 6 horas. Después de enfriar a TA, se añadió EtOAc y la mezcla resultante se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso al 5 %, agua y salmuera; se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99:1) para proporcionar 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-3-cloro-fenol (4,56 g).
   
 40
   
 45



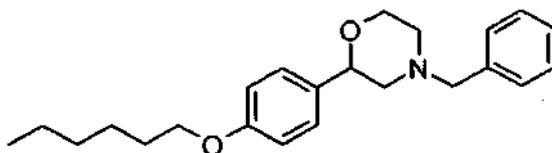
#### 4-Bencil-2-(4-benciloxi-fenil)-5,5-dimetil-morfolina

- 5 A una solución de 4-bencil-6-(4-benciloxi-fenil)-morfolin-3-ona (7,14 g; 19,1 mmol) en THF (100 ml) se añadió  $ZrCl_4$  (4,46 g; 19,1 mmol), a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó durante 30 min a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  y, posteriormente, se añadió gota a gota una solución de  $MeMgBr$  en  $Et_2O$  (38,2 ml; 3,00 mol/l; 114,6 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de  $10\text{ }^\circ\text{C}$ . Después de la adición completa, la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  se añadió gota a gota una solución acuosa 2 M de  $NaOH$ . La suspensión resultante se filtró y el filtrado se extrajo tres veces con  $CH_2Cl_2$ . Las fases orgánicas combinadas se secaron ( $Na_2SO_4$ ), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $SiO_2$ ,  $Et_2O$ /hexanos 1:3) para proporcionar 4-bencil-2-(4-benciloxi-fenil)-5,5-dimetil-morfolina (3,6 g).

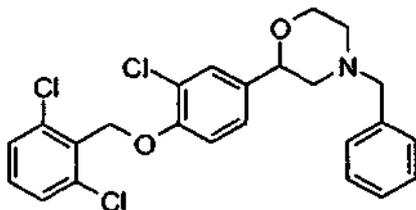


- 15 **4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-fenol:** a una suspensión de 4-bencil-6-(4-bromofenil)-morfolina (8,70 g; 26,19 mmol) en agua (25 ml) y 1,4-dioxano (25 ml) se añadieron  $KOH$  (3,23 g; 57,61 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (479,6 mg; 0,52 mmol) y di-terc-butil-(2',4',6'-trisisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (444,8 mg; 1,05 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante dos horas. Después de enfriar a TA la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se repartió entre  $EtOAc$  y solución acuosa al 5 % de  $NaHCO_3$ . La fase orgánica se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $SiO_2$ ,  $Et_2O$ :hexanos 1:1) para proporcionar 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenol (3,67 g).

- 25 **6-(4-Benzhidril-morfolin-2-il)-piridin-3-ol** se preparó mediante un método similar.



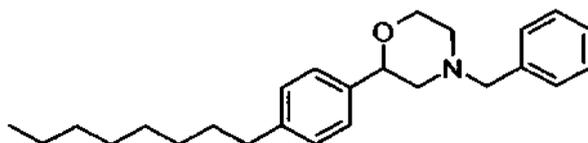
- 30 **4-Bencil-2-(4-hexiloxi-fenil)-morfolina:** a una mezcla de 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenol (1,33 g; 4,94 mmol) en agua (10 ml) y 1,4-dioxano (10 ml) se añadió  $KOH$  (0,55 g; 9,88 mmol), 1-bromohexano (1,04 ml; 7,41 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,16 g; 0,49 mmol), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a TA la mezcla se concentró al vacío, y se repartió entre  $EtOAc$  y solución acuosa al 5 % de  $NaHCO_3$ . La fase orgánica se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $SiO_2$ ,  $Et_2O$ : hexanos 1:1) para proporcionar 4-bencil-2-(4-hexiloxi-fenil)-morfolina (1,31 g).
- 35 Se obtuvo **4-bencil-2-(4-heptiloxi-fenil)-morfolina** de acuerdo con un método similar.



5 **4-Bencil-2-[3-cloro-4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolina:** una mezcla de 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-2-cloro-fenol (0,50 g; 1,56 mmol), bromuro de 2,6-diclorobencilo (0,39 g; 1,64 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,55 g; 7,82 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a TA la mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 98:2) para proporcionar 4-bencil-2-[3-cloro-4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolina (0,74 g).

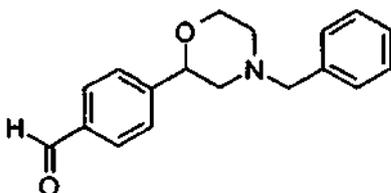
10 Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un método similar:

**4-Bencil-2-[3-cloro-4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenil]-morfolina**  
**4-Bencil-2-[3-cloro-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolina**



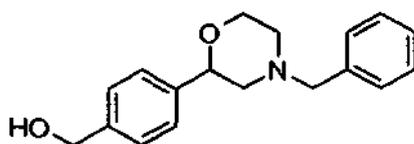
15 **4-Bencil-2-(4-octilfenil)-morfolina:** a una solución de 1-octeno (2,12 ml, 13,5 mmol) en THF (50 ml) se añadió 9-BBN (4,3 g, 17,6 mmol), a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche. Posteriormente, se añadió  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (7,6 g, 35,8 mmol), seguido, después de 45 minutos, de 4-bencil-6-(4-bromofenil)-morfolina (3,0 g, 9 mmol), acetato de paladio(II) (80 mg; 4 % en moles), y diclohexil-(2',6'-dimetoxi-bifenil-2-il)-fosfano (296 mg; 8 % en moles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a TA la mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc, y se lavó con solución acuosa al 5 % de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ : hexanos, 1:1) para proporcionar 4-bencil-2-(4-octilfenil)-morfolina (2,58 g).

25



30 **4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-benzaldehído:** a una solución de 4-bencil-6-(4-bromofenil)-morfolina (1,73 g; 5,21 mmol) en THF (25 ml) se añadió gota a gota n-BuLi (2,08 ml; 2,50 mol/l; 5,21 mmol), a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante una hora, y posteriormente se añadió gota a gota una solución de N-formilmorfolina (0,90 g; 7,81 mmol) en THF (5 ml), a -78 °C. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa al 5 % de  $\text{NaHCO}_3$ , a -70 °C. La mezcla resultante se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ : hexanos 1:1) para proporcionar 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-benzaldehído (1,21 g).

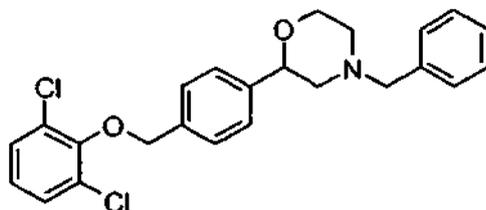
35



**[4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-fenil]-metanol:** a una solución de 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-benzaldehído (1,19 g; 4,23 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió  $\text{NaBH}_4$  (0,16 g; 4,23 mmol), en pequeñas porciones, a 0 °C. Después de que se

completara la adición, la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante una hora. Posteriormente, la mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió agua, y el MeOH se evaporó al vacío. A la solución acuosa se añadieron una solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar [4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenil]-metanol (1,16 g) que se usó como tal.

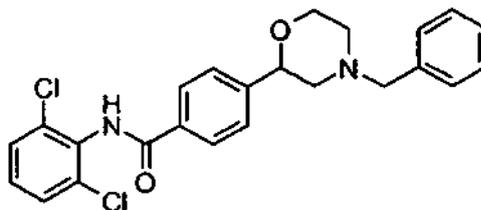
5



**4-Bencil-2-[4-(2,6-dicloro-fenoximetil)-fenil]-morfolina:** a una solución de 2,6-diclorofenol (0,68 g; 4,19 mmol) en THF (20 ml) se añadió DIAD (1,13 ml; 5,72 mmol) y trifetilfosfina (1,50 g; 5,72 mmol), a TA, seguido, después de 30 minutos, de [4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenil]-metanol (1,08 g; 3,81 mmol). Posteriormente, la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O: hexanos 1:1) para proporcionar 4-bencil-2-[4-(2,6-dicloro-fenoximetil)-fenil]-morfolina (2,35 g) que se usó como tal en la siguiente etapa.

15 El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con un método similar:

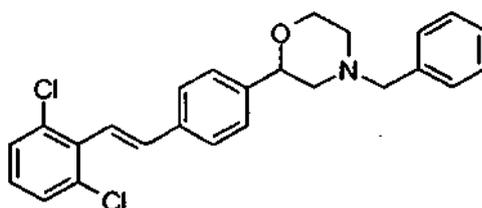
**4-Bencil-2-[2-cloro-4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolina**



**4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-N-(2,6-dicloro-fenil)-benzamida:** a una solución de 4-bencil-6-(4-bromo-fenil)-morfolina (1,01 g; 3,04 mmol) en THF (25 ml) se añadió gota a gota n-BuLi (1,2 ml; 2,5 mol/l en hexanos; 3,04 mmol), a -78 °C. Después de 1 hora a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de isocianato de 2,6-diclorofenilo (0,63 g; 3,34 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se dejó calentar a TA y a continuación se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %. Posteriormente, la mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Et<sub>2</sub>O:hexanos 1:1) para proporcionar 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-N-(2,6-dicloro-fenil)-benzamida (0,68 g).

20

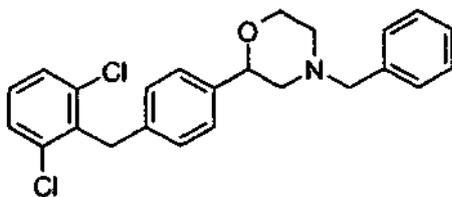
25



30

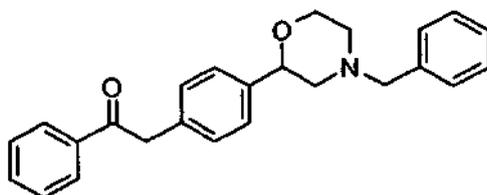
35

**4-Bencil-2-[4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-vinil]-fenil]-morfolina:** a una suspensión de bromuro de (2,6-dicloro-bencil)-trifenil-fosfonio (2,06 g; 4,1 mmol) (véase: A. Schmidpeter, H. Noeth, G. Jochem, H.-P. Schroedel, K. Karaghiosoff; Chem. Ber., 1995, 128, 379) en THF (25 ml) se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral) (215 mg; 4,5 mmol), a 0 °C. Después de agitar durante 1 hora, se añadió 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-benzaldehído (1,05 g; 3,7 mmol), a 0 °C. Posteriormente, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a TA, se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 % y la mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O: hexanos 1:1) para proporcionar 4-bencil-2-[4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-vinil]-fenil]morfolina (1,15 g).



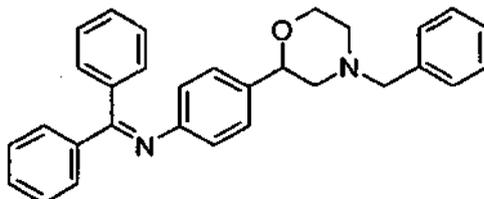
5 **4-Bencil-2-[4-(2,6-dicloro-bencil)-fenil]-morfolina:** a una mezcla de cloruro de 2,6-diclorobencilcinc (7,95 ml; 0,50 mol/l en THF; 3,97 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (83,48 mg; 0,07 mmol) en THF (25 ml) se añadió 4-bencil-6-(4-bromo-fenil)-morfolina (1,20 g; 3,61 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 horas, y posteriormente se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a TA la mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 % y EtOAc. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O: hexanos 1:1) para proporcionar 4-bencil-2-[4-(2,6-diclorobencil)-fenil]-morfolina (1,40 g).

10



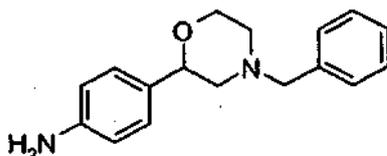
15 **2-[4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-fenil]-1-fenil-etanona:** a una solución desgasificada de 4-bencil-2-(4-bromo-fenil)-morfolina (205 mg; 0,62 mmol) y acetofenona (87 µl; 0,74 mmol) en tolueno (4 ml) se añadió NaOtBu (148,3 mg; 1,54 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (38,4 mg; 0,06 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (28,3 mg; 0,03 mmol). La mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 30 min en un microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 % y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O / hexanos 1:1) para proporcionar 2-[4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenil]-1-fenil-etanona (110,00 mg).

20



25 **Benzhidriliden-[4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenil]-amina:** a una solución desgasificada de 4-bencil-6-(4-bromo-fenil)-morfolina (4,00 g; 12,04 mmol) en tolueno (50 ml) se añadieron benzofenona imina (2,42 ml; 14,45 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,60 g; 0,96 mmol), tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) (0,22 g; 0,24 mmol) y NaOtBu (1,62 g; 16,86 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar a TA se añadió una solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub>, y el producto se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O: hexanos 1:1) para proporcionar benzhidriliden-[4-(4-bencil-morfolin-2-il)fenil]-amina (3,30 g).

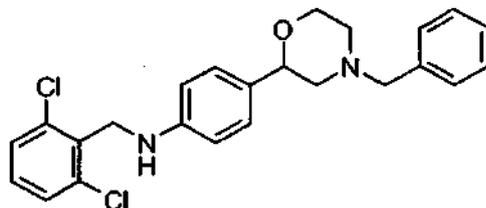
25



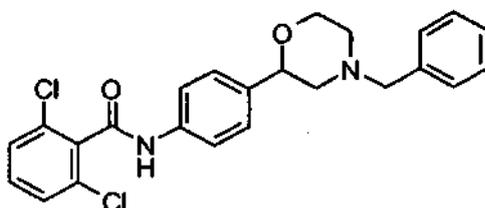
30

35 **4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-fenilamina:** a una solución de benzhidriliden-[4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenil]-amina (3,30 g; 7,63 mmol) en THF (50 ml) se añadió ácido clorhídrico (30,5 ml; 1,00 mol/l en agua; 30,5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se repartió entre HCl acuoso 1 M y EtOAc. La fase acuosa se hizo básica con NaOH acuoso 1 M (pH > 10) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenilamina (1,85 g).

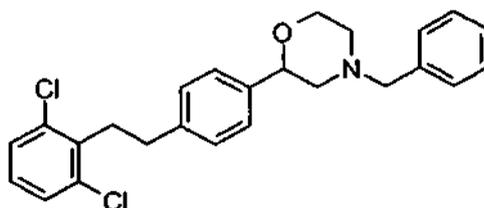
35



5 **[4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-fenil]-(2,6-dicloro-bencil)-amina:** una mezcla de 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenilamina (0,82 g; 3,06 mmol), DIPEA (1,57 ml; 9,17 mmol) y bromuro de 2,6-diclorobencilo (0,88 g; 3,67 mmol) en MeOH (25 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla resultante se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 % y EtOAc. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar [4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenil]-(2,6-dicloro-bencil)-amina (1,25 g).



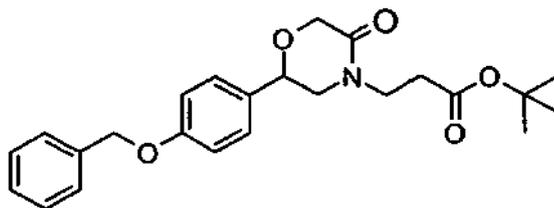
10 **N-[4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-fenil]-2,6-dicloro-benzamida:** a una mezcla de 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenilamina (0,48 g; 1,8 mmol), y N-etildisopropilamina (0,92 ml; 5,4 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) se añadió cloruro de 2,6-diclorobencilo (0,31 ml; 2,2 mmol), a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a TA, se agitó durante 1 h, y se repartió entre Et<sub>2</sub>O y NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O) para proporcionar N-[4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenil]-2,6-dicloro-benzamida (0,61 g).



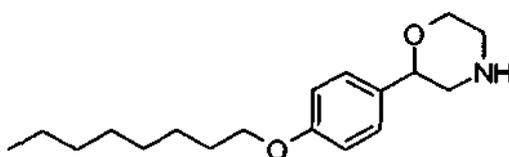
20 **4-Bencil-2-[4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etil]-fenil]-morfolina:** a una solución desgasificada de [2-(2,6-diclorofenil)etil]trifluoroborato potásico (0,28 g; 1 mmol) y fosfato potásico tribásico (0,58 g; 2,7 mmol) en tolueno (20 ml) y agua (4 ml) se añadieron 4-bencil-6-(4-bromo-fenil)-morfolina (0,30 g; 0,90 mmol), acetato de paladio(II) (6,1 mg; 0,03 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo (25,3 mg; 0,05 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a TA, la mezcla se concentró al vacío y se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O:hexano 1:1) para proporcionar 4-bencil-2-[4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etil]-fenil]morfolina (0,21 g).

30 El [2-(2,6-diclorofenil)etil]trifluoroborato potásico necesario se preparó como sigue a continuación: a una solución de 2,6-dicloroestireno (1,58 ml; 11,6 mmol) en THF (15 ml) se añadió dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)iridio(I) (38,8 mg; 0,06 mmol), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (46,1 mg; 0,12 mmol) y pinacolborano (11,6 ml; 1 M en THF; 11,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante una noche, posteriormente, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O:hexano 1:3). El producto obtenido se trató con MeOH (56 ml), agua (14 ml), y bifluoruro potásico (3,43 g; 43,9 mmol) y se agitó a TA durante una noche. Posteriormente, los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se trató con tolueno y se concentró al vacío. Las últimas etapas se repitieron tres veces para retirar todo el agua. El sólido obtenido se trató con CH<sub>3</sub>CN, y se calentó a 50 °C. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con CH<sub>3</sub>CN. Las fases de CH<sub>3</sub>CN combinadas se concentraron al vacío y el residuo se trató con Et<sub>2</sub>O. El precipitado formado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar [2-(2,6-diclorofenil)etil]trifluoroborato potásico (1,12 g), que se usó como tal.

40



5 **Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-benciloxi-fenil)-5-oxo-morfolin-4-il]-propiónico:** a una mezcla de 6-(4-benciloxi-fenil)-morfolin-3-ona (13,40 g; 47,3 mmol) y NaOH en polvo (3,78 g; 94,6 mmol) en THF (250 ml) se añadió acrilato de terc-butilo (13,7 ml; 94,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 horas y posteriormente se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O) para proporcionar éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-benciloxi-fenil)-5-oxo-morfolin-4-il]-propiónico (14,20 g).

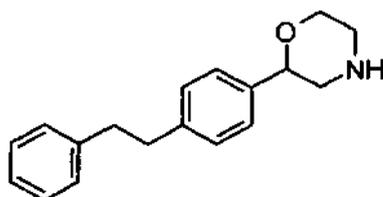


10 **2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolina:** a una solución de 4-bencil-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina (20,22 g; 53 mmol) en MeOH (400 ml) se añadió hidróxido de paladio (0,74 g; 5,30 mmol). La mezcla se trató con H<sub>2</sub>, a presión normal, durante una noche. La mezcla de reacción se filtró sobre Kieselguhr. La torta del filtro se lavó con una solución de amoníaco en MeOH. La evaporación del disolvente proporcionó 2-(4-octiloxifenil)-morfolina (14,80 g), que se usó como tal en la siguiente etapa.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un método similar:

20 **3-Metil-4-morfolin-2-il-fenol**  
**4-Morfolin-2-il-fenol**  
**2-(4-Octil-fenil)-morfolina**  
**2-(4-Hexiloxi-fenil)-morfolina**  
**2-(4-Heptiloxi-fenil)-morfolina**  
**4-Morfolin-2-il-2-trifluorometil-fenol**  
25 **4-(2-Metil-morfolin-2-il)-fenol**  
**2-Metil-4-morfolin-2-il-fenol**  
**2-Metoxi-4-morfolin-2-il-fenol**  
**4-(5,5-Dimetil-morfolin-2-il)-fenol**  
**4-Morfolin-2-il-3-trifluorometil-fenol**  
30 **3-Fluoro-4-morfolin-2-il-fenol**  
**Éster de terc-butilo de ácido 3-(2-(4-hidroxi-fenil)-5-oxo-morfolin-4-il)-propiónico**  
**4-(6,6-Dimetil-morfolin-2-il)-fenol**  
**3-Morfolin-2-il-fenol**  
**6-Morfolin-2-il-piridin-3-ol**

35



40 **2-(4-Fenetil-fenil)-morfolina:** una mezcla de 4-bencil-2-[4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-vinil]-fenil]morfolina (0,54 g; 1,27 mmol) e hidróxido de paladio (0,04 g; 0,25 mmol) en MeOH (25 ml) se trató con H<sub>2</sub>, a presión normal, durante una noche. La mezcla resultante se filtró sobre Kieselguhr y los disolventes se evaporaron para proporcionar 2-(4-fenetil-fenil)-morfolina (0,34 g).

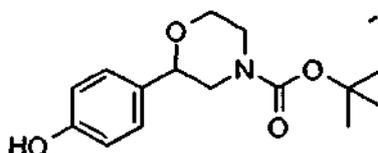
**(+)-2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolina y (-)-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina:** se separó la 2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina

racémica en ambos isómeros ópticos por HPLC preparativa quiral, a TA en una columna CHIRALPAK® IA 20  $\mu\text{m}$  - 250 x 76 mm, con una fase móvil de un 99,9 % de  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 0,1 % de dietilamina (v/v) a un caudal de 270  $\mu\text{L}/\text{min}$ , y con detección UV a 240 nm. Esto proporcionó después de la evaporación de los disolventes **(+)-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina** (e.e. 98,3 %;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +24$  (c 1,0, MeOH)) y **(-)-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina** (e.e. 99,0 %,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -28$  (c 1,0, MeOH)).

**2-[4-(2,6-Dicloro-fenoximetil)-fenil]-morfolina:** a una solución de 4-bencil-2-[4-(2,6-dicloro-fenoximetil)-fenil]-morfolina (2,25 g; 3,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml), se añadió gota a gota cloroformiato de 1-cloroetilo (0,44 ml; 4,0 mmol), a 0 °C. Después de 15 minutos, se retiró el refrigerante y la mezcla se calentó posteriormente a reflujo durante una noche. Después de enfriar a TA, la mezcla se concentró al vacío. Se añadió tolueno al residuo y la mezcla se concentró al vacío. Esta última etapa se repitió dos veces. Se añadió MeOH (10 ml) al residuo final, y esta mezcla se agitó durante una noche a TA. Una vez más, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y NaOH acuoso 2 M. Las fases se separaron, y la fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar 2-[4-(2,6-dicloro-fenoximetil)-fenil]-morfolina (0,98 g), que se usó como tal en la siguiente etapa.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un método similar:

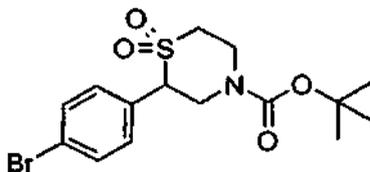
**N-(2,6-Dicloro-fenil)-4-morfolin-2-il-benzamida**  
**2-[4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-vinil]-fenil]-morfolina**  
**(2,6-Dicloro-bencil)-(4-morfolin-2-il-fenil)-amina**  
**2,6-Dicloro-N-(4-morfolin-2-il-fenil)-benzamida**  
**2-[4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-etil]-fenil]-morfolina**  
**2-[4-(2,6-Dicloro-bencil)-fenil]-morfolina**  
**2-[3-Cloro-4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolina**  
**2-[3-Cloro-4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenil]-morfolina**  
**2-[3-Cloro-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolina**  
**2-[2-Cloro-4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolina**  
**2-(4-Morfolin-2-il-fenil)-1-fenil-etanona**



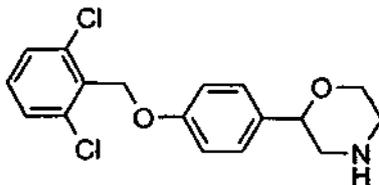
**Éster de terc-butilo de ácido 2-(4-hidroxi-fenil)-morfolina-4-carboxílico:** una mezcla de 4-morfolin-2-il-fenol (0,99 g; 5,41 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,18 g; 5,41 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 ml) se agitó a TA durante 3 días. Posteriormente, la mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$  97:3) para proporcionar éster de terc-butilo de ácido 2-(4-hidroxi-fenil)-morfolina-4-carboxílico (1,15 g).

El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con un método similar:

**Éster de terc-butilo de ácido 2-(4-bromo-fenil)-tiomorfolina-4-carboxílico**



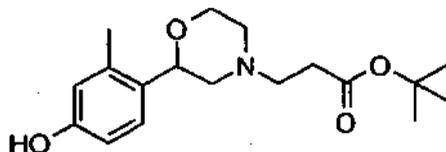
**Éster de terc-butilo de ácido 2-(4-bromo-fenil)-1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -tiomorfolina-4-carboxílico:** a una solución de éster de terc-butilo de ácido 2-(4-bromo-fenil)-tiomorfolina-4-carboxílico (3,60 g; 10,05 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (5,20 g; 30,14 mmol), a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante una noche a TA, y posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y la mezcla se agitó durante otros 30 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases de EtOAc combinadas se lavaron dos veces con una solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar éster de terc-butilo de ácido 2-(4-bromo-fenil)-1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -tiomorfolina-4-carboxílico (4,06 g) que se usó como tal en la siguiente etapa.



**Clorhidrato de 2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolina:** se añadió cloruro de acetilo (1,35 ml, 8,9 mmol) a etanol (60 ml). La solución resultante se añadió al éster de terc-butilo de ácido 2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolina-4-carboxílico (1,54 g; 3,4 mmol), a TA. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 horas, y posteriormente, a TA durante tres días. La suspensión resultante se concentró al vacío, y se trató con  $i\text{Pr}_2\text{O}$ . El precipitado formado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar clorhidrato de 2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolina (1,31 g).

El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con un método similar:

**1,1-Dióxido de 2-(4-bromo-fenil)-tiomorfolina**



**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico:** una mezcla de 3-metil-4-morfolin-2-il-fenol (14,26 g; 73,8 mmol) y acrilato de terc-butilo (21,4 ml; 147,6 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (250 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a TA la mezcla se concentró al vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc y solución acuosa al 5 % de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 > \text{Et}_2\text{O} / \text{hexanos } 1:1 > \text{éter}$ ) para proporcionar éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico (22,62 g).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un método similar:

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-Hidroxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico**

**Isómero 1 de éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico** a partir de (+)-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina

**Isómero 2 de éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico** a partir de (-)-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-octil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-hexiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-heptiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-hidroxi-3-trifluorometil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(2,6-dicloro-fenilcarbamoil)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(2,6-dicloro-fenoximetil)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-vinil]-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-fenetil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(2,6-dicloro-bencilamino)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etil]-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(2,6-dicloro-bencil)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-hidroxi-fenil)-5,5-dimetil-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-hidroxi-2-trifluorometil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[6-(4-hidroxi-fenil)-2,2-dimetil-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[3-cloro-4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[3-cloro-4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[3-cloro-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(3-hidroxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico**

Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[2-cloro-4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

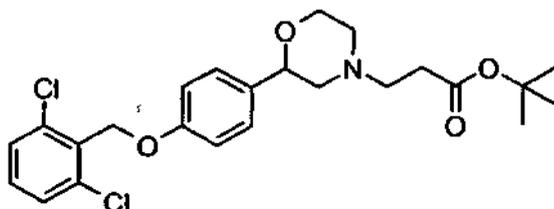
Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico

Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-il]-propiónico

Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(5-hidroxi-piridin-2-il)-morfolin-4-il]-propiónico

5 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-oxo-2-fenil-etil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

3-[2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propionitrilo usando acrilonitrilo en lugar de acrilato de terc-butilo.



10

Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico: una mezcla de éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-hidroxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico (5,00 g; 16,3 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,74 g; 48,8 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (100 ml) se agitó durante una hora a TA. Posteriormente se añadió bromuro de 2,6-diclorobencilo (4,29 g; 17,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (250 ml) y solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O /hexanos 1:1) para proporcionar éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico (7,40 g).

20 Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un método similar:

Éster de terc-butilo de ácido 3-(2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il)-propiónico

Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-fluorobenciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-difluoro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

25 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-3-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}-propiónico

30 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}-propiónico

Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}-propiónico

Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-metil-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico

Éster de terc-butilo de ácido 2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolina-4-carboxílico

Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[3-metoxi-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

35 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[3-metil-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-3-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-3-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

40 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-5-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(3-fenil-aliloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-morfolin-4-il}-propiónico

45 Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-5-oxo-morfolin-4-il]-propiónico

Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-5,5-dimetil-morfolin-4-il}-propiónico

Éster de terc-butilo de ácido 3-[5,5-dimetil-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico

Éster de terc-butilo de ácido 3-{6-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,2-dimetil-morfolin-4-il}-propiónico

Éster de terc-butilo de ácido 3-[2,2-dimetil-6-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico

50 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-2-fluoro-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[2-fluoro-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-2-fluoro-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

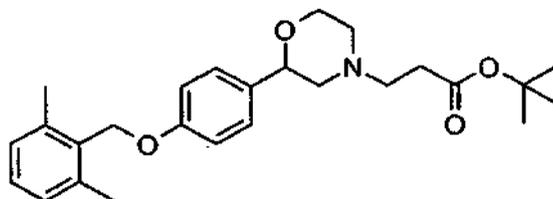
Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-octiloxi-2-trifluorometil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico

55 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-3-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. El 2-bromometil-1,3-dicloro-4-etil-benceno necesario se preparó como sigue a continuación: a una mezcla de 2',4'-dicloroacetofenona (4,85 g; 25,66 mmol) suspendida en dietilenglicol (20 ml) se añadió KOH (2,37 g; 35,92 mmol) e hidrato de hidrazina (2,9 ml). La mezcla resultante se calentó a 100 °C (durante 1 hora) y posteriormente

durante una noche, a 200 °C. Después de enfriar a TA, la mezcla se repartió entre Et<sub>2</sub>O y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos) para proporcionar el producto: 2,4-dicloro-1-etilbenceno (2,24 g). A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,36 ml; 14 mmol), disuelta en THF (40 ml) se añadió una solución de n-BuLi en hexanos (5,6 ml; 2,50 mol/l; 14 mmol), a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos, dejando que la temperatura alcanzara 0 °C. Posteriormente, se añadió una solución de 2,4-dicloro-1-etilbenceno (2,23 g; 12,74 mmol), disuelto en THF (5 ml) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2,5 horas. Posteriormente, se añadió gota a gota DMF (1,48 ml; 19,11 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, a -50 °C. La mezcla resultante se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el 2,6-dicloro-3-etilbenzaldehído en bruto, que se disolvió de nuevo en MeOH (100 ml). Posteriormente, se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,45 g; 38,22 mmol), en pequeñas porciones, a 0 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante una hora. Posteriormente, la mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió agua, y el MeOH se evaporó al vacío. A la solución acuosa se añadieron una solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> y Et<sub>2</sub>O. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O:hexanos 1:7 seguido de 1:1) para proporcionar (2,6-dicloro-3-etilfenil)metanol (2,11 g). A una solución de (2,6-dicloro-3-etilfenil)metanol (0,79 g; 3,85 mmol) en Et<sub>2</sub>O (25 ml) se añadió gota a gota PBr<sub>3</sub> (0,47 ml; 5,01 mmol), a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó durante una noche, a TA. Posteriormente, se añadió agua, a 0 °C, seguido de EtOAc en NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar 2-bromometil-1,3-dicloro-4-etilbenceno (0,57 g), que se usó como tal.

**Éster de terc-butilo de ácido (+)-3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico y éster de terc-butilo de ácido (-)-3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico:** se separó el éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico (7,1 g) racémico se separó en ambos isómeros ópticos por HPLC preparativa quiral, a 24 °C en una columna CHIRALPAK® T304 20 μm - 270 x 110 mm, con una fase móvil de un 60 % de n-heptano / 40 % de isopropanol (v/v) a un caudal de 570 ml/min, y con detección UV a 225 nm. Esto proporcionó después de la evaporación de los disolventes **éster de terc-butilo de ácido (+)-3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico** (3,38 g; e.e. > 99,5 %, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +13 (c 1,0, MeOH)) y **éster de terc-butilo de ácido (-)-3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico** (3,38 g; e.e. 99,0 %, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -12 (c 1,0, MeOH)).



**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dimetil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico:** a una solución de éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dimetil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico (0,45 g; 1,5 mmol) en THF (10 ml) se añadió alcohol 2,6-dimetilbencilico (0,22 g; 1,6 mmol), seguido de DIAD (0,43 ml; 2,2 mmol) y trifetilfosfina (0,58 g; 2,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 3 días. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O: hexanos 2:1) para proporcionar éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dimetil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico (0,38 g).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un método similar:

**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico**  
**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico**  
**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,3-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico**  
**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,3,6-tricloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico**  
**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico**  
**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,4-dicloro-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.** El (2,4-dicloro-piridin-3-il)-metanol necesario se preparó como sigue a continuación: a una solución de 2,4-dicloropiridina (3,00 ml; 27,8 mmol) en THF (25 ml) se añadió gota a gota una solución de LDA (15,3 ml; 2,00 mol/l en THF/heptano/etil-benceno; 30,6 mmol), a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. Posteriormente, se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de etilo (3,2 ml; 33,33 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó durante un período adicional de 1 h a la misma temperatura. A la mezcla resultante se añadió solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub>, gota a gota, a -78 °C. La mezcla se dejó calentar a TA y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O: hexanos 1:3) para proporcionar éster de etilo de ácido 2,4-dicloro-

nicotínico (2,45 g). A una solución de éster de etilo de ácido 2,4-dicloro-nicotínico (2,35 g; 10,68 mmol) en THF (50 ml) se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (32,0 ml; 1,00 mol/l en THF, 32,0 mmol), a 4 °C. Después de 15 minutos el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Posteriormente, la mezcla resultante se concentró al vacío y se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 % y EtOAc.

Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Et<sub>2</sub>O: hexanos 1:1) para proporcionar (2,4-dicloro-piridin-3-il)-metanol (0,40 g). **Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-5-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.** El (2-cloro-5-metilfenil)metanol necesario se preparó como sigue a continuación: a una solución de ácido 2-cloro-5-metilbenzoico (2,05 g; 12,2 mmol) en THF (20 ml) se añadió complejo BH<sub>3</sub>-THF en THF (1 mol/l, 24,0 ml; 24,0 mmol) gota a gota y posteriormente se agitó durante 2 horas a 60 °C. A la mezcla de reacción se añadió HCl acuoso 1 M (30 ml), a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a TA durante 10 minutos. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el producto (1,8 g), que se usó como tal en la siguiente etapa.

**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-5-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.** El (2-cloro-5-etilfenil)metanol necesario se preparó como sigue a continuación: a una solución purgada con nitrógeno de 5-bromo-2-clorobenzoato de etilo (4,3 ml, 25,1 mmol) en THF (100 ml) se añadió cloruro de litio (2,12 g, 50,1 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,82 g, 1 mmol). Posteriormente, la mezcla se enfrió a -78 °C, y se añadió gota a gota una solución de dietilcinc en heptano (37,6 ml; 1,00 mol/l; 37,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la TA durante una noche. La mezcla de reacción resultante se enfrió a -10 °C y se diluyó con Et<sub>2</sub>O (300 ml). Posteriormente, se añadió cuidadosamente una solución acuosa 1 M de HCl (150 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O:hexanos 5:95) para proporcionar 2-cloro-5-etilbenzoato de etilo (4,61 g). A una solución purgada con nitrógeno de 2-cloro-5-etil-benzoato de etilo (1 g, 4,70 mmol) en THF (25 ml), se añadió hidruro de diisobutilaluminio (14,11 ml; 14,11 mmol) en tolueno, a -5 °C. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la TA y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción resultante se enfrió a -10 °C y se añadió una solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O:hexanos 1:3 seguido de Et<sub>2</sub>O:hexanos 1:1) para proporcionar (2-cloro-6-etilfenil)metanol (0,59 g) que se usó como tal.

**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-5-propil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.** El (2-cloro-5-propilfenil)metanol necesario se preparó de una forma similar a la que se ha descrito para (2-cloro-5-etilfenil)metanol usando bromuro de *N*-propilcinc en lugar de dietilcinc.

**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-5-isopropil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.** El (2-cloro-5-isopropilfenil)metanol necesario se preparó de una forma similar a la que se ha descrito para (2-cloro-5-etilfenil)metanol usando diisopropil cinc en lugar de dietilcinc.

**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,4,6-Tricloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.** El [2,6-dicloro-4-(trifluorometil)-fenil]metanol necesario se preparó como sigue a continuación: a una solución de 1,3-dicloro-5-(trifluorometil)benzoceno (4,73 g; 22 mmol) en THF (40 ml) se añadió *n*-BuLi en hexanos (8 ml; 2,50 mol/l; 20 mmol), a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y se vertió sobre hielo seco en THF. La mezcla de reacción se acidificó a pH = 3 (con solución acuosa 5 M de HCl) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 8:2) para proporcionar ácido 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)benzoico (1,2 g). A una solución de este ácido 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)benzoico (1,7 g; 6,6 mmol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota una solución de complejo borano-THF en THF (1 mol/l, 13,3 ml; 13,3 mmol). Posteriormente, la mezcla resultante se agitó durante una noche a 60 °C. A la mezcla de reacción se añadió HCl acuoso 1 M (30 ml), a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a TA durante 10 minutos. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub>. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O:hexanos 1:3 seguido de Et<sub>2</sub>O:hexanos 1:1) para proporcionar [2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-metanol (1,3 g), que se usó como tal en la siguiente etapa.

**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-4-yodo-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.** El (2,6-dicloro-4-yodofenil)metanol necesario se preparó como sigue a continuación: a una solución de 3,5-dicloroyodobenceno (2,72 g; 10 mmol) en THF (25 ml) se añadió una solución de diisopropilamida de litio en THF/heptano/etilbenzoceno (5,5 ml; 2,00 mol/l; 11 mmol), a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 4,5 horas, a -78 °C, y posteriormente se añadió gota a gota una solución de DMF (1,2 ml, 15 mmol) en THF (5 ml), a -78 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas a -40 °C. Posteriormente, la reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa al 5 % de NH<sub>4</sub>Cl, a -20 °C. La mezcla resultante se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O:hexanos 1:3) para proporcionar el 2,6-dicloro-4-benzaldehído (0,7 g, 23 %). A una solución de 2,6-dicloro-4-benzaldehído (450 mg, 1,3 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (72,14 mg; 1,9 mmol), en pequeñas porciones, a 0 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante una hora. Posteriormente, la mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió agua, y el MeOH se evaporó al vacío. A la solución acuosa se añadieron una solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona 95:5) para proporcionar (2,6-dicloro-4-

yodofenil)metanol (0,42 g) que se usó como tal.

**Éster de terc-butilo de ácido 3-(2-{4-[3-(2-fluoro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-(2-{4-[3-(2-trifluorometil-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-(2-{4-[3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico**

5 **Éster de terc-butilo de ácido 3-(2-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-(2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-(2-{4-[3-(2-cloro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-(2-{4-[3-(2,3-difluoro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-(2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-aliloxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico**

10 **Éster de terc-butilo de ácido 3-(2-{4-[3-fenil-prop-2-iniloxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-(2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico**

**Ácido 3-(2-{4-(indan-1-iloxi)-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico**

**Ácido 3-(2-{4-(7-metil-indan-1-iloxi)-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico.** El **7-metil-indan-1-ol** necesario se preparó como sigue a continuación: a una solución de 7-metil-1-indanona (0,94 g; 6,43 mmol) en EtOH (50 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,78 g; 20,6 mmol), a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a TA durante una noche, posteriormente se añadió agua (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar 7-metil-indan-1-ol (0,85 g), que se usó como tal.

15

**Éster de terc-butilo de ácido 3-(2-{4-(2,3-dihidro-benzofuran-3-iloxi)-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico.** El **2,3-dihidro-benzofuran-3-ol** necesario se preparó de acuerdo con: Ghosh, S. *et al.* Tetrahedron, 1989, 45, 1441 - 1446.

20

**Ácido 3-(2-{4-(2,6-dicloro-4-metil-benciloxi)-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico.** El **(2,6-dicloro-4-metil-fenil)-metanol** necesario se preparó como sigue a continuación: a 1-bromo-3,5-diclorobenceno (2,50 g; 11,1 mmol) se añadieron una solución de LiCl en THF (44,3 ml; 0,50 mol/l; 22,2 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,32 g; 0,44 mmol). La mezcla resultante se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de cloruro de metilcinc en THF (11,1 ml; 2 mol/l; 22,2 mmol), y posteriormente la mezcla se calentó lentamente a 50 °C durante 4 horas. Después de enfriar a TA, se añadieron HCl acuoso 1 M y Et<sub>2</sub>O y las fases se separaron. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 95:5) para proporcionar 1,3-dicloro-5-metilbenceno.

25

A una solución de 1,3-dicloro-5-metil-benceno (0,95 g; 5,90 mmol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota una solución de n-BuLi en hexano (2,4 ml; 2,5 mol/l; 6 mmol) a -78 °C. Después de 15 min a -78 °C, la mezcla resultante se vertió en hielo seco en THF y se dejó que alcanzara la TA durante una noche. Posteriormente la mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso 1 M y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 2,6-dicloro-4-metil-benzoico (1,35 g), que se usó como tal.

30

A una solución de ácido 2,6-dicloro-4-metil-benzoico (1,35 g; 6,58 mmol) en THF (13,5 ml) se añadió gota a gota una solución de BH<sub>3</sub>-THF en THF (19,8 ml; 1,00 mol/l; 19,8 mmol), a 0 °C. Después de completar la adición, la mezcla resultante se calentó a reflujo, durante una noche. Posteriormente, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió HCl acuoso 1 M (40 ml) seguido después de 10 min de Et<sub>2</sub>O (100 ml). Las fases se separaron; la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O/hexanos 1:2) para proporcionar 2,6-dicloro-4-metil-fenil-metanol (0,80 g).

35

**Éster de terc-butilo de ácido 3-(2-{4-(2-cloro-6-etil-benciloxi)-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico.** El **(2-cloro-6-etil-fenil)-metanol** necesario se preparó como sigue a continuación: a una solución de 2-cloro-6-etilbenzaldehído (1,8 g, 10,67 mmol), preparado de acuerdo con el documento de Patente US2007/197621, (véanse también los documentos de Patente WO2007/85556 y US6380387) en MeOH (50 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,21 g; 32,02 mmol), en pequeñas porciones, a 0 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante una hora. Posteriormente, la mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió agua, y el MeOH se evaporó al vacío. A la solución acuosa se añadieron una solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O:hexanos 1:7 seguido de Et<sub>2</sub>O:hexanos 3:1) para proporcionar (2-cloro-6-etilfenil)metanol (1,2 g).

45

**Éster de terc-butilo de ácido 3-(2-{4-(2-cloro-6-isopropil-benciloxi)-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico.** El **(2-cloro-6-isopropil-fenil)-metanol** necesario se obtuvo a partir de una reducción con NaBH<sub>4</sub> de 2-cloro-6-isopropil-benzaldehído en MeOH, que se preparó de una manera similar al 2-cloro-6-etilbenzaldehído.

55

**Éster de terc-butilo de ácido 3-(2-{4-(2-cloro-6-ciclopropil-benciloxi)-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico.** El **(2-cloro-6-ciclopropil-fenil)-metanol** necesario se obtuvo a partir de una reducción con NaBH<sub>4</sub> de 2-cloro-6-ciclopropil-benzaldehído en MeOH, que se preparó de una manera similar al 2-cloro-6-etilbenzaldehído.

**Éster de terc-butilo de ácido 3-(2-{4-(2-cloro-6-isobutil-benciloxi)-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico.** El **(2-cloro-6-isobutil-fenil)-metanol** necesario se obtuvo a partir de una reducción con NaBH<sub>4</sub> de 2-cloro-6-isobutil-benzaldehído en MeOH, que se preparó de una manera similar al 2-cloro-6-etilbenzaldehído.

60

**Éster de terc-butilo de ácido 3-(2-{3-benciloxi-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-(2-{3-(3-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il)-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-(2-{3-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico**

65 **Éster de terc-butilo de ácido 3-(2-{3-(2-cloro-benciloxi)-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-(2-{4-(2,6-dicloro-4-prop-1-inil-benciloxi)-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico.** El

**(2,6-dicloro-4-prop-1-inil-fenil)-metanol** necesario se preparó como sigue a continuación: a una solución desgasificada de (2,6-dicloro-4-yodofenil)metanol (3,00 g; 9,90 mmol) en Et<sub>3</sub>N (80 ml), en un vial de presión de microondas, se añadieron CuI (0,19 g; 0,99 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,35 g; 0,50 mmol). El vial de presión se lavó abundantemente con gas nitrógeno y se cargó con propino a una presión de 5 bar. Posteriormente, el recipiente se calentó en un microondas a 50 °C durante 15 min y después de esto a 80 °C durante 10 min. Después de enfriar a temperatura ambiente se liberó la presión y se retiraron los componentes volátiles al vacío. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar (2,6-dicloro-4-prop-1-inil-fenil)-metanol (1,79 g).

**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-4-propil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.** El **(2,6-dicloro-4-propil-fenil)-metanol** necesario se preparó como sigue a continuación: una mezcla de (2,6-dicloro-4-prop-1-inil-fenil)-metanol (800 mg; 3,72 mmol) y níquel Raney (20 mg) en EtOH (15 ml) se trató con gas hidrógeno (1 atm) durante una noche, a TA. Posteriormente, el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar (2,6-dicloro-4-propilfenil)-metanol (790,0 mg).

**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-4-isopropil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.** El **(2,6-dicloro-4-isopropil-fenil)-metanol** necesario se preparó a partir de (2,6-dicloro-4-isopropenil-fenil)-metanol de una forma similar a como se ha descrito para (2,6-dicloro-4-propil-fenil)-metanol. Se preparó **(2,6-dicloro-4-isopropenil-fenil)-metanol** como sigue a continuación: a una mezcla desgasificada de (2,6-dicloro-4-yodofenil)metanol (1,50 g; 4,95 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,68 g; 29,71 mmol) y 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,85 ml; 9,90 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) y agua (5 ml), se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,36 g; 0,50 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante tres días, y posteriormente se añadieron EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos 2:1) para proporcionar (2,6-dicloro-4-isopropenil-fenil)-metanol (0,96 g).

**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.** El **(2-cloro-6-trifluorometoxi-fenil)-metanol** necesario se preparó como sigue a continuación: a una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,35 ml; 14, mmol) en THF (25 ml) se añadió gota a gota una solución de n-BuLi en hexanos (5,60 ml; 2,50 mol/l; 14 mmol), a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 60 min a -78 °C, y posteriormente se añadió gota a gota una solución de 3-(trifluorometoxi)clorobenceno (2,50 g; 12,72 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C. Después de 2,5 horas, a -78 °C, se añadió gota a gota DMF (1,48 ml, 19,11 mmol), y la agitación se continuó durante otros 30 min después de lo cual se añadió una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl seguido de la adición de Et<sub>2</sub>O. Después de calentamiento a TA las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (25 ml) y se añadió en porciones NaBH<sub>4</sub> (1,44 g; 38,16 mmol). Después de la adición completa, la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió agua (5 ml) y los componentes volátiles se retiraron al vacío. Se añadieron Et<sub>2</sub>O y solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub>, y la fase orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (2-cloro-6-trifluorometoxi-fenil)-metanol (2,10 g), que se usó como tal.

**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-4-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.** El **(2-cloro-4-metil-fenil)-metanol** necesario se preparó como sigue a continuación: a una solución de ácido 2-cloro-4-metilbenzoico (2,18 g; 12,8 mmol) en THF (22 ml) se añadió gota a gota una solución de BH<sub>3</sub>-THF en THF (25,6 ml; 1,00 mol/l; 25,6 mmol), a 0 °C. Después de completar la adición, la mezcla resultante se calentó a reflujo, durante 3 horas. Posteriormente, la mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota HCl acuoso 1 M (30 ml), y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió Et<sub>2</sub>O (100 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl acuoso 1 M (2 x), NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 % (2 x), y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (2-cloro-4-metil-fenil)-metanol (1,80 g), que se usó como tal.

**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-3-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.** El **(2-cloro-3-metil-fenil)-metanol** necesario se preparó de una manera similar a como se ha descrito para (2-cloro-4-metil-fenil)-metanol.

**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-metoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(4,4-dimetil-ciclohexiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-difluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dietil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.** El **(2,6-di-etil-fenil)-metanol** necesario se preparó como sigue a continuación: a una mezcla de 2,6-difluorobenzaldehído (25,00 g; 175,93 mmol) y p-TsOH (0,67 g; 3,52 mmol) en tolueno (150 ml) se añadió 1-aminobutano (16,5 ml; 167,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 24 horas, posteriormente, se lavó con solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub>, agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar butil-(2,6-difluoro-benciliden)-amina (35,36 g). A una solución de butil-(2,6-difluoro-benciliden)-amina (1,10 g; 5,58 mmol) en THF (25 ml) se añadió gota a gota una solución de bromuro de etilmagnesio en Et<sub>2</sub>O (4,1 ml; 3,00 mol/l; 12,3 mmol) a -10 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de una solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub>, y después se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar butil-(2,6-dietil-benciliden)-amina (1,10 g).

A una solución de butil-(2,6-dietil-benciliden)-amina (1,10 g; 5,06 mmol) en agua (20 ml) se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5,00 ml; 93,80 mmol), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a TA la mezcla

se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua, una solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2,6-dietil-benzaldehído (0,72 g). A una solución de 2,6-dietil-benzaldehído (0,68 g; 4,19 mmol) en THF (15 ml) se añadió gota a gota una solución de BH<sub>3</sub>-THF en THF (8,38 ml; 1,00 mol/l; 8,38 mmol), a 0 °C. Después de completar la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Posteriormente, la mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota HCl acuoso 1 M (10 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente (~10 min), y se trató con Et<sub>2</sub>O. Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con HCl acuoso 1 M (2 x), NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 % (2 x), y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar (2,6-dietil-fenil)-metanol (0,67 g), que se usó como tal.

**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(3-trifluorometil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-etil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-trifluorometoxi-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-isopropil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-trifluorometil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico**

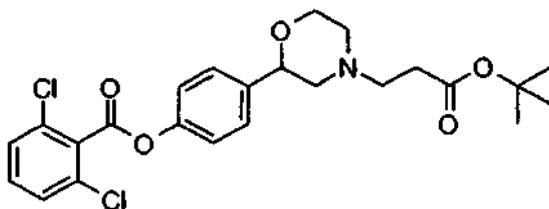
**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-ciclopropil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-il]-morfolin-4-il}-propiónico**

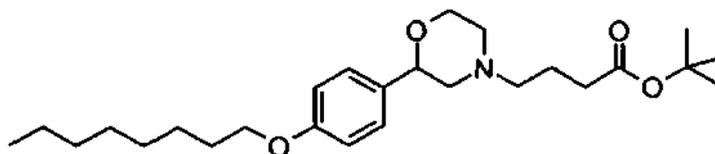
**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-difluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.** El (2-cloro-6-difluorometoxifenil)-metanol necesario se preparó como sigue a continuación: a una solución de 2-cloro-6-hidroxibenzaldehído (1,00 g; 6,39 mmol) y KOH (7,17 g; 127,7 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml) y agua (20 ml) se añadió dietilfosfonato de bromodifluorometilo (1,25 ml; 7,03 mmol), a -15 °C. Después de 30 minutos la mezcla se dejó calentar a TA, se agitó durante otros 30 min y a continuación se trató con HCl acuoso 1 M y se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O/hexanos 1:3), para proporcionar 2-cloro-6-difluorometoxi-benzaldehído (0,68 g).

A una solución de 2-cloro-6-difluorometoxi-benzaldehído (0,65 g; 3,15 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (357,13 mg; 9,44 mmol), a -15 °C. Después de completar la adición, la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió agua (5 ml) y los componentes volátiles se retiraron al vacío. El residuo se repartió entre Et<sub>2</sub>O y NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar (2-cloro-6-difluorometoxi-fenil)-metanol (0,52 g), que se usó como tal.

**Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-difluorometoxi-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico**



**Éster de 4-[4-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-morfolin-2-il]-fenilo de ácido 2,6-dicloro-benzoico:** a una solución de éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-hidroxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico (0,39 g; 1,27 mmol) y *N*-etil-diisopropilamina (0,65 ml, 3,81 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) se añadió cloruro de 2,6-diclorobenzoilo (0,44 ml; 3,0 mmol), a 0 °C. Posteriormente, la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla resultante se repartió entre Et<sub>2</sub>O y solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub>. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O) para proporcionar éster de 4-[4-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-morfolin-2-il]-fenilo de ácido 2,6-dicloro-benzoico (0,51 g).



**Éster de terc-butilo de ácido 4-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico:** se mezclaron 2-(4-octiloxi-fenil)morfolina (1,50 g; 5,2 mmol), éster de terc-butilo de ácido 4-bromo-butírico (1,38 g; 6,2 mmol) (preparado de acuerdo con C. Morin, M. Vidal *Tetrahedron*, **1992**, 48(42), 9277), yoduro potásico (1,03 g; 6,2 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,42 g; 10,29 mmol), y CH<sub>3</sub>CN (15 ml) y se calentaron a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a TA la mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en EtOAc, se lavó con solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub>, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O: hexanos 1:1) para proporcionar éster de terc-butilo de ácido 4-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico (1,90 g), TLC (SiO<sub>2</sub> *f<sub>R</sub>*: 0,20 EtOAc:hexanos 1:1).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un método similar:

**Éster de terc-butilo de ácido 4-[2-(4-octil-fenil)-morfolin-4-il]-butírico**

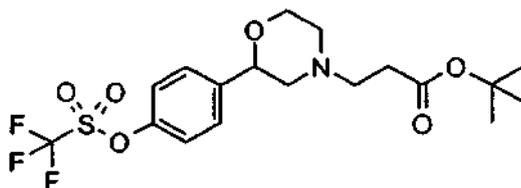
**Éster de terc-butilo de ácido 4-[2-(4-hexiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico**

**Éster de terc-butilo de ácido 4-[2-(4-heptiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico**

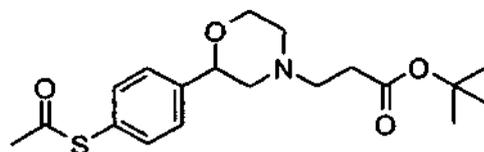
**Éster de dietilo de ácido {3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propil}-fosfónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 4-[2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-butírico**

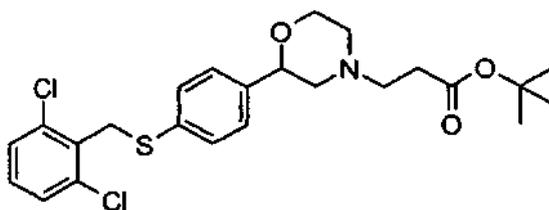
**Éster de terc-butilo de ácido 2,2-dimetil-3-(2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il)-propiónico.** El éster de terc-butilo de ácido 3-cloro-2,2-dimetilpropiónico necesario se preparó como sigue a continuación: a una solución de ácido 3-cloro-2,2-dimetilpropiónico (5,00 g; 36,6 mmol) en DMF (25 ml) se añadió N,N'-carbonildiimidazol (5,94 g; 36,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 40 °C. Posteriormente, se añadieron alcohol terc-butílico (7,1 ml; 73 mmol) y DBU (5,5 ml; 36,6 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a 40 °C. Después de enfriar a TA, se añadió solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) a la mezcla y se agitó durante otros 15 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O: hexanos 1:1) para proporcionar éster de terc-butilo de ácido 3-cloro-2,2-dimetil-propiónico (3,34 g).



**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-trifluorometanosulfonilo-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico:** A una solución de éster de terc-butilo de ácido -[2-(4-hidroxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico (2,07 g; 6,73 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (50 ml) se añadió Et<sub>3</sub>N (1,40 ml; 10,10 mmol), DMAP (82,3 mg; 0,67 mmol) y N-fenilbis(trifluorometano-sulfonimida) (2,89 g; 8,08 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 3 horas. Después de enfriar a TA la mezcla se lavó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> con acuoso al 5 % y agua. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O) para proporcionar éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-trifluorometanosulfonilo-fenil)morfolin-4-il]-propiónico (2,30 g).



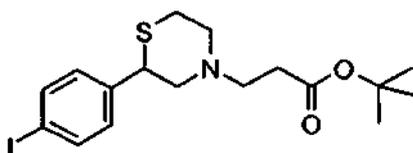
**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-acetilsulfanil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico:** a una solución desgasificada de éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-trifluorometanosulfonilo-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico (2,55 g; 5,80 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,27 g; 0,29 mmol) y (2R)-1-[(1R)-1-[bis(1,1-dimetiletil)fosfino]-etil]-2-(dihexilfosfino)ferroceno (0,32 g; 0,58 mmol), seguido, después de 5 min de tioacetato potásico (1,33 g; 11,6 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a TA la mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona 95:5) para proporcionar éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-acetilsulfanil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico (1,70 g).



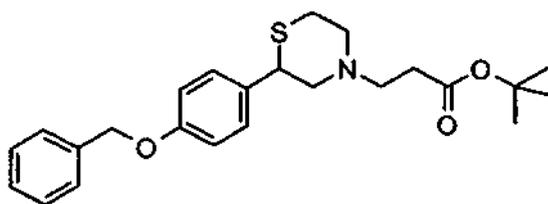
5 **Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(2,6-dicloro-bencilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico:** una mezcla de éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-acetilsulfanil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico (0,31 g; 0,85 mmol) y NaOH (37 mg, 0,93 mmol) en EtOH (10 ml) y agua (1 ml) se agitó durante 30 min a 0 °C. Posteriormente, se añadió bromuro de 2,6-diclorobencilo (0,22 g; 0,93 mmol), disuelto en EtOH (2,5 ml), y la mezcla se dejó calentar a TA. Después de 90 min, la mezcla se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 % y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por  
10 cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona 95:5) para proporcionar éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(2,6-dicloro-bencilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico (0,20 g).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un método similar:

15 **Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(2-clorobencilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**  
**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(2-cloro-6-fluoro-bencilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**  
**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-octilsulfanil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico**



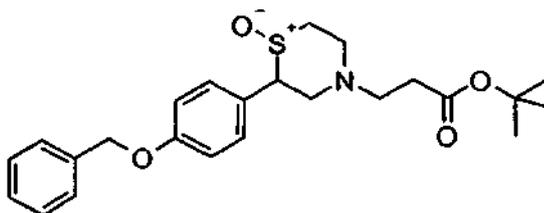
20 **Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-yodo-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico:** a una solución de éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico (22,15 g; 57,33 mmol) y 1,4-dioxano (250 ml) se añadió *N,N'*-dimetiletildiamina (3,05 ml; 28,67 mmol). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 1 hora, y posteriormente, se añadieron CuI (1,09 g; 5,73 mmol), y NaI (21,48 g; 143,33 mmol). La mezcla  
25 resultante se calentó a 130 °C en un recipiente cerrado durante 4 días. Después de enfriar a TA la mezcla se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O/hexanos 2:3) para proporcionar éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-yodo-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico (19,30 g).



30 **Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-benciloxi-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico:** (todas las soluciones se desgasificaron) a una suspensión de 1,10-fenantrolina (183,0 mg; 1,02 mmol) en tolueno (15 ml) se añadió CuI (96,7 mg; 0,51 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,31 g; 10,15 mmol), y una solución de éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-yodo-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico (2,20 g; 5,08 mmol) y alcohol bencilico (1,05 ml; 10,15 mmol) en tolueno (20 ml). La  
35 mezcla resultante se calentó durante tres días a 100 °C. Después de enfriar a TA, se añadieron EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:6) para proporcionar éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-benciloxi-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico (1,85 g).

40 Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un método similar:

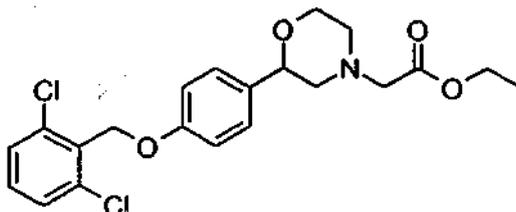
**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(2-cloro-benciloxi)-fenil]-tiomorfolin-4-il]-propiónico**  
**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-tiomorfolin-4-il]-propiónico**  
**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico**



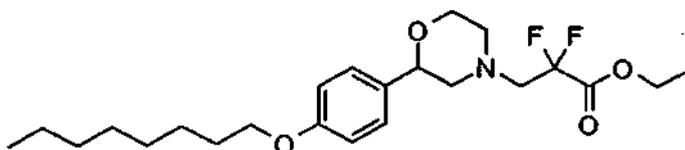
- 5 **Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-benciloxi-fenil)-1-oxo-tiomorfolin-4-il]-propiónico:** a una solución de éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-benciloxi-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico (0,85 g; 1,77 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió gota a gota una solución de Oxone® (0,54 g; 0,89 mmol) en agua (25 ml), a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C, y posteriormente, durante una noche a TA. La mezcla resultante se trató con agua y una solución acuosa al 25 % de NH<sub>4</sub>OH, y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97,5:2,5) para proporcionar éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-benciloxi-fenil)-1-oxo-tiomorfolin-4-il]-propiónico (0,65 g).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un método similar:

- 15 **Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(2-cloro-benciloxi)-fenil]-1-oxo-tiomorfolin-4-il]-propiónico**  
**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-oxo-tiomorfolin-4-il]-propiónico**  
**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-1-oxo-tiomorfolin-4-il]-propiónico**



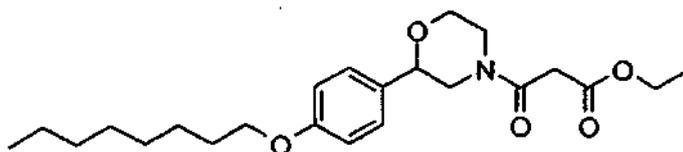
- 20 **Éster de etilo de ácido {2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-acético:** una mezcla de clorhidrato de 2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolina (0,65 g; 1,68 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,58 ml; 4,2 mmol) y bromoacetato de etilo (0,24 ml; 2,19 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (65 ml) se agitó a 85 °C, durante una noche. Después de enfriar a TA la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez más con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O: hexanos 2:1) para proporcionar éster de etilo de ácido {2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-acético (0,62 g).



- 30 **Éster de etilo de ácido 2,2-difluoro-3-(2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il)-propiónico:** a una solución de 2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina (0,75 g; 2,6 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió 1*H*-benzotriazol-1-metanol (0,38 g; 2,6 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 20 minutos. Después de enfriar a TA, el disolvente se retiró al vacío para proporcionar 1-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-ilmetil]-1*H*-benzotriazol, que se usó como tal. A una suspensión de cinc en polvo (0,34 g; 5,2 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió clorotrimetilsilano (0,33 ml; 2,6 mmol) y bromodifluoroacetato de etilo (0,50 ml; 3,9 mmol), esta mezcla se calentó a reflujo durante 10 min y a continuación se enfrió a TA. A la mezcla resultante se añadió gota a gota una solución de 1-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-ilmetil]-1*H*-benzotriazol en THF (5 ml). Después de que se completara la adición, la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se filtró sobre Kieselguhr y la torta del filtro se lavó con etanol. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O: hexanos 1:1) para proporcionar éster de etilo de ácido 2,2-difluoro-3-(2-(4-octiloxifenil)-morfolin-4-il)-propiónico (0,58 g).

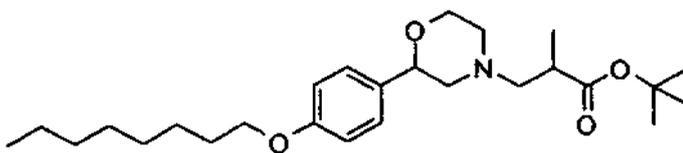
Se obtuvo **éster de etilo de ácido 3-[2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-2,2-difluoro-propiónico** de

acuerdo con un método similar.



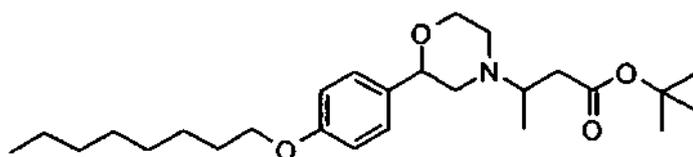
- 5 **Éster de etilo de ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-3-oxo-propiónico:** a una suspensión de 2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina (0,97 g; 3,3 mmol) y *N*-etil-diisopropilamina (1,14 ml; 6,7 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) se añadió gota a gota cloruro de malonilo de etilo (0,51 ml; 4,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una hora a TA y posteriormente se repartió entre solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> y Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O) para proporcionar
- 10 éster de etilo de ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-3-oxo-propiónico (0,50 g).

Se obtuvo **éster de etilo de ácido 3-[2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-3-oxo-propiónico** de acuerdo con un método similar.



- 15 **Éster de terc-butilo de ácido 2-metil-3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico:** a una suspensión de clorhidrato de 2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina (0,17 g; 0,5 mmol) en DMF (5,00 ml) se añadió metacrilato de terc-butilo (0,17 ml; 1,0 mmol) y DBU (0,23 ml; 1,5 mmol). La mezcla resultante se calentó a 140 °C en un matraz de cierre hermético durante una noche. Después de enfriar a TA la mezcla de reacción se repartió entre solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O: hexanos 1:1) para proporcionar éster de terc-butilo de
- 20 ácido 2-metil-3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico (0,11 g).

- 25 Se obtuvo **éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-2-metil-propiónico** de acuerdo con un método similar.



- 30 **Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico:** una mezcla de 2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina (0,24 g, 1,1 mmol), éster de terc-butilo de ácido 3-bromobutírico (0,24 g; 1,1 mmol), yoduro sódico (27,4 mg; 0,2 mmol) y DBU (0,4 ml; 2,7 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) se calentó en un recipiente cerrado a 120 °C. Después de enfriar a TA la mezcla de reacción se repartió entre solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en
- 35 columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O) para proporcionar éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico (0,15 g).

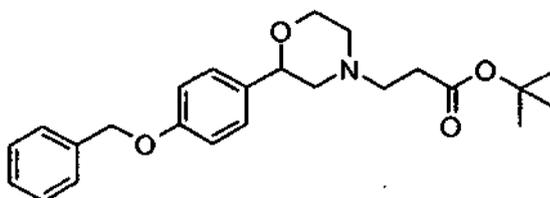
- Se obtuvo **éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-butírico** de acuerdo con un método similar. El **éster de terc-butilo de ácido 3-bromobutírico** necesario se preparó como sigue a continuación: a una solución de ácido 3-bromobutírico (5,0 ml; 47,0 mmol) en tetrahydrofurano (50 ml) se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (13,7 ml; 98,7 mmol) a -40 °C. Después de 1 hora a -40 °C se añadió alcohol terc-butílico (20 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trató con solución acuosa 2 M de NaOH y se extrajo con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró al vacío para proporcionar éster de terc-butilo de ácido 3-
- 40 bromobutírico (6,05 g), que se usó como tal.

- Éster de metilo de ácido 3-[2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-2,2-dimetil-propiónico:** a una solución de éster de metilo de ácido 2,2-dimetil-3-oxo-propiónico (documento WHSS0374-001) (0,90 g; 5,44 mmol)

en 1,2-dicloroetano (20 ml) se añadieron 2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolina (0,91 g, 2,7 mmol) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,62 g; 7,62 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a TA, y posteriormente se trató con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 % (10 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O/hexano 1:1) para proporcionar éster de metilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2,2-dimetil-propiónico (1,12 g) en forma de un aceite transparente incoloro. El **éster de metilo de ácido 2,2-dimetil-3-oxo-propiónico** necesario se preparó como sigue a continuación: a una solución de éster de metilo de ácido 2,2-dimetil-3-hidroxipropiónico (10,00 g; 75,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) se añadió cloroformiato de piridinio (28,54 g; 132,4 mmol) en pequeñas porciones, a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta TA y se agitó durante una noche. Posteriormente, la mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró sobre Kieselguhr, y se concentró al vacío. El aceite remanente se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos/Et<sub>2</sub>O 7:3) para proporcionar éster de metilo de ácido 2,2-dimetil-3-oxo-propiónico (5,59 g).

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con un método similar:

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-ciclobutanocarboxílico.** El **éster de terc-butilo de ácido 3-oxo-ciclobutanocarboxílico** necesario se preparó como se describe en: R. P. Lemieux, G. B. Schuster, J. Org. Chem., 1993, 58, 100.



**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico:** una mezcla de éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-hidroxifenil)-morfolin-4-il]-propiónico (76,8 mg; 0,25 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (241 mg; 0,74 mmol), y NaI (3,7 mg, 25 mmol) en CH<sub>3</sub>CN /THF (6:4; 2,5 ml) se agitó durante tres horas a TA. Posteriormente, se añadió cloruro de bencilo (35 µl; 0,3 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (1 ml) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C, durante 20 h. Después de enfriar a TA, los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 1 M. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, y el residuo se secó al vacío, a 40 °C, durante una noche. El producto obtenido se usó como tal en la siguiente etapa.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un método similar:

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-[3-(2-propil-tiazol-5-iloxi)-propoxi]-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(2-benciloxi-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(4-hex-5-iniloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(4-acetoxi-butoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-[3-(4-fluoro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-[2-(naftalen-2-iloxi)-etoxi]-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(fenilcarbamoilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(4-pirazol-1-il-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(6-ciano-hexiloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-feniltiloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(3-fenil-propoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(3-benciloxi-propoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(7-metoxi-heptiloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-[3-(4-terc-butil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(5-oxo-hexiloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(4-fenil-butoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

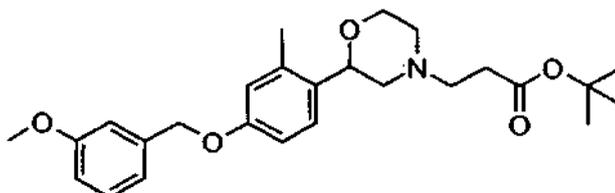
**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(2-cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-ciclohexilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

**Éster de terc-butilo de ácido 3-[2-[4-(2-bencenosulfonil-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico**

Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(3-fenoxi-propoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-il-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-bifenil-4-il-2-oxo-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 5 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(4-fenoxi-butoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-oxo-2-fenil-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-(1H-indol-3-il)-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

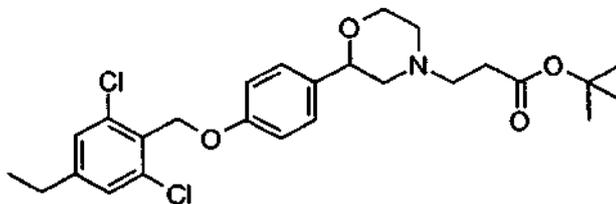


10 **Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(3-metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico:** a una solución alcohol de 3-metoxibencilico (0,25 M, 450  $\mu$ l) en THF se añadió una solución de éster de terc-butilo de ácido 3-{2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-morfolin-4-il}-propiónico (0,25M, 360  $\mu$ l) en THF. A esta mezcla se añadió una solución de DIAD en THF (0,25 M, 360  $\mu$ l). Finalmente, se añadió trifetilfosfina soportada en poliestireno (~190 mg, 1,2 mmol/g) seguido de THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a intervalos durante 20 horas a 30 °C. Posteriormente, se añadieron más DIAD (360  $\mu$ l, 0,25 M en THF) y trifetilfosfina soportada en poliestireno (95 mg, 1,2 mmol/g). La mezcla se agitó de nuevo a intervalos durante 20 horas a 30 °C. Se añadió a la mezcla resultante resina macroporosa de carbonato (~90 mg, 3,06 mmol/g, Argonaut Technologies) y la mezcla se agitó de nuevo a intervalos durante 20 horas a 50 °C. La mezcla se transfirió a un cartucho de intercambio catiónico fuerte acondicionado con metanol y THF (IST, 0,5 g, 0,6 mmol/g), y se lavó con THF (6 ml) y CH<sub>3</sub>CN (8 ml) consecutivamente antes de eluirse con NH<sub>4</sub>OH 1 N en CH<sub>3</sub>CN (6 ml). La concentración al vacío proporcionó éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(3-metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico (~15 mg), que se usó como tal.

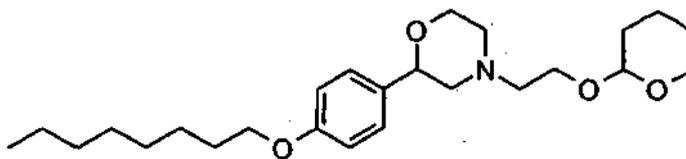
25 Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un método similar:

Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(5-bromo-2-metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,4-dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,3-dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 30 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(4-ciclopentilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,5-dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[2-metil-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[2-metil-4-(naftalen-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 35 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[2-metil-4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,5-dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-bromo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 40 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[2-metil-4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(6,6-dimetil-biciclo[3,1,1]hept-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-(2-(4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-2-metil-fenil)-morfolin-4-il)-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(bifenil-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 45 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[2-metil-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(3,5-dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[2-metil-4-(3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(4-cloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(4-isopropil-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 50 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[2-metil-4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(4-metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[2-metil-4-(2-fenil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(3,4-dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(3,5-dimetil-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 55 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(4-benciloxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[2-metil-4-(tiofen-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(3-benciloxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

- Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(4-fluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(bifenil-4-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-  
 propiónico  
 5 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[2-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(4-butoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(4-ciclohexilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[2-metil-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[2-metil-4-(3-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 10 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,3-difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[2-metil-4-(4-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(3-cloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[2-metil-4-(tetrahidro-piran-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[2-metil-4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 15 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(3,4-difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[2-metil-4-(2,3,4-trimetoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(ciclohex-3-enilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(4-butyl-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[2-metil-4-(4-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 20 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(3-dimetilamino-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[2-metil-4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2-yodo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(3,5-dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,4-difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 25 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[2-metil-4-(2,4,5-trimetoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(3-bromo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(4-bromo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(4-terc-butyl-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,5-difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  
 30 Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[2-metil-4-(tetrahidro-furan-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico



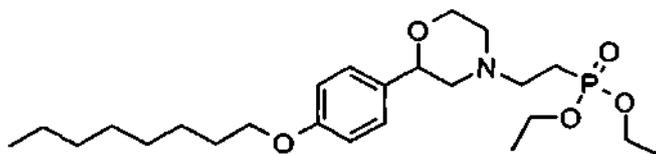
- 35 **Éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-4-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico:** se añadieron éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-4-yodo-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico (0,34 g; 0,57 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (14,70 mg; 0,02 mmol) a una solución de cloruro de litio (4,59 ml; 0,50 mol/l; 2,30 mmol) en THF; 0,04 eq.). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de dietilcinc en n-heptano (1,15 ml; 1,00 mol/l; 1,15 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante una noche. Después de enfriar a TA, se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc:hexanos 1:1) para proporcionar éster de  
 40 terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-4-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico (115,00 mg).



- 45 **2-(4-Octiloxi-fenil)-4-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-morfolina:** una mezcla de 2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina (1,99 g; 6,8 mmol), 2-(2-cloroetoxi)-tetrahidro-2H-pirano (1,21 ml; 8,2 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,89 g; 13,7 mmol) y NaI (0,20 g; 1,4 mmol) en DMF (15 ml) se calentó a 100 °C durante una noche. Después de enfriar a TA la mezcla de reacción se repartió entre solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> y Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc) para proporcionar 2-(4-octiloxi-  
 50 fenil)-4-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-morfolina (2,04 g).

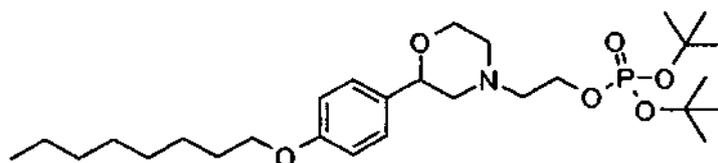
Se obtuvo **2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-4-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-morfolina** de acuerdo con un

método similar.



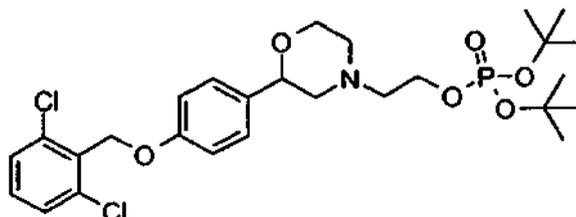
- 5 **Éster de dietilo de ácido {2-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etil}-fosfónico:** una mezcla de 2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina (0,83 g; 2,9 mmol) y vinilfosfonato de dietilo (0,53 ml; 3,4 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) se calentó a reflujo durante 3 días. Después de enfriar a TA la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc: MeOH 90:10) para proporcionar éster de dietilo de ácido {2-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etil}-fosfónico (0,42 g).

10



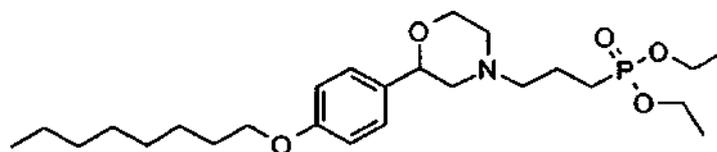
- 15 **Éster de 2-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etilo y di-terc-butilo de ácido fosfórico:** a una solución de 2-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etanol (1,33 g; 4,0 mmol) en una mezcla de THF (15 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) se añadió una solución de tetrazol en CH<sub>3</sub>CN (17,6 ml; 0,45 mol/l; 7,9 mmol) a TA. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y posteriormente se añadió *N,N*-diisopropilfosforamidito de di-terc-butilo (2,00 ml; 6,3 mmol) y se agitó durante una noche a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (1,80 ml; 300 g/l; 15,9 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante otros 15 min. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O) para proporcionar éster de 2-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etilo y di-terc-butilo de ácido fosfórico (0,71 g).

20



- 25 **Éster de 2-[2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-etilo y di-terc-butilo de ácido fosfórico:** a una solución de 2-[2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-etanol (0,74 g; 1,94 mmol) en una mezcla de THF (10 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se añadió una solución de tetrazol en CH<sub>3</sub>CN (8,60 ml; 0,45 mol/l; 3,87 mmol) a TA. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y posteriormente se añadió *N,N*-diisopropilfosforamidito de di-terc-butilo (0,98 ml; 3,10 mmol) y se agitó durante una noche a TA. Posteriormente, la mezcla se enfrió a 4 °C, y se añadió una solución de hidroperóxido de terc-butilo en nonano (0,31 ml; ~5,5 mol/l, 2,90 mmol). Después de esto, la mezcla se agitó a TA durante otros 30 min. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc) para proporcionar éster de 2-[2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-etilo y di-terc-butilo de ácido fosfórico (0,66 g).

35



**Éster de dietilo de ácido {2-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propil}-fosfónico:** una mezcla de 2-(4-octiloxi-fenil)-

morfolina (1,04 g; 3,6 mmol), (3-bromopropil)fosfonato de dietilo (0,82 ml; 4,3 mmol), NaI (0,11 g; 0,7 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,99 g; 7,1 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a TA la mezcla se repartió entre solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> y Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc : MeOH 90:10) para proporcionar éster de dietilo de ácido {2-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propil}-fosfónico (1,13 g).

Se obtuvo éster de dietilo de ácido (3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propil)-fosfónico de acuerdo con un método similar.

#### 10 §4. Síntesis de compuestos específicos

(Véanse las Tablas)

##### 15 Método A:

**Compuesto 1** (ácido 3-{2-[4-(benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico): el éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico en bruto (véase 3) se trató con una mezcla de TFA, agua, y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30:3:67; 3 ml) y se agitó a TA durante 2 h. Posteriormente, los componentes volátiles se retiraron al vacío, y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico; t<sub>R</sub> = 1,86 min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 342,19; Calc: 342,17. Condiciones para LC-MS preparativa: inyección del producto en bruto disuelto en 600 l de DMSO/CH<sub>3</sub>CN 1:2; columna Waters Sunfire de 19 x 100 mm 5 µm a 45 °C, fase móvil de agua/CH<sub>3</sub>CN/TFA al 0,1 % a 25 ml/min, proceso de 20 min a 10 %-90 % de CH<sub>3</sub>CN, detección con UV 210-260 nm.

25 Los siguientes compuestos se obtuvieron de forma similar:

**Compuesto 2;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico t<sub>R</sub> = 0,76 min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 396,23; Calc: 396,19.

**Compuesto 3;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-[3-(2-propil-tiazol-5-iloxi)-propoxi]-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico t<sub>R</sub> = 2,04 min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 435,21; Calc: 435,20.

**Compuesto 4;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(2-benciloxi-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico t<sub>R</sub> = 1,89 min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 386,22; Calc: 386,20.

**Compuesto 5;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico t<sub>R</sub> = 1,91 min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 372,21; Calc: 372,18.

**Compuesto 6;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(hex-5-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico t<sub>R</sub> = 1,77 min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 332,21; Calc: 332,19.

**Compuesto 7;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(4-acetoxi-butoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico t<sub>R</sub> = 1,51 min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 366,21; Calc: 366,19.

**Compuesto 8;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-[3-(4-fluoro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico t<sub>R</sub> = 2,16 min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 404,22; Calc: 404,19.

**Compuesto 9;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-[2-(naftalen-2-iloxi)-etoxi]-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico t<sub>R</sub> = 2,35 min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 422,24; Calc: 422,20.

**Compuesto 10;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-fenilcarbamoilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico t<sub>R</sub> = 1,48 min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 385,20; Calc: 385,18.

**Compuesto 11;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(4-pirazol-1-il-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico t<sub>R</sub> = 1,83 min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 408,22; Calc: 408,19.

**Compuesto 12;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico t<sub>R</sub> = 1,14 min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 346,20; Calc: 346,18.

**Compuesto 13;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico t<sub>R</sub> = 2,14 min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 376,13; Calc: 376,13.

**Compuesto 14;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(6-ciano-hexiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico t<sub>R</sub> = 1,68 min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 361,24; Calc: 361,21.

**Compuesto 15;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(fenetiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico t<sub>R</sub> = 1,93 min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 356,23; Calc: 356,19.

**Compuesto 16;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(3-fenil-propoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico t<sub>R</sub> = 2,11 min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 370,24; Calc: 370,20.

**Compuesto 17;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(3-benciloxi-propoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico t<sub>R</sub> = 1,97 min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 400,26; Calc: 400,21.

**Compuesto 18;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(7-metoxi-heptiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico t<sub>R</sub> = 2,04 min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 380,27; Calc: 380,24.

**Compuesto 19;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-[3-(4-terc-butil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico t<sub>R</sub> = 2,67 min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 466,27; Calc: 466,23.

**Compuesto 20;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(5-oxo-hexiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico t<sub>R</sub> = 1,35 min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 350,22; Calc: 350,20.

**Compuesto 21;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(4-fenil-butoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico t<sub>R</sub> = 2,38 min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 384,25; Calc: 384,22.

**Compuesto 22;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,75$  min (Sistema A).

**Compuesto 23;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,99$  min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 376,18; Calc: 376,13.

**Compuesto 24;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(2-ciclohexilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 2,26$  min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 348,27; Calc: 348,22.

**Compuesto 25;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(2-bencenosulfonil-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,45$  min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 420,18; Calc: 420,15.

**Compuesto 26;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(3-fenoxi-propoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 2,12$  min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 386,21; Calc: 386,20.

**Compuesto 27;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-il-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,46$  min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 409,22; Calc: 409,19.

**Compuesto 28;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,94$  min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 384,21; Calc: 384,18.

**Compuesto 29;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(2-bifenil-4-il-2-oxo-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 2,30$  min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 446,23; Calc: 446,20.

**Compuesto 30;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(4-fenoxi-butoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 2,25$  min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 400,24; Calc: 400,21.

**Compuesto 31;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(2-oxo-2-fenil-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,60$  min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 370,18; Calc: 370,17.

**Compuesto 32;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 2,09$  min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 376,16; Calc: 376,13.

**Compuesto 33;** sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-(2-[4-[2-(1H-indol-3-il)-etoxi]-fenil]-morfolin-4-il)-propiónico  $t_R = 1,99$  min (Sistema A), [M+H]<sup>+</sup> Encontrado: 395,22; Calc: 395,20.

#### Método B:

**Compuesto 34;** ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. Se disolvió éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico (0,59 g; 1,27 mmol) en una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (6,33 ml, 25,30 mmol) y se agitó durante una noche a TA. Posteriormente, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se trató con  $iPr_2O$ , el precipitado se recogió por filtración y se secó durante una noche a presión reducida para proporcionar clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico (0,50 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,88 - 2,97 (2 H, m) 3,11 (1 H, t, J = 11,7 Hz) 3,15 - 3,23 (1 H, m) 3,30 - 3,43 (2 H, m) 3,49 (1 H, d, J = 12,0 Hz) 3,55 - 3,64 (1 H, m) 4,01 - 4,20 (2 H, m) 4,88 (1 H, d, J = 12,0 Hz) 5,24 (2 H, s) 7,04 - 7,12 (2 H, m) 7,35 (2 H, d, J = 8,7 Hz) 7,40 - 7,49 (1 H, m) 7,49 - 7,56 (2H, m).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un método similar:

**Compuesto 34a;** clorhidrato de ácido (+)-3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico ( $[\alpha]_D^{25} = +7$  (c 1,0, MeOH)). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,82 - 2,96 (m, 2 H) 3,09 (d, J = 0,37 Hz, 2 H) 3,34 (s a, 2 H) 3,43 - 3,52 (m, 1 H) 3,95 - 4,07 (m, 1 H) 4,09 - 4,20 (m, 1 H) 4,78 - 4,88 (m, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 7,06 - 7,14 (m, 2 H) 7,30 - 7,39 (m, 2 H) 7,43 - 7,51 (m, 1 H) 7,54 - 7,62 (m, 2 H).

**Compuesto 34b;** clorhidrato de ácido (-)-3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico ( $[\alpha]_D^{25} = -7$  (c 1,0, MeOH)). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,84 - 2,96 (m, 2 H) 3,09 (s, 2 H) 3,34 (s a, 2 H) 3,43 - 3,52 (m, 1 H) 3,97 - 4,08 (m, 1 H) 4,09 - 4,18 (m, 1 H) 4,79 - 4,89 (m, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 7,07 - 7,15 (m, 2 H) 7,31 - 7,38 (m, 2 H) 7,43 - 7,51 (m, 1 H) 7,54 - 7,60 (m, 2 H).

**Compuesto 35;** clorhidrato de ácido 3-(2-[4-(2-octil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,55 - 0,71 (m, 3 H) 1,04 (a, 10 H) 1,25 - 1,43 (m, 2 H) 2,23 - 2,44 (m, 2 H) 2,55 - 2,73 (m, 2 H) 2,78 - 3,04 (m, 2 H) 3,08 - 3,53 (m, 4 H) 3,67 - 4,07 (m, 2 H) 4,48 - 4,69 (m, 1 H) 6,90 - 7,25 (m, 4 H).

**Compuesto 36;** clorhidrato de ácido 4-[2-(4-octil-fenil)-morfolin-4-il]-butírico. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,86 (t, J = 6,8 Hz, 3 H) 1,19 - 1,33 (m, 10 H) 1,52 - 1,60 (m, 2 H) 1,94 - 2,02 (m, 2 H) 2,36 (t, J = 7,2 Hz, 2 H) 2,57 (t, J = 7,7 Hz, 2 H) 3,03 - 3,18 (m, 4 H) 3,58 - 3,68 (m, 2 H) 4,10 - 4,19 (m, 2 H) 4,84 - 4,89 (m, 1 H) 7,22 (d, J=8,6 Hz, 2 H) 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 2 H).

**Compuesto 37;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(hexiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,84 - 0,91 (m, 3 H) 1,27 - 1,34 (m, 4 H) 1,36-1,46 (m, 2H) 1,66-1,74 (m, 2H) 2,84-2,91 (m, 2 H) 3,02 - 3,18 (m, 2 H) 3,30 - 3,40 (m, 2 H) 3,44 - 3,51 (m, 1 H) 3,52 - 3,61 (m, 1 H) 3,91 - 4,02 (m, 3 H) 4,09 - 4,17 (m, 1 H) 4,74 - 4,81 (m, 1 H) 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 11,10 - 12,90 (m, 2H).

**Compuesto 38;** clorhidrato de ácido 4-[2-(4-hexiloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-butírico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,63-0,71 (m, 3 H) 1,05 - 1,15 (m, 4 H) 1,15-1,25 (m, 2H) 1,44-1,53 (m, 2H) 1,70-1,81 (m, 2 H) 2,14 (t, J = 7,1 Hz, 2 H) 2,78 - 2,95 (m, 2 H) 3,11 - 3,39 (m, 4 H) 3,75 (t, J = 6,4 Hz, 2 H) 3,78 - 3,84 (m, 1 H) 3,87 - 3,96 (m, 1 H) 4,56 - 4,64 (m, 1 H) 6,75 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 10,70-11,00 (s a, 1H).

**Compuesto 39;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(heptiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,59 - 0,68 (m, 3 H) 0,96 - 1,22 (m, 8 H) 1,40 - 1,52 (m, 2 H) 2,61 - 2,72 (m, 2 H) 2,78 - 2,96 (m, 2 H) 3,02 - 3,39 (m, 4 H) 3,67 - 3,81 (m, 3 H) 3,84 - 3,94 (m, 1 H) 4,57 (d, J = 10,8 Hz, 1 H) 6,71 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 10,67 - 12,94 (m, 2 H).

- 5 **Compuesto 40:** clorhidrato de ácido 4-[2-(4-heptiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,87 (t, J = 7,0 Hz, 3 H) 1,22 - 1,35 (m, 6 H) 1,36 - 1,44 (m, 2 H) 1,66 - 1,74 (m, 2 H) 1,94 - 2,05 (m, 2 H) 2,34 (t, J = 7,4 Hz, 2 H) 2,99 - 3,17 (m, 4 H) 3,43 - 3,57 (m, 2 H) 3,95 (t, J = 6,4 Hz, 2 H) 4,03 - 4,14 (m, 2 H) 4,87 (d, J = 10,2 Hz, 1 H) 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 10,80 - 11,20 (s a, 1 H) 12,00 - 12,40 (s a, 1 H).
- 10 **Compuesto 41:** clorhidrato de ácido 3-(2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il)-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,22 - 1,36 (8 H, m) 1,37 - 1,46 (2 H, m) 1,66 - 1,77 (2 H, m) 2,85 - 2,92 (2 H, m) 3,08 (1 H, t, J = 11,7 Hz) 3,13 - 3,21 (1 H, m) 3,29 - 3,41 (2 H, m) 3,48 (1 H, d) 3,56 (1 H, d, J = 12,3 Hz) 3,95 (2 H, t, J = 6,5 Hz) 4,01 (1 H, t, J = 12,2 Hz) 4,07 - 4,17 (1 H, m) 4,80 (1 H, d, J = 10,8 Hz) 6,92 (2 H, dt, J = 8,5, 0,7 Hz) 7,28 (2 H, d, J = 9,0 Hz).
- 15 **Compuesto 41a:** clorhidrato de ácido (+)-3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico a partir del Isómero 2 de éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +5 (c 1,0, MeOH); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,81 - 0,92 (m, 3 H) 1,19 - 1,47 (m, 10 H) 1,64 - 1,77 (m, 2 H) 2,83 - 2,96 (m, 2 H) 3,03 - 3,21 (m, 2 H) 3,29 - 3,40 (m, 2 H) 3,48 (d, J = 12,34 Hz, 1 H) 3,56 (d, J = 12,34 Hz, 1 H) 3,95 (t, J = 6,47 Hz, 2 H) 3,98 - 4,08 (m, 1 H) 4,08 - 4,18 (m, 1 H) 4,75 - 4,87 (m, 1 H) 6,88 - 6,97 (m, 2 H) 7,28 (d, J = 8,73 Hz, 2H).
- 20 **Compuesto 41b:** clorhidrato de ácido (-)-3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico a partir del Isómero 1 de éster de terc-butilo de ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -5 (c 1,0, MeOH); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,57 - 0,76 (m, 3 H) 0,93 - 1,31 (m, 10 H) 1,40 - 1,58 (m, 2 H) 2,61 - 2,80 (m, 2 H) 2,80 - 3,01 (m, 2 H) 3,13 (t, J = 7,83 Hz, 2 H) 3,20 - 3,45 (m, 2 H) 3,65 - 4,01 (m, 4 H) 4,63 (m, 1 H) 6,65 - 6,87 (m, 2 H) 7,09 (d, J = 8,73 Hz, 2 H).
- 25 **Compuesto 42:** clorhidrato de ácido 4-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,86 (t, J = 6,8 Hz, 3 H) 1,21 - 1,34 (m, 8 H) 1,36 - 1,44 (m, 2 H) 1,66 - 1,74 (m, 2 H) 1,95 - 2,05 (m, 2 H) 2,36 (t, J = 7,2 Hz, 2 H) 3,03 - 3,19 (m, 4 H) 3,47 - 3,59 (m, 2 H) 3,95 (t, J = 6,4 Hz, 2 H) 4,02 - 4,20 (m, 2 H) 4,86 (d, J = 10,2 Hz, 1 H) 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 11,23 - 11,40 (s a, 1H).
- 30 **Compuesto 43:** clorhidrato de ácido 2,2-dimetil-3-(2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il)-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,64 (t, J = 6,32 Hz, 3 H) 0,86 - 1,25 (m, 17 H) 1,42 - 1,53 (m, J = 6,96, 6,96, 6,85, 6,62 Hz, 2 H) 3,68 - 3,99 (m, 4 H) 4,73 (d, J = 10,53 Hz, 1 H) 6,72 (d, 2 H) 7,06 (d, J = 7,83 Hz, 2 H).
- 35 **Compuesto 44:** clorhidrato de ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,79 - 0,86 (m, 4 H) 1,17 - 1,42 (m, 16 H) 1,63 - 1,72 (m, 2 H) 3,93 (t, J = 6,47 Hz, 3 H) 4,11 - 4,19 (m, 4) 4,65 - 4,73 (m, 1 H) 6,91 (d, J = 8,73 Hz, 2 H) 7,31 (d, J = 8,43 Hz, 2 H).
- 40 **Compuesto 45:** clorhidrato de ácido 2-metil-3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,67 (t, J = 6,47 Hz, 2 H) 1,05 (dd, J = 7,22, 3,91 Hz, 4 H) 1,03 (s a, 2 H) 1,09 (s a, 3 H) 1,19 (d, J = 7,52 Hz, 2 H) 1,50 (cd, J = 6,92, 6,62 Hz, 1 H) 2,31 (s a, 3 H) 2,85 - 2,93 (m, 2 H) 2,95 (s a, 1 H) 3,18 (s a, 7 H) 3,26 (s a, 2 H) 3,29 (s a, 1 H) 3,37 (s, 1 H) 3,76 (t, J = 6,47 Hz, 1 H) 3,90 (s a, 1 H) 6,75 (d, J = 8,43 Hz, 1 H) 7,08 (dd, J = 8,43, 6,32 Hz, 1 H).
- 45 **Compuesto 46:** clorhidrato de ácido 3-[2-[4-(2-cloro-6-fluorobenciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,42 (s, 1 H) 2,82 - 2,98 (m, 2 H) 3,02 - 3,20 (m, 2 H) 3,26 - 3,40 (m, 2 H) 3,47 (d, J = 12,04 Hz, 1 H) 3,93 - 4,07 (m, 1 H) 4,08 - 4,21 (m, 1 H) 4,75 - 4,91 (m, 1 H) 5,16 (dd, J = 1,35, 0,75 Hz, 2 H) 7,02 - 7,17 (m, 1 H) 7,28 - 7,39 (m, 2 H) 7,40 - 7,46 (m, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 1 H).
- 50 **Compuesto 47:** clorhidrato de ácido 3-[2-[4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,41 (s, 1 H) 2,81 - 2,96 (m, 2 H) 3,01 - 3,20 (m, 2 H) 3,24 - 3,39 (m, 2 H) 3,47 (d, J = 12,64 Hz, 1 H) 3,53 - 3,64 (m, 1 H) 3,92 - 4,06 (m, 1 H) 4,08 - 4,19 (m, 1 H) 4,80 (d, J = 11,14 Hz, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 7,00 - 7,09 (m, 2 H) 7,28 - 7,38 (m, 2 H) 7,54 - 7,64 (m, 1 H) 7,68 - 7,84 (m, 2 H).
- 55 **Compuesto 48:** clorhidrato de ácido 3-[2-[4-(2,6-difluoro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,41 (s, 1 H) 2,85 - 2,99 (m, 2 H) 3,03 - 3,22 (m, 2 H) 3,25 - 3,40 (m, 2 H) 3,47 (d, J = 12,04 Hz, 1 H) 3,95 - 4,08 (m, 1 H) 4,10 - 4,19 (m, 1 H) 4,78 - 4,91 (m, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 7,08 (d, J = 8,73 Hz, 2 H) 7,15 - 7,25 (m, 2 H) 7,34 (d, J = 8,73 Hz, 2 H) 7,48 - 7,60 (m, 1 H).
- 60 **Compuesto 49:** clorhidrato de ácido 3-[2-[4-(3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,83 - 2,94 (1 H, m) 3,02 - 3,19 (1 H, m) 3,26 - 3,37 (1 H, m) 3,47 (1 H, d, J = 12,4 Hz) 3,57 (1 H, dd, J = 12,4, 0,8 Hz) 3,93 - 4,05 (1 H, m, J = 12,3, 12,3, 1,3, 1,0 Hz) 4,07 - 4,18 (1 H, m) 4,80 (1 H, d) 5,23 (1 H, s) 7,07 (1 H, d) 7,33 (1 H, d) 7,64 (1 H, t) 7,68 - 7,74 (1 H, m) 7,77 (1 H, d, J = 7,6 Hz) 7,82 (1 H, s).
- 65 **Compuesto 50:** clorhidrato de ácido 3-[2-(4-(2,6-dimetil-benciloxi)-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,32 (s, 6 H) 2,83 - 2,94 (m, 2 H) 3,02 - 3,21 (m, 2 H) 3,26 - 3,40 (m, 3 H) 3,41 - 3,51 (m, 1 H) 3,51 - 3,61 (m, 1 H) 3,91 - 4,06 (m, 1 H) 4,06 - 4,19 (m, 1 H) 4,82 (dd, J = 9,85, 1,01 Hz, 1 H) 5,05 (s, 2 H) 6,74 - 6,81 (m, 0 H) 7,04 - 7,11 (m, 2 H) 7,17 (dd, J = 8,34, 6,06 Hz, 2 H) 7,29 - 7,37 (m, 2 H).
- Compuesto 51:** clorhidrato de ácido 3-[2-[4-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 Hz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,81 - 2,98 (m, 2 H) 3,01 - 3,22 (m, 2 H) 3,24 - 3,42 (m, 2 H) 3,42 - 3,70 (m, 2 H) 3,92 - 4,19 (m, 2 H) 4,85 (dd, J = 11,17, 1,13 Hz, 1 H) 5,25 (s, 2 H) 7,03 - 7,14 (m, 2 H) 7,26 - 7,41 (m, 2 H) 8,61 - 8,79 (m, 2 H).
- Compuesto 52:** clorhidrato de ácido 3-[2-[4-(2,4-dicloro-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,83 - 2,98 (2 H, m) 3,01 - 3,22 (2 H, m) 3,23 - 3,53 (3 H, m) 3,52 - 3,65 (1 H, m) 3,94 - 4,07 (1 H, m) 4,08 - 4,21 (1 H, m) 4,84 (1 H, dt, J = 11,1, 0,7 Hz) 5,21 - 5,31 (2 H, m) 7,04 - 7,18 (2 H, m) 7,29 - 7,44 (2 H, m) 7,74 (1 H, d, J = 5,3 Hz) 8,45 (1 H, d, J = 5,3 Hz).

- Compuesto 53; clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-fenilcarbamoil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,85 - 2,98 (1 H, m) 3,02 - 3,25 (1 H, m) 3,35 (1 H, t, J = 8,1 Hz) 3,51 (1 H, d, J = 12,6 Hz) 3,67 - 3,77 (1 H, m) 4,07 (1 H, t, J = 12,4 Hz) 4,15 - 4,26 (1 H, m) 4,96 - 5,07 (1 H, m) 7,41 (1 H, t, J = 8,1 Hz) 7,51 - 7,64 (2 H, m) 8,06 (1 H, d, J = 8,3 Hz).
- 5 **Compuesto 54; clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-fenoximetil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.** clorhidrato de ácido RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,86 - 2,99 (2 H, m) 3,00 - 3,25 (2 H, m) 3,24 - 3,42 (2 H, m) 3,50 (1 H, d, J = 12,1 Hz) 3,65 (1 H, d, J = 12,6 Hz) 4,00 - 4,12 (1 H, m) 4,12 - 4,24 (1 H, m) 4,89 - 4,99 (1 H, m) 5,03 (2 H, s) 7,22 (1 H, t, J = 8,1 Hz) 7,36 - 7,49 (2 H, m) 7,49 - 7,63 (3 H, m).
- 10 **Compuesto 55; clorhidrato de ácido 3-{2-[4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-vinil]-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,85 - 2,95 (1 H, m) 3,07 (1 H, t, J = 11,5 Hz) 3,12 - 3,21 (1 H, m) 3,35 (1 H, t, J = 7,8 Hz) 3,43 - 3,55 (1 H, m) 3,60 - 3,70 (1 H, m) 3,97 - 4,07 (1 H, m) 4,14 - 4,22 (1 H, m) 4,90 (1 H, dd, J = 11,0, 0,6 Hz) 7,07 - 7,14 (1 H, m) 7,16 - 7,24 (1 H, m) 7,34 (1 H, t, J = 8,1 Hz) 7,43 (1 H, d, J = 8,3 Hz) 7,55 (1 H, d, J = 8,1 Hz) 7,68 (1 H, d, J = 8,3 Hz).
- 15 **Compuesto 56; clorhidrato de ácido 3-[2-(4-fenetil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 2,80 - 3,23 (7 H, m), 3,24 - 3,80 (4 H, m), 3,96 - 4,29 (2 H, m), 4,80 - 5,04 (1 H, m), 7,10 - 7,52 (9 H, m).
- 20 **Compuesto 57; clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-bencilamino)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,86 - 2,98 (2 H, m) 3,01 - 3,18 (2 H, m) 3,26 - 3,36 (2 H, m) 3,40 - 3,53 (2 H, m) 3,94 - 4,05 (1 H, m) 4,05 - 4,14 (1 H, m) 4,35 - 4,43 (2 H, m) 4,72 (1 H, dt, J = 10,9, 1,1 Hz) 6,72 (2 H, d, J = 8,6 Hz) 7,07 - 7,20 (2 H, m) 7,12 (1 H, d, J = 8,8 Hz) 7,35 - 7,45 (1 H, m) 7,51 (1 H, d, J = 7,8 Hz).
- 25 **Compuesto 58; clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,87 - 2,97 (2 H, m) 2,99 - 3,22 (2 H, m) 3,27 - 3,42 (3 H, m) 3,49 (1 H, d, J = 11,9 Hz) 3,60 (1 H, dd, J = 11,9, 1,0 Hz) 3,98 - 4,10 (1 H, m) 4,10 - 4,23 (1 H, m) 4,88 (1 H, dd, J = 11,0, 0,6 Hz) 7,38 (2 H, d, J = 8,6 Hz) 7,46 - 7,55 (1 H, m) 7,55 - 7,63 (1 H, m) 7,72 (1 H, d, J = 8,6 Hz).
- 30 **Compuesto 59; clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}-propiónico.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,21 - 1,84 (m, 3 H) 2,95 (m, 2 H) 3,02 - 3,42 (m, 6 H) 3,70 - 4,20 (m, 2 H) 5,24 (s, 2 H) 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 2 H) 7,43 - 7,52 (m, 3 H) 7,56 - 7,60 (m, 2 H) 11,41 (s a, 1 H) 12,85 (s a, 1 H).
- 35 **Compuesto 60; clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}-propiónico.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,21 - 1,93 (m, 3 H) 2,86 - 3,01 (m, 2 H) 3,02 - 3,44 (m, 6 H) 3,60 - 4,20 (m, 2 H) 5,16 (s, 2 H) 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 2 H) 7,34 (t, J = 8,8 Hz, 1 H) 7,41 - 7,49 (m, 3 H) 7,49 - 7,56 (m, 1 H) 11,36 (s a, 1 H) 12,72 (s a, 1 H).
- 40 **Compuesto 61; clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}-propiónico.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,21 - 1,90 (m, 3 H) 2,86 - 3,00 (m, 2 H) 3,02 - 3,46 (m, 6 H) 3,52 - 4,22 (m, 2 H) 7,04 (d, J = 7,3 Hz, 2 H) 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,60 (t, J = 7,3 Hz, 1 H) 7,69 - 7,85 (m, 3 H) 11,33 (m, 1 H) 12,71 (s a, 1 H).
- 45 **Compuesto 62; clorhidrato de ácido 3-[2-metil-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,80 - 0,92 (m, 3 H) 1,20 - 1,89 (m, 13 H) 1,71 (quin, J = 6,9 Hz, 2 H) 2,85 - 2,99 (m, 2 H) 3,00 - 3,43 (m, 6 H) 3,53 - 4,16 (m, 2 H) 3,95 (t, J = 6,4 Hz, 2 H) 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 11,23 (s a, 1 H) 12,72 (s a, 1 H).
- 50 **Compuesto 63; clorhidrato de ácido 4-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-butírico.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,92 - 2,04 (m, 2 H) 2,35 (t, J = 7,20 Hz, 2 H) 3,02 - 3,18 (m, 4 H) 3,45 - 3,64 (m, 2 H) 4,00 - 4,18 (m, 2 H) 4,83 - 4,91 (m, 1 H) 5,23 (s, 2 H) 7,07 - 7,13 (m, 2 H) 7,32 - 7,38 (m, 2 H) 7,45 - 7,51 (m, 1 H) 7,58 (d, J = 7 Hz, 2 H) 11,3 (s a, 1 H) 12,3 (s a, 1 H).
- 55 **Compuesto 64; clorhidrato de ácido 3-(2-{4-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,71 (d, J = 6,6 Hz, 3 H) 2,82 - 2,91 (m, 2 H) 2,96 - 3,13 (m, 2 H) 3,21 - 3,35 (m, 2 H) 3,39 - 3,56 (m, 2 H) 3,96 (t, J = 12,0 Hz, 1 H) 4,08 (d, J = 11,1 Hz, 1 H) 4,74 (d, J = 10,6 Hz, 1 H) 6,04 (c, J = 6,6 Hz, 1 H) 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,31 (t, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2 H) 11,51 (s a, 1 H) 12,69 (s a, 1 H).
- 60 **Compuesto 65; clorhidrato de ácido 3-(2-[4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etil]-fenil]-morfolin-4-il)-propiónico.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,76 - 2,83 (m, 2 H) 2,85 - 2,93 (m, 2 H) 3,01 - 3,20 (m, 4 H) 3,34 (t, J = 8,0 Hz) 3,45 - 3,66 (m, 2 H) 3,95 - 4,05 (m, 1 H) 4,16 (d, J = 11,6 Hz) 4,84 (d, J = 10,1 Hz) 7,27 - 7,36 (m, 5 H) 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2 H) 11,31 (s a, 1 H) 12,67 (s a, 1 H).
- 65 **Compuesto 66; clorhidrato de ácido 3-{2-[3-metoxi-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.** P.f. 170-172 °C.
- Compuesto 67; clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.** P.f. 169-171 °C.
- Compuesto 68; clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.** P.f. 214-216 °C.
- Compuesto 139; clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2-metil-propiónico.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,20 - 1,26 (m, 3 H) 3,01 - 3,22 (m, 4 H) 3,41 - 3,63 (m, 3 H) 3,97 - 4,08 (m, 1 H) 4,09 - 4,16 (m, 1 H) 4,81 - 4,90 (m, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 7,31 - 7,37 (m, 2 H) 7,45 - 7,51 (m, 1 H) 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) 10,2 - 10,9 (s a, 1H) 12,5 - 13,1 (s a, 1 H).
- Compuesto 140; clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-butírico.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3 H) 2,54 - 2,64 (m, 1 H) 3,03 - 3,24 (m, 2 H) 3,33 - 3,76 (m, 4H) 4,01 - 4,22 (m, 2 H) 4,86 - 4,94 (m, 1 H) 5,23 (s, 2 H) 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,45 - 7,51

(m, 1 H) 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) 10,9-11,4 (s a, 1H) 12,5-13,0 (s a, 1H).

**Compuesto 142:** clorhidrato de éster de mono-(2-[2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-etilo) de ácido fosfórico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,03 - 3,19 (m, 2 H) 3,30 - 3,41 (m, 2 H) 3,43 - 3,51 (m, 1 H) 3,52 - 3,65 (m, 1 H) 3,94 - 4,05 (m, 1 H) 4,09 - 4,24 (m, 3 H) 4,82 (d, J = 10,6 Hz, 1 H) 5,23 (s, 2 H) 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,44 - 7,51 (m, 1 H) 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) 10,1-11,5 (s a, 1H).

**Compuesto 143:** clorhidrato de ácido 3-{2-[3-metil-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 191-194 °C.

**Compuesto 144:** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-3-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 194-196 °C.

**Compuesto 145:** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-3-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 198-200 °C.

**Compuesto 147:** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,3-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 222-227 °C.

**Compuesto 148:** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-5-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 218,5-222 °C.

**Compuesto 152:** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 223 - 228 °C.

**Compuesto 153:** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 185,5- 190,5 °C.

**Compuesto 154:** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,3,6-tricloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 213 - 216 °C.

**Compuesto 155:** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 215 - 218 °C.

**Compuesto 156:** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-5-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 209 - 213 °C.

**Compuesto 157:** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-5-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 198 - 202 °C.

**Compuesto 158:** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-5-propil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 199 - 203 °C.

**Compuesto 159:** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-5-isopropil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 203 - 207 °C.

**Compuesto 160:** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,4,6-tricloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 215 - 218 °C.

**Compuesto 161:** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 221 - 226 °C.

**Compuesto 162:** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-4-yodo-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 210 - 215 °C.

**Compuesto 163:** clorhidrato de ácido 3-(2-[4-[3-(2-fluoro-fenil)-propoxi]-fenil]-morfolin-4-il)-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,96 - 2,05 (m, 2 H) 2,76 - 2,81 (m, 2 H) 2,83 - 2,96 (m, 2 H) 3,04 - 3,17 (m, 2 H) 3,28 - 3,37 (m, 2 H) 3,47 (d, J = 12,2 Hz, 1 H) 3,56 (d, J = 12,2 Hz, 1 H) 3,94 - 4,04 (m, 3 H) 4,08 - 4,16 (m, 1 H) 4,78 (d, J = 10,6 Hz 1 H) 6,95 (J = 8,6 Hz, 2 H) 7,10 - 7,17 (m, 2 H) 7,22 - 7,34 (m, 4 H) 11,0-11,6 (s a, 1 H) 12,1-12,9 (s a, 1 H).

**Compuesto 164:** clorhidrato de ácido 3{2-[4-(2,6-dicloro-4-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 198 -202 °C.

**Compuesto 165:** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-4-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 197 - 204 °C.

**Compuesto 166:** ácido 3-[2-(4-benciloxi-fenil)-5-oxo-morfolin-4-il]-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,71 - 2,79 (m, 2 H) 3,41 - 3,49 (m, 1 H) 3,56 - 3,72 (m, 3 H) 4,28 - 4,45 (m, 2 H) 4,70 - 4,76 (m, 1 H) 5,07 (s, 2 H) 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,27 - 7,45 (m, 7 H).

**Compuesto 167:** ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-morfolin-4-il}-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,67 - 2,83 (m, 2 H) 3,43 - 3,51 (m, 1 H) 3,57 - 3,66 (m, 1 H) 3,67 - 3,75 (m, 2 H) 4,29 - 4,47 (m, 2 H) 4,72 - 4,79 (m, 1 H) 5,27 (s, 2 H) 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,22 - 7,29 (m, 1 H) 7,30 - 7,40 (m, 4 H).

**Compuesto 168:** ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-5-oxo-morfolin-4-il]-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,85 - 0,93 (m, 3 H) 1,22 - 1,39 (m, 8 H) 1,39 - 1,50 (m, 2 H) 1,72 - 1,82 (m, 2 H) 2,67 - 2,81 (m, 2 H) 3,41 - 3,47 (m, 1 H) 3,61 (t, J = 12,3 Hz, 1 H) 3,69 (t, J = 6,6 Hz, 2 H) 3,94 (t, J = 6,6 Hz, 2 H) 4,27 - 4,45 (m, 2 H) 4,69 - 4,74 (m, 1 H) 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

**Compuesto 169:** clorhidrato de ácido 3-(2-[4-[3-(2-trifluorometil-fenil)-propoxi]-fenil]-morfolin-4-il)-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,97 - 2,07 (m, 2 H) 2,84 - 2,95 (m, 4 H) 3,04 - 3,19 (m, 2 H) 3,29 - 3,38 (m, 2 H) 3,47 (d, J = 11,9 Hz, 1 H) 3,53 - 3,60 (m, 1 H) 3,94 - 4,08 (m, 3 H) 4,09 - 4,17 (m, 1 H) 4,80 (d, J = 9,3 Hz, 1 H) 6,96 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,39 - 7,46 (m, 1 H) 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,58 - 7,65 (m, 1 H) 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 11,2 (s a, 1 H) 12,8 (s a, 1 H).

**Compuesto 170:** clorhidrato de ácido 3-(2-[4-[3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-propoxi]-fenil]-morfolin-4-il)-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,90 - 2,02 (m, 2 H) 2,83 - 2,95 (m, 4 H) 3,04 - 3,18 (m, 2 H) 3,33 (t, J = 7,9 Hz, 2 H) 3,47 (d, J = 11,9 Hz, 1 H) 3,57 (d, J = 11,9 Hz, 1 H) 3,95 - 4,05 (m, 3 H) 4,13 (d, J = 11,9 Hz, 1 H) 4,78 (d, J = 10,0 Hz, 1 H) 6,96 (J = 8,6 Hz, 2 H) 7,16 - 7,23 (m, 1 H) 7,27 - 7,35 (m, 4 H) 10,9-11,4 (s a,

1 H) 12,1 - 12,9 (s a, 1 H).

**Compuesto 171:** clorhidrato de ácido 3-(2-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,92 - 2,01 (m, 2 H) 2,84 - 2,91 (m, 2 H) 3,01 - 3,16 (m, 3 H) 3,28-3,38 (m, 2 H) 3,47 (d, J = 12,2 Hz, 2 H) 3,58 (d, J = 12,2 Hz, 1 H) 3,93 - 4,01 (m, 1 H) 4,03 - 4,08 (m, 2 H) 4,13 (d, J = 12,1 Hz, 1 H) 4,77 (d, J = 10,4 Hz, 1 H) 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 2 H) 7,25 - 7,33 (m, 3 H) 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2 H) 10,8-11,4 (s a, 1 H) 12,2- 12,9 (s a, 1 H).

**Compuesto 172:** clorhidrato de ácido 3-(2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,95 - 2,05 (m, 2 H) 2,69 - 2,76 (m, 2 H) 2,84 - 2,94 (m, 2 H) 3,04 - 3,16 (m, 2 H) 3,28 - 3,37 (m, 2 H) 3,47 (d, J = 12,3 Hz, 1 H) 3,56 (d, J = 12,3, 1 H) 3,92 - 4,04 (m, 3 H) 4,15 (d, J = 12,3 Hz, 1 H) 4,80 (d, J = 9,6 Hz, 1 H) 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,24 - 7,36 (m, 6 H) 10,9 - 11,9 (s a, 1H) 12,2 - 12,9 (s a, 1 H).

**Compuesto 173:** clorhidrato de ácido 3-(2-{4-[3-(2-cloro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,97 - 2,09 (m, 2 H) 2,83 - 2,95 (m, 4 H) 3,04 - 3,17 (m, 2 H) 3,33 (t, J = 7,9 Hz, 2 H) 3,47 (d, J = 12,1 Hz, 1 H) 3,56 (d, J = 12,1 Hz, 1 H) 3,96 - 4,05 (m, 3 H) 4,13 (d, J = 12,1 Hz, 1 H) 4,79 (d, J = 10,0 Hz, 1 H) 6,96 (J = 8,6 Hz, 2 H) 7,20 - 7,31 (m, 4 H) 7,33 - 7,37 (m, 1H) 7,40 - 7,45 (m, 1 H) 11,0-11,4 (s a, 1 H) 12,1-12,9 (s a, 1 H).

**Compuesto 174:** clorhidrato de ácido 3-(2-{4-[3-(2,3-difluoro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,98 - 2,08 (m, 2 H) 2,82 - 2,88 (m, 2 H) 2,88 - 2,94 (m, 2 H) 3,01 - 3,16 (m, 2 H) 3,28 - 3,38 (m, 2 H) 3,47 (d, J = 12,2 Hz, 1 H) 3,58 (d, J = 12,2 Hz, 1 H) 3,93 - 4,08 (m, 3 H) 4,13 (d, J = 12,1 Hz, 1 H) 4,82 (d, J = 10,4 Hz, 1 H) 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 2 H) 7,11 - 7,18 (m, 2 H) 7,22 - 7,32 (m, 3 H) 11,2-11,9 (s a, 1 H) 12,2-12,9 (s a, 1 H).

**Compuesto 175:** clorhidrato de ácido 3-{2-[3-cloro-4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.

P.f. 179 - 181 °C.

**Compuesto 176:** clorhidrato de ácido 3-{2-[3-cloro-4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 178 - 180 °C.

**Compuesto 177:** clorhidrato de ácido 3-{2-[3-cloro-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 199 - 201 °C.

**Compuesto 178:** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-2-fluoro-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 189 - 190 °C.

**Compuesto 179:** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-2-fluoro-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 174,5 - 178 °C.

**Compuesto 180:** clorhidrato de ácido 3-{2-[2-fluoro-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 201 - 201,5 °C.

**Compuesto 181:** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-3-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3 H) 2,75 (c, J = 7,5 Hz, 2 H) 2,83 - 2,95 (m, 2 H) 2,99 - 3,18 (m, 2 H) 3,30 - 3,38 (m, 2 H) 3,48 (d, J = 12,7 Hz, 1 H) 3,57 - 3,65 (m, 1 H) 3,95 - 4,04 (m, 1 H) 4,10 - 4,17 (m, 1 H) 4,81 (d, J = 11,9 Hz, 1 H) 5,26 (s, 2 H) 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1 H) 10,9 - 11,9 (s a, 1 H) 12,2-12,9 (s a, 1H).

**Compuesto 182:** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. RMN

<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3 H) 2,72 (c, J = 7,5 Hz, 2 H) 2,83 - 2,95 (m, 2 H) 3,05 - 3,18 (m, 2 H) 3,29 - 3,38 (m, 2 H) 3,48 (d, J = 11,9 Hz, 1 H) 3,55 - 3,65 (m, 1 H) 3,96 - 4,04 (m, 1 H) 4,11 - 4,18 (m, 1H) 4,82 (d, J = 11,9 Hz, 1 H) 5,17 (s, 2 H) 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,27 - 7,39 (m, 5 H) 11,1 - 11,9 (s a, 1 H) 12,2 - 12,9 (s a, 1 H).

**Compuesto 183:** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-isopropil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. RMN

<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 6 H) 2,84 - 2,96 (m, 2 H) 3,08 - 3,22 (m, 3 H) 3,29 - 3,38 (m, 2 H) 3,48 (d, J = 12,8 Hz, 1 H) 3,58 (d, J = 12,8 Hz, 1 H) 3,95 - 4,02 (m, 1 H) 4,10 - 4,18 (m, 1 H) 4,82 (d, J = 10,1 Hz, 1 H) 5,21 (s, 2 H) 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,31 - 7,44 (m, 5 H) 11,0 - 11,8 (s a, 1 H) 12,2 - 12,9 (s a, 1 H).

**Compuesto 184:** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-ciclopropil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. RMN

<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,64 - 0,76 (m, 2 H) 0,87 - 0,96 (m, 2 H) 2,02 - 2,11 (m, 1 H) 2,85 - 2,97 (m, 2 H) 3,06 - 3,18 (m, 2 H) 3,32 - 3,41 (m, 2 H) 3,48 (d, J = 12,4 Hz, 1 H) 3,55 - 3,61 (m, 1 H) 3,97 - 4,03 (m, 1 H) 4,10 - 4,14 (m, 1 H) 4,83 (d, J = 10,6 Hz, 1 H) 5,33 (s, 2 H) 7,10 dd, J = 6,9 1,6 Hz, 1H) 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,30 - 7,37 (m, 4 H) 11,1 - 11,8 (s a, 1 H) 12,4-13,0 (s a, 1 H).

**Compuesto 185:** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-isobutil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 6 H) 1,78 - 1,90 (m, 1 H) 2,58 (d, J = 7,2 Hz, 2 H) 2,84 - 2,92 (m, 2 H) 3,06 - 3,18 (m, 2 H) 3,32 - 3,41 (m, 2 H) 3,41 - 3,53 (m, 2 H) 3,97 - 4,07 (m, 1 H) 4,10 - 4,18 (m, 1 H) 4,83 (d, J = 10,5 Hz, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,23 (dd, J = 7,1, 1,8 Hz, 1 H) 7,30 - 7,41 (m, 4 H) 11,1 - 11,8 (s a, 1 H) 12,4 - 12,9 (s a, 1 H).

**Compuesto 186:** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-5,5-dimetil-morfolin-4-il}-propiónico. RMN

<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,37 - 1,47 (m, 6 H) 2,91 - 3,03 (m, 3 H) 3,12 - 3,23 (m, 1 H) 3,51 - 3,64 (m, 2 H) 3,79 - 3,88 (m, 1 H) 3,92 - 4,01 (m, 1 H) 4,93 (d, J = 11,9 Hz, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 1 H) 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 2 H) 10,9 - 11,3 (s a, 1H) 12,6 - 13,1 (s a, 1 H).

**Compuesto 187:** clorhidrato de ácido 3-[5,5-dimetil-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico. RMN

<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,81 - 0,89 (m, 3 H) 1,17-1,47 (m, 16 H) 1,63 - 1,75 (m, 2 H) 2,91 - 3,04 (m, 3 H)

3,12 - 3,23 (m, 1 H) 3,47 - 3,64 (m, 2 H) 3,74 - 3,84 (m, 1 H) 3,91 - 4,03 (m, 3 H) 4,93 (d, J = 11,9 Hz, 1 H) 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 11,1 (s a, 1 H) 12,8 (s a, 1 H).

**Compuesto 188;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 195 - 197 °C.

5 **Compuesto 189;** clorhidrato de ácido 3-[2-(4-octiloxi-2-trifluorometil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico. P.f. 178,5 - 180,5 °C.

**Compuesto 190;** clorhidrato de ácido 3-{6-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,2-dimetil-morfolin-4-il}-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,27 (s, 3 H) 1,53 (s, 3 H) 2,85 - 2,97 (m, 4 H) 3,29 - 3,35 (m, 2 H) 3,46 - 3,53 (m, 2 H) 4,93 (d, J = 11,9 Hz, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,44 - 7,52 (m, 1 H) 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 2 H) 10,5 - 10,9 (s a, 1 H) 12,5 - 13,0 (s a, 1 H).

10 **Compuesto 191;** clorhidrato de ácido 3-[2,2-dimetil-6-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,86 (t, J = 6,8 Hz, 3 H) 1,19 - 1,45 (m, 13 H) 1,54 (s, 3 H) 1,64 - 1,75 (m, 2 H) 2,84 - 3,02 (m, 4 H) 3,24 - 3,36 (m, 2 H) 3,39 - 3,51 (m, 2 H) 3,95 (t, J = 6,5 Hz, 2 H) 4,92 (d, J = 10,6 Hz, 1 H) 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 10,9 - 11,4 (s a, 1 H) 12,5 - 13,0 (s a, 1 H).

15 **Compuesto 192;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-4-propil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 101 - 103 °C.

**Compuesto 193;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-4-isopropil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 108 - 110 °C.

20 **Compuesto 194;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-4-prop-1-inil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 220 - 224 °C.

**Compuesto 195;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,85 - 2,97 (m, 2 H) 3,06 - 3,18 (m, 2 H) 3,29 - 3,38 (m, 1 H) 3,48 (d, J = 11,9 Hz, 1 H) 3,59 (d, J = 11,9, 1 H) 3,95 - 4,07 (m, 1 H) 4,09 - 4,18 (m, 1 H) 4,83 (d, J = 10,6 Hz, 1 H) 5,16 (s, 2 H) 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,48 - 7,52 (m, 2 H) 7,58 - 7,68 (m, 2 H) 11,2 - 11,9 (s a, 1 H) 12,4 - 13,0 (s a, 1 H).

25 **Compuesto 196;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-4-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 2,83 - 2,92 (m, 2 H) 3,04 - 3,17 (m, 2 H) 3,28 - 3,40 (m, 2 H) 3,47 (d, J = 10,6 Hz, 1 H) 3,57 (d, J = 10,6 Hz, 1 H) 3,94 - 4,05 (m, 1 H) 4,08 - 4,16 (m, 1 H) 4,83 (d, J = 10,2 Hz, 1 H) 5,12 (s, 2 H) 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,27 - 7,39 (m, 3 H) 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 11,2 - 12,0 (s a, 1 H) 12,3 - 13,0 (s a, 1 H).

**Compuesto 197;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-3-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 2,81 - 2,89 (m, 2 H) 3,04 - 3,18 (m, 2 H) 3,30 - 3,52 (m, 3 H) 3,55 - 3,61 (m, 1 H) 3,92 - 4,02 (m, 1 H) 4,13 (d, J = 12,6 Hz, 1 H) 4,78 (d, J = 10,2 Hz, 1 H) 5,17 (s, 2 H) 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,27 - 7,43 (m, 5 H) 10,8 - 11,5 (s a, 1 H) 12,3 - 13,0 (s a, 1 H).

30 **Compuesto 198;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,85 - 2,97 (m, 2 H) 3,04 - 3,17 (m, 2 H) 3,28 - 3,38 (m, 2 H) 3,42 - 3,51 (m, 1 H) 3,52 - 3,62 (m, 1 H) 3,96 - 4,06 (m, 1 H) 4,09 - 4,17 (m, 1 H) 4,83 (d, J = 10,4 Hz, 1 H) 5,16 (s, 2 H) 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,49 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1 H) 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,70 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 11,2 - 12,0 (s a, 1 H) 12,3 - 12,9 (s a, 1 H).

40 **Compuesto 199;** clorhidrato de éster de 4-[4-(2-carboxi-etil)-morfolin-2-il]-fenilo de ácido 2,6-dicloro-benzoico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,89 - 2,96 (m, 2 H) 3,09 - 3,22 (m, 2 H) 3,30 - 3,41 (m, 2 H) 3,51 (d, J = 12,0 Hz, 1 H) 3,70 (d, J = 12,0 Hz, 1 H) 4,01 - 4,11 (m, 1 H) 4,15 - 4,23 (m, 1 H) 4,96 (d, J = 10,5 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,61 - 7,73 (m, 3 H) 11,2 - 11,9 (s a, 1 H) 12,1 - 12,7 (s a, 1 H).

45 **Compuesto 200;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-ciclobutanocarboxílico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,40 - 2,53 (m, 2 H) 2,81 - 3,00 (m, H) 3,32 - 3,50 (m, 4 H) 3,54 - 3,66 (m, 1 H) 3,89 - 4,01 (m, 1 H) 4,10 - 4,20 (m, 1 H) 4,75 (d, J = 10,8 Hz, 1 H) 5,20 (s, 2 H) 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,45 - 7,50 (m, 1 H) 7,55 - 7,59 (m, 2 H) 11,1 (s a, 1 H) 12,6 (s a, 1 H).

**Compuesto 201;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-bencilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.

50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,84 - 2,96 (m, 2 H) 3,05 - 3,09 (m, 1 H) 3,11 - 3,18 (m, 1 H) 3,33 (t, J = 7,9 Hz, 1 H) 3,49 (d, J = 11,0 Hz, 1 H) 3,64 (d, J = 11,0 Hz, 1 H) 3,97 - 4,06 (m, 1 H) 4,12 - 4,20 (m, 1 H) 4,41 (s, 2 H) 4,87 (1 H) 4,86 (d, J = 10,4 Hz, 1 H) 7,31 - 7,39 (m, 3 H) 7,42 - 7,52 (m, 4 H) 11,0 - 12,0 (s a, 1 H) 12,3 - 13,0 (s a, 1 H).

**Compuesto 202;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-bencilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,84 - 2,96 (m, 2 H) 3,00 - 3,18 (m, 2 H) 3,28 - 3,37 (m, 2 H) 3,47 (d, J = 12,0 Hz, 1 H) 3,61 (d, J = 12,0 Hz, 1 H) 3,96 - 4,07 (m, 1 H) 4,10 - 4,18 (m, 1 H) 4,32 (s, 2 H) 4,86 (d, J = 11,4 Hz, 1 H) 7,23 - 7,35 (m, 4 H) 7,37 - 7,43 (m, 3 H) 7,43 - 7,48 (m, 1 H) 11,2 - 11,9 (s a, 1 H) 12,3 - 12,9 (s a, 1 H).

**Compuesto 203;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-fluoro-bencilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,84 - 2,91 (m, 2 H) 3,01 - 3,18 (m, 2 H) 3,30 - 3,38 (m, 2 H) 3,48 (d, J = 12,0 Hz, 1 H) 3,63 (d, J = 12,0 Hz, 1 H) 3,93 - 4,05 (m, 1 H) 4,12 - 4,19 (m, 1 H) 4,29 (s, 2 H) 4,80 - 4,88 (m, 1 H) 7,17 - 7,24 (m, 1 H) 7,32 - 7,45 (m, 6 H) 11,0 - 11,6 (s a, 1 H) 12,1 - 12,7 (s a, 1 H).

**Compuesto 204;** clorhidrato de ácido 3-[2-(4-octilsulfanil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,81 - 0,89 (m, 3 H) 1,19 - 1,31 (m, 8 H) 1,32 - 1,43 (m, 2 H) 1,51 - 1,61 (m, 2 H) 2,86 - 2,92 (m, 2 H) 2,94 - 2,99 (m, 2 H) 3,01 - 3,18 (m, 2 H) 3,27 - 3,37 (m, 2 H) 3,46 (d, J = 12,1 Hz, 1 H) 3,60 (d, J = 12,1 Hz, 1 H) 3,96 - 4,06 (m, 1 H) 4,10 - 4,18 (m, 1 H) 4,84 (d, J = 10,4 Hz, 1 H) 7,28 - 7,36 (m, 4 H) 11,0 - 12,9 (s

65

a, 2 H).

**Compuesto 205;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(4,4-dimetil-ciclohexiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,93 (d, J = 3,3 Hz, 6 H) 1,22 - 1,32 (m, 2 H) 1,39 - 1,47 (m, 2 H) 1,50 - 1,61 (m, 2 H) 1,75 - 1,84 (m, 2 H) 2,82 - 2,90 (m, 2 H) 3,02 - 3,16 (m, 2 H) 3,26 - 3,59 (m, 4 H) 3,94 (t, J = 11,4, 1 H) 4,12 (d, J = 11,4 Hz, 1 H) 4,30 - 4,39 (m, 1 H) 4,73 (d, J = 11,4 Hz, 1 H) 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 10,9 (s a, 1 H) 12,9 (s a, 1 H).

**Compuesto 206;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-difluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,84 - 2,92 (m, 2 H) 3,04 - 3,16 (m, 2 H) 3,28 - 3,38 (m, 2 H) 3,43 - 3,51 (m, 1 H) 3,53 - 3,61 (m, 1 H) 3,97 (t, J = 11,4, 1 H) 4,13 (dd, J = 11,4, 2,4 Hz, 1 H) 4,78 (d, J = 11,4 Hz, 1 H) 5,12 (s, 2 H) 7,02 - 7,09 (m, 2 H) 7,25 (t, J = 75 Hz, 1 H) 7,24 - 7,35 (m, 4 H) 7,42-7,48 (m, 1 H) 7,57 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1 H) 11,1 (s a, 1 H) 12,9 (s a, 1 H).

**Compuesto 207;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(3-trifluorometil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 209 - 211 °C.

**Compuesto 208;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-etil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 214 - 215 °C.

**Compuesto 209;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-trifluorometoxi-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 179 - 182 °C.

**Compuesto 210;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-isopropil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 206 - 210 °C.

**Compuesto 211;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 171,5- 172,5 °C.

**Compuesto 212;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-trifluorometil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 200 - 201 °C.

**Compuesto 213;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-ciclopropil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 203 - 204 °C.

**Compuesto 214;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,6-dietil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,15 (t, J = 7,5 Hz, 6 H) 1,88 (d, J = 11,3 Hz, 1 H) 2,01 - 2,10 (m, 3 H) 2,45 - 2,55 (m, 2 H) 2,66 (c, J = 7,4 Hz, 4 H) 2,71 - 2,75 (m, 1 H) 2,80 - 2,85 (m, 1 H) 3,58 - 3,67 (m, 1 H) 3,87 - 3,92 (m, 1 H) 4,37 - 4,42 (m, 1 H) 5,01 (s, 2 H) 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 2 H) 7,23 - 7,31 (m, 3 H).

**Compuesto 215;** clorhidrato de ácido 3-{2-[2-cloro-4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,87 - 2,93 (m, 2 H) 3,04 - 3,20 (m, 2 H) 3,30 - 3,38 (m, 2 H) 3,46 - 3,55 (m, 2 H) 4,02 - 4,11 (m, 1 H) 4,12 - 4,20 (m, 1 H) 5,19 - 5,25 (m, 1 H) 5,27 (s, 2 H) 7,15 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 2,6 Hz, 1 H) 7,46 - 7,53 (m, 2 H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 11,8-12,9 (s a, 2 H).

**Compuesto 216;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-bencil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,83 - 2,93 (m, 2 H) 2,97 - 3,20 (m, 2 H) 3,22 - 3,39 (m, 2 H) 3,47 (d, J = 12,38 Hz, 1 H) 3,55 - 3,66 (m, 1 H) 3,94 - 4,06 (m, 1 H) 4,08 - 4,19 (m, 1 H) 4,28 (s, 2 H) 4,78 - 4,89 (m, 1 H) 7,15 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,26 - 7,40 (m, 3 H) 7,53 (d, J = 8,08 Hz, 2 H).

**Compuesto 217;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-difluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,88 - 2,95 (m, 2 H) 3,05 - 3,18 (m, 2 H) 3,28 - 3,39 (m, 2 H) 3,42 - 3,51 (m, 1 H) 3,53 - 3,62 (m, 1 H) 3,97 (t, J = 11,4, 1 H) 4,13 (d, J = 11,4 Hz, 1 H) 4,84 (d, J = 11,4 Hz, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 7,08 (d, J = 8,7 Hz 2 H) 7,33 (t, J = 85 Hz, 1 H) 7,26 - 7,37 (m, 3 H) 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,56 (d, J = 7,6, 1,9 Hz, 1 H) 11,8 (s a, 1 H) 12,8 (s a, 1 H).

**Compuesto 218;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-difluorometoxi-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 192 - 193 °C.

**Compuesto 230;** clorhidrato de ácido 3-[2-(3-benciloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico. P.f. 222 - 225 °C.

**Compuesto 231;** clorhidrato de ácido 3-[2-(3-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico. P.f. 218 - 220 °C.

**Compuesto 232;** clorhidrato de ácido 3-{2-[3-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 229 - 230 °C.

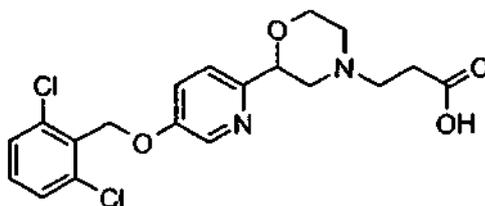
**Compuesto 233;** clorhidrato de ácido 3-{2-[3-(2-cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 233 - 234 °C.

**Compuesto 234;** ácido 3-[2-(4-benciloxi-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,91 - 1,99 (m, 2 H) 2,11 - 2,19 (m, 1 H) 2,25 - 2,33 (m, 1 H) 2,47 - 2,54 (m, 3 H) 2,72 - 2,83 (m, 1 H) 2,91 - 3,04 (m, 2 H) 3,81 - 3,88 (m, 1 H) 5,01 (s, 2 H) 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,18 - 7,39 (m, 7 H).

**Compuesto 235;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-cloro-benciloxi)-fenil]-tiomorfolin-4-il}-propiónico. P.f. 178 - 182 °C.

**Compuesto 236;** clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-tiomorfolin-4-il}-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,89 - 2,99 (m, 3 H) 3,10 - 3,20 (m, 1 H) 3,33 - 3,54 (m, 4 H) 3,71 - 3,83 (m, 2 H) 4,54 - 4,60 (m, 1 H) 5,23 (s, 2 H) 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,32 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,46 - 7,52 (m, 1 H) 7,55-7,59 (m, 2 H) 11,4 (s a, 1 H) 12,8 (s a, 1 H).

**Compuesto 237;** ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,84 - 0,90 (m, 3 H) 1,23 - 1,34 (m, 8 H) 1,35 - 1,42 (m, 2 H) 1,64 - 1,73 (m, 2 H) 2,26 - 2,34 (m, 1 H) 2,35 - 2,41 (m, 2 H) 2,41 - 2,48 (m, 1 H) 2,57 - 2,63 (m, 1 H) 2,64 - 2,70 (m, 2 H) 2,81 - 2,89 (m, 1 H) 3,02 - 3,14 (m, 2 H) 3,89 - 3,96 (m, 3 H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).



**Compuesto 238; clorhidrato de ácido 3-{2-[5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-il]-morfolin-4-il}-propiónico.**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,88 - 2,97 (m, 2 H) 3,11 - 3,26 (m, 2 H) 3,32 - 3,44 (m, 2 H) 3,52 (d, J = 11,9 Hz, 1 H) 3,74 (d, J = 11,9 Hz, 1 H) 4,06 - 4,21 (m, 2 H) 5,01 (d, J = 11,9 Hz, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 7,38 (s a, 1 H) 7,47 - 7,55 (m, 2 H) 7,56 - 7,61 (m, 2 H) 7,69 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 1 H) 8,40 (d, J = 3,0 Hz, 1 H) 11,8 (s a, 1 H).

**Compuesto 239; clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-oxo-2-fenil-etil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,84 - 2,92 (m, 2 H) 3,00 - 3,18 (m, 2 H) 3,28 - 3,38 (m, 2 H) 3,42 - 3,51 (m, 1 H) 3,58 - 3,66 (m, 1 H) 3,94 - 4,04 (m, 1 H) 4,11 - 4,19 (m, 1 H) 4,42 (s, 2 H) 4,79 - 4,87 (m, 1 H) 7,28 - 7,37 (m, 4 H) 7,54 (t, J = 7,6 Hz, 2 H) 7,65 (t, J = 7,0 Hz, 1 H) 8,05 (t, J = 7,6 Hz, 2 H) 11,2 (s a, 1 H) 12,8 (s a, 1 H)

**Método C:**

**Compuesto 69; ácido 3-{2-[4-(3-metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico:** se disolvió éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(3-metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico en una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (1 ml, 4 mmol) y se agitó durante una noche a TA. Posteriormente, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ácido 3-{2-[4-(3-metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico *t*<sub>R</sub> = 1,00 min (Sistema B). Condiciones para LC-MS preparativa: inyección del producto en bruto disuelto en 2700 μl de DMSO/CH<sub>3</sub>CN 1:2; columna Waters SunFire Prep OBD C18 5 μm de 30 x 100 mm, fase móvil de agua/CH<sub>3</sub>CN/HCOOH al 0,1 % a 40 ml/min, proceso de 8,5 min a 5 %-100 % CH<sub>3</sub>CN, detección con UV 225 nm.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un método similar:

**Compuesto 70; ácido 3-{2-[4-(5-bromo-2-metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico** *t*<sub>R</sub> = 1,26 min (Sistema B).

**Compuesto 71; ácido 3-{2-[4-(2,4-dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico** *t*<sub>R</sub> = 1,61 min (Sistema B).

**Compuesto 72; ácido 3-{2-[4-(2,3-dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico** *t*<sub>R</sub> = 0,99 min (Sistema B).

**Compuesto 73; ácido 3-{2-[4-(ciclopentilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico** *t*<sub>R</sub> = 1,05 min (Sistema B).

**Compuesto 74; ácido 3-{2-[4-(2,5-dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico** *t*<sub>R</sub> = 1,10 min (Sistema B).

**Compuesto 75; ácido 3-{2-[2-metil-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico** *t*<sub>R</sub> = 0,68 min (Sistema B).

**Compuesto 76; ácido 3-{2-[2-metil-4-(naftalen-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico** *t*<sub>R</sub> = 1,10 min (Sistema B).

**Compuesto 77; ácido 3-{2-[4-(benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico** *t*<sub>R</sub> = 1,01 min (Sistema B).

**Compuesto 78; ácido 3-{2-[4-(2-metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico** *t*<sub>R</sub> = 0,92 min (Sistema B).

**Compuesto 79; ácido 3-{2-[2-metil-4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico** *t*<sub>R</sub> = 0,71 min (Sistema B).

**Compuesto 80; ácido 3-{2-[4-(2-cloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico** *t*<sub>R</sub> = 1,04 min (Sistema B).

**Compuesto 81; ácido 3-{2-[4-(2,5-dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico** *t*<sub>R</sub> = 0,93 min (Sistema B).

**Compuesto 82; ácido 3-{2-[4-(2-bromo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico** *t*<sub>R</sub> = 1,05 min (Sistema B).

**Compuesto 83; ácido 3-{2-[2-metil-4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico** *t*<sub>R</sub> = 1,04 min (Sistema B).

**Compuesto 84; ácido 3-{2-[4-(6,6-dimetil-biciclo[3,1,1]hept-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico** *t*<sub>R</sub> = 1,21 min (Sistema B).

**Compuesto 85; ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico** *t*<sub>R</sub> = 1,03 min (Sistema B).

**Compuesto 86; ácido 3-{2-[4-(bifenil-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico** *t*<sub>R</sub> = 1,13 min (Sistema B).

**Compuesto 87; ácido 3-{2-[2-metil-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico** *t*<sub>R</sub> = 1,06 min (Sistema B).

- Compuesto 88;** ácido 3-{2-[4-(3,5-dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,13$  min (Sistema B).
- Compuesto 89;** ácido 3-{2-[2-metil-4-(3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,09$  min (Sistema B).
- 5 **Compuesto 90;** ácido 3-{2-[4-(4-cloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,06$  min (Sistema B).
- Compuesto 91;** ácido 3-{2-[4-(4-isopropil-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,14$  min (Sistema B).
- 10 **Compuesto 92;** ácido 3-{2-[2-metil-4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,15$  min (Sistema B).
- Compuesto 93;** ácido 3-{2-[4-(4-metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 0,92$  min (Sistema B).
- Compuesto 94;** ácido 3-{2-[2-metil-4-(2-fenetil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,19$  min (Sistema B).
- 15 **Compuesto 95;** ácido 3-{2-[4-(3,4-dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 0,86$  min (Sistema B).
- Compuesto 96;** ácido 3-{2-[4-(3,5-dimetil-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,08$  min (Sistema B).
- 20 **Compuesto 97;** ácido 3-{2-[4-(4-benciloxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,05$  min (Sistema B).
- Compuesto 98;** ácido 3-{2-[2-metil-4-(tiofen-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 0,90$  min (Sistema B).
- Compuesto 99;** ácido 3-{2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,03$  min (Sistema B).
- 25 **Compuesto 100;** ácido 3-{2-[4-(3-benciloxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,15$  min (Sistema B).
- Compuesto 101;** ácido 3-{2-[4-(4-fluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,01$  min (Sistema B).
- 30 **Compuesto 102;** ácido 3-{2-[4-(bifenil-4-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,14$  min (Sistema B).
- Compuesto 103;** ácido 3-{2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,03$  min (Sistema B).
- Compuesto 104;** ácido 3-{2-[2-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 0,75$  min (Sistema B).
- 35 **Compuesto 105;** ácido 3-{2-[4-(4-butoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,05$  min (Sistema B).
- Compuesto 106;** ácido 3-{2-[4-(4-ciclohexilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,10$  min (Sistema B).
- 40 **Compuesto 107;** ácido 3-{2-[2-metil-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 0,83$  min (Sistema B).
- Compuesto 108;** ácido 3-{2-[2-metil-4-(3-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,05$  min (Sistema B).
- 45 **Compuesto 109;** ácido 3-{2-[4-(2,3-difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,03$  min (Sistema B).
- Compuesto 110;** ácido 3-{2-[2-metil-4-(4-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,12$  min (Sistema B).
- 50 **Compuesto 111;** ácido 3-{2-[4-(3-cloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,05$  min (Sistema B).
- Compuesto 112;** ácido 3-{2-[2-metil-4-(tetrahidro-piran-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 0,91$  min (Sistema B).
- Compuesto 113;** ácido 3-{2-[2-metil-4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,08$  min (Sistema B).
- 55 **Compuesto 114;** ácido 3-{2-[4-(3,4-difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,05$  min (Sistema B).
- Compuesto 115;** ácido 3-{2-[2-metil-4-(2,3,4-trimetoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 0,91$  min (Sistema B).
- 60 **Compuesto 116;** ácido 3-{2-[4-(ciclohex-3-enilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,07$  min (Sistema B).
- Compuesto 117;** ácido 3-{2-[4-(4-butil-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,22$  min (Sistema B).
- Compuesto 118;** ácido 3-{2-[2-metil-4-(4-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,05$  min (Sistema B).
- 65 **Compuesto 119;** ácido 3-{2-[4-(3-dimetilamino-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 0,86$  min (Sistema B).
- Compuesto 120;** ácido 3-{2-[2-metil-4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 0,66$  min (Sistema B).

**Compuesto 121;** ácido 3-{2-[4-(2-yodo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,07$  min (Sistema B).

**Compuesto 122;** ácido 3-{2-[4-(3,5-dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,00$  min (Sistema B).

5 **Compuesto 123;** ácido 3-{2-[4-(2,4-difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,03$  min (Sistema B).

**Compuesto 124;** ácido 3-{2-[2-metil-4-(2,4,5-trimetoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 0,88$  min (Sistema B).

10 **Compuesto 125;** ácido 3-{2-[4-(3-bromo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,08$  min (Sistema B).

**Compuesto 126;** ácido 3-{2-[4-(4-bromo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,07$  min (Sistema B).

**Compuesto 127;** ácido 3-{2-[4-(4-terc-butyl-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,18$  min (Sistema B).

15 **Compuesto 128;** ácido 3-{2-[4-(2,5-difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 1,02$  min (Sistema B).

**Compuesto 129;** ácido 3-{2-[2-metil-4-(tetrahydro-furan-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico  $t_R = 0,83$  min (Sistema B).

#### 20 Método D:

**Compuesto 130; sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico;** se disolvió éster de terc-butilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico (1,23 g; 2,6 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml). Se añadió TFA (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se trató con  $i\text{Pr}_2\text{O}$ . El precipitado se recogió por filtración para proporcionar sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,27 - 2,38 (2 H, m), 2,83 (2 H, t,  $J = 7,6$  Hz), 3,07 (1 H, t,  $J = 11,7$  Hz), 3,13 - 3,28 (1 H, m), 3,39 (2 H, t,  $J = 7,7$  Hz), 3,48 - 3,69 (2 H, m), 3,83 - 3,98 (1 H, m), 4,18 (1 H, d), 4,90 (1 H, d,  $J = 10,6$  Hz), 5,22 (2 H, d), 6,88 - 7,01 (2 H, m), 7,34 (1 H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,43 - 7,52 (1 H, m), 7,58 (2 H, d).

El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con un método similar:

35 **Compuesto 131; sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-3-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,73 - 2,90 (m, 2 H) 3,07 - 3,26 (m, 2 H) 3,28 - 3,45 (m, 2 H) 3,51 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1 H) 3,71 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1 H) 3,90 (t,  $J = 12,1$  Hz, 1 H) 4,20 (d,  $J = 10,7$  Hz, 1 H) 4,81 (d,  $J = 10,7$  Hz, 1 H) 5,38 (s, 2 H) 7,47 - 7,53 (m, 1 H) 7,56 - 7,63 (m, 3 H) 7,65 - 7,75 (m, 2 H) 10,84 (s a, 1 H) 12,42 (s a, 1 H).

#### 40 Método E:

45 **Compuesto 132; ácido {2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-acético:** una mezcla de éster de etilo de ácido {2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-acético (0,62 g; 1,5 mmol), NaOH acuoso 2 M (5 ml) y etanol (25 ml) se agitó durante 3 horas a TA. Posteriormente, se añadió HCl acuoso 1 M (9,8 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se trató con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El precipitado formado se recogió por filtración, se lavó con pequeñas cantidades de agua y etanol, y se secó al vacío para proporcionar ácido {2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-acético (0,41 g). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,23 (t,  $J = 10$  Hz, 1 H) 2,40 (dt,  $J = 10$  Hz  $J = 3$  Hz, 1 H) 2,76 - 2,83 (m, 1 H) 2,86 - 2,93 (m, 1 H) 3,13 - 3,25 (m, 2 H) 3,67 (dt,  $J = 11$  Hz  $J = 2$  Hz, 1 H) 3,87 - 3,95 (m, 1 H) 4,46 (dd,  $J = 10$  Hz  $J = 2$  Hz, 1H) 5,21 (s, 2 H) 6,99 - 7,06 (m, 2 H) 7,26 - 7,32 (m, 2 H) 7,44 - 7,50 (m, 1 H) 7,57 (d,  $J = 7$  Hz, 2 H) 12,3 (s a, 1 H).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un método similar:

55 **Compuesto 219;** ácido 3-{2-[4-(indan-1-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 124 - 129,5 °C.

**Compuesto 220;** ácido 3-{2-[4-(7-metil-indan-1-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 134 - 139 °C.

**Compuesto 221;** ácido 3-{2-[4-(2,3-dihidro-benzofuran-3-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. P.f. 141,5 - 144,5 °C.

60 **Compuesto 222;** ácido 3-(2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-aliloxi]-fenil]-morfolin-4-il)-propiónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,33 (t,  $J = 11,7$  Hz, 1 H) 2,47 - 2,59 (m, 3 H) 2,74 - 2,86 (m, 2 H) 2,98 - 3,10 (m, 2 H) 3,87 (td,  $J = 11,9$ , 2,4 Hz, 1 H) 4,13 (dd,  $J = 11,9$ , 2,4 Hz, 1 H) 4,55 (dd,  $J = 10,5$ , 2,5 Hz, 1 H) 4,69 (dd,  $J = 5,7$ , 1,6 Hz, 2 H) 6,32 - 6,42 (m, 1 H) 6,68 (d,  $J = 16,0$  1 H) 6,95 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H) 7,23 - 7,36 (m, 6 H).

65 **Compuesto 223;** ácido 3-{2-[4-(3-fenil-prop-2-ililoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,33 (t,  $J = 11,7$  Hz, 1 H) 2,47 - 2,60 (m, 3 H) 2,74 - 2,86 (m, 2 H) 2,98 - 3,11 (m, 2 H) 3,87 (td,  $J = 11,9$ , 2,5 Hz, 1 H) 4,13 (dd,  $J = 11,9$ , 2,4 Hz, 1 H) 4,55 (dd,  $J = 10,5$ , 2,5 Hz, 1 H) 4,91 (s, 2 H) 7,03 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H) 7,25 - 7,36 (m, 5 H) 7,40 - 7,46 (m, 2 H).

**Compuesto 224; ácido 3-(2-{4-[3-fenil-aliloxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,32 (t, J = 11,7 Hz, 1 H) 2,47 - 2,59 (m, 3 H) 2,75 - 2,87 (m, 2 H) 2,98 - 3,11 (m, 2 H) 3,87 (td, J = 11,9, 2,5 Hz, 1 H) 4,14 (dd, J = 10,5, 2,4 Hz, 1 H) 4,55 (dd, J = 10,5, 2,4 Hz, 1 H) 4,70 (dd, J = 5,7, 1,6 Hz, 2 H) 6,36 - 6,44 (m, 1 H) 6,69 (d, J = 15,9 1 H) 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,22 - 7,43 (m, 7 H).

**Compuesto 225; ácido 3-(2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,28 - 2,36 (m, 1 H) 2,47 - 2,59 (m, 3 H) 2,73 - 2,86 (m, 2 H) 3,01 (d, J = 11,5 Hz, 1 H) 3,08 (d, J = 11,5 Hz, 1 H) 3,86 - 3,91 (m, 1 H) 4,11 - 4,16 (m, 1 H) 4,53 - 4,58 (m, 1 H) 4,89 (s, 2 H) 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,25 - 7,37 (m, 6 H).

**Compuesto 226; ácido 3-{2-[4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,03 - 2,12 (m, 1 H) 2,20 - 2,28 (m, 1 H) 2,41 - 2,48 (m, 2 H) 2,63 - 2,71 (m, 2 H) 2,82 - 2,87 (m, 1 H) 2,88 - 2,96 (m, 1 H) 3,58 - 3,71 (m, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,89 - 3,96 (m, 1 H) 4,35 - 4,44 (m, 1 H) 5,00 (s, 2 H) 6,88 - 6,99 (m, 4 H) 7,25 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 12,3 (s a, 1 H).

**Compuesto 227; ácido 3-{2-[4-(2-metoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,90 - 1,98 (m, 1 H) 2,08 - 2,17 (m, 1 H) 2,36 - 2,44 (m, 2 H) 2,54 - 2,61 (m, 2 H) 2,73 - 2,79 (m, 1 H) 2,82 - 2,88 (m, 1 H) 3,55 - 3,65 (m, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,87 - 3,93 (m, 1 H) 4,35 - 4,40 (m, 1 H) 5,03 (s, 2 H) 6,91 - 6,99 (m, 3 H) 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,30 - 7,40 (m, 2 H) 12,1 - 12,6 (s a, 1 H).

#### Método F:

**Compuesto 133; ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-3-oxo-propiónico:** a una solución de éster de etilo de ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-3-oxo-propiónico (0,46 g; 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio (54,3 mg; 2,3 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas. Después de enfriar a TA la mezcla resultante se cargó sobre una columna PE-AX [ISOLUTE (Biotage AB); 0,58 mmol/g, 10 g]. La columna se lavó con CH<sub>3</sub>CN y a continuación el compuesto requerido se eluyó con un 20 % v/v de TFA en CH<sub>3</sub>CN. Las fracciones que contenían el compuesto se concentraron al vacío para proporcionar ácido 3-[2-(4-octiloxifenil)-morfolin-4-il]-3-oxo-propiónico (0,40 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,83 - 0,89 (m, 3 H) 1,22 - 1,34 (m, 8 H) 1,39 (d, J = 7,52 Hz, 2 H) 1,65 - 1,73 (m, 2 H) 3,75 (d, J = 1,20 Hz, 1 H) 3,91 - 3,99 (m, 3 H) 4,27 (s a, 1 H) 6,89 (dd, J = 8,58, 3,16 Hz, 2 H) 7,28 (dd, J = 8,43, 3,91 Hz, 2 H).

**Compuesto 151:** se obtuvo ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-3-oxo-propiónico de acuerdo con un método similar. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,71 - 2,79 (m, 2 H) 3,41 - 3,49 (m, 1 H) 3,56 - 3,72 (m, 3 H) 4,28 - 4,45 (m, 2 H) 4,70 - 4,76 (m, 1 H) 5,07 (s, 2 H) 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,27 - 7,45 (m, 7 H).

#### Método G:

**Compuesto 134; sal de trietilamonio de ácido 2,2-difluoro-3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico:** a una solución de éster de etilo de ácido 2,2-difluoro-3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico (0,55 g; 1,3 mmol) en THF (5 ml) y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio (0,06 g; 2,6 mmol) y se agitó a 70 °C durante 3 horas. Después de enfriar a TA la mezcla de reacción se cargó sobre una columna SCX-3 [ISOLUTE (Biotage AB); 0,61 mmol/g, 15 g]. La columna se lavó con CH<sub>3</sub>CN (4 x 15 ml) y posteriormente el compuesto requerido se eluyó con CH<sub>3</sub>CN + 10 % de Et<sub>3</sub>N (2 x 15 ml). Las fracciones que contenían el compuesto se concentraron al vacío para proporcionar ácido 2,2-difluoro-3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico en forma de la sal de trietilamonio (0,45 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 0,85 - 0,92 (m, 1 H) 0,88 (s, 1 H) 1,13 (d, J = 6,32 Hz, 5 H) 1,30 (t, J = 7,37 Hz, 10 H) 1,43 (cd, J = 7,22, 6,92 Hz, H) 1,72 - 1,79 (m, J = 7,30, 7,30, 7,07, 6,62 Hz, 1 H) 2,99 - 3,04 (m, 1 H) 3,06 (s, 1 H) 3,09 (s a, 1 H) 3,09 - 3,15 (m, H) 3,11 (d, J = 7,52 Hz, 2 H) 3,77 - 3,85 (m, 1 H) 3,92 (t, J = 6,62 Hz, 2 H) 6,84 (d, J = 8,73 Hz, 1 H) 7,24 (d, J = 8,73 Hz, 1 H).

**Compuesto 150; sal de trietilamonio de ácido 3-[2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-2,2-difluoro-propiónico:** se obtuvo de acuerdo con un método similar. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,18 (t, J = 10,8 Hz, 1 H) 2,32 - 2,42 (m, 1 H) 2,77 - 2,94 (m, 4 H) 3,56 - 3,65 (m, 1 H) 3,82 - 3,90 (m, 1 H) 4,34 - 4,41 (m, 1 H) 5,21 (s, 2 H) 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,44 - 7,50 (m, 1 H) 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) 10,4 (s a, 1 H).

#### Método H:

**Compuesto 135; 2-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etanol:** a una solución de 2-(4-octiloxi-fenil)-4-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etil]-morfolina (1,85 g; 4,4 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,84 g; 4,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar 2-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etanol (1,44 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,85 - 0,92 (m, 3 H) 1,23 - 1,37 (m, 7 H) 1,39 - 1,48 (m, 2 H) 1,71 - 1,81 (m, 2 H) 2,05 (s, 1 H) 2,15 - 2,24 (m, 1 H) 2,36 (td, J = 11,44, 3,31 Hz, 1 H) 2,53 - 2,62 (m, 2 H) 2,79 (dd, J = 11,44, 1,50 Hz, 1 H) 3,32 (d, J = 1,50 Hz, 1 H) 3,61 - 3,68 (m, 2 H) 3,76 - 3,88 (m, 1 H) 3,94 (t, J = 6,62 Hz, 2 H) 4,03 (dd, J = 11,44, 1,81 Hz, 1 H) 4,48 (dd, J = 10,23, 2,11 Hz, 1 H) 6,84 - 6,89 (m, 2 H) 7,24 - 7,30 (m, 2 H).

**Compuesto 141:** se obtuvo **2-[2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-etanol** de acuerdo con un método similar. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,06 - 3,28 (m, 4 H) 3,48 - 3,66 (m, 2 H) 3,81 (t, J = 4,6 Hz, 2 H) 3,98 - 4,09 (m, 1 H) 4,10 - 4,19 (m, 1 H) 4,86 (d, J = 10,6 Hz, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 5,42 (s a, 1 H) 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,45 - 7,51 (m, 1 H) 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) 10,9 (s, 1 H).

5

**Método I:**

**Compuesto 136; ácido {3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propil}-fosfónico:** a una solución de éster de dietilo de ácido {3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propil}-fosfónico (1,06 g; 2,26 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se añadió bromotrimetilsilano (2,38 ml; 18,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Posteriormente la mezcla se concentró al vacío, se redisolvió en MeOH (10 ml), y se agitó durante 2 horas a TA. La mezcla resultante se concentró al vacío y se trató con iPr<sub>2</sub>O. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para obtener ácido {3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propil}-fosfónico (0,82 g; 69,8 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,75 (t, 3 H) 1,06 - 1,25 (m, 8 H) 1,24 - 1,35 (m, 2 H) 1,42 - 1,68 (m, 4 H) 1,73 - 1,94 (m, 2 H) 2,83 - 3,04 (m, 2 H) 3,10 (t, 2 H) 3,37 (d, J = 12,04 Hz, 1 H) 3,43 (d, J = 12,04 Hz, 1 H) 3,72 - 3,91 (m, 3 H) 4,04 (d, J = 12,34 Hz, 1 H) 4,64 (d, J = 10,83 Hz, 1 H) 6,83 (d, J = 8,43 Hz, 2 H) 7,20 (d, J = 8,43 Hz, 2 H).

10

15

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un método similar:

20

**Compuesto 137; ácido {2-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etil}-fosfónico.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,79 - 0,90 (m, 3 H) 1,15 - 1,45 (m, 9 H) 1,62 - 1,74 (m, 2 H) 2,04 - 2,20 (m, 2 H) 3,03 - 3,23 (m, 2 H) 3,25 - 3,39 (m, 2 H) 3,57 (d, J = 11,74 Hz, 1 H) 3,67 (d, J = 12,04 Hz, 1 H) 3,84 - 3,99 (m, 3 H) 4,09 - 4,22 (m, 1 H) 4,72 (d, J = 10,53 Hz, 1 H) 6,94 (d, J = 8,43 Hz, 2 H) 7,29 (d, J = 8,73 Hz, 2 H).

25

**Compuesto 146; ácido {3-[2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propil}-fosfónico.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,57 - 1,69 (m, 2 H) 1,86 - 2,00 (m, 2H) 3,05 - 3,27 (m, 4 H) 3,47 - 3,65 (m, 2 H) 3,90 (d, J = 12,8 Hz, 1 H) 4,18 (d, J = 12,8 Hz 1 H) 4,72 (d, J = 10,9 Hz, 1 H) 5,24 (s, 2H) 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 1 H) 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H) 9,80 -10,20 (s a, 1H).

30

**Método J:**

**Compuesto 138; éster de mono-{2-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etilo} de ácido fosfórico:** una solución de éster de di-terc-butilo y 2-[2-(4-octiloxifenil)-morfolin-4-il]-etilo de ácido fosfórico (0,69 g; 1,31 mmol) en TFA (3 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) se agitó a TA durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trató con iPr<sub>2</sub>O. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío durante una noche para proporcionar sal de ácido trifluoroacético de éster de mono-{2-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etilo} de ácido fosfórico (0,42 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,63 - 0,79 (m, 3 H) 0,98 - 1,32 (m, 9 H) 1,45 - 1,58 (m, 2 H) 2,86 - 3,07 (m, 2 H) 3,13 - 3,28 (m, 2 H) 3,29 - 3,47 (m, 2 H) 3,68 - 3,83 (m, 3 H) 3,89 - 4,06 (m, 3 H) 4,57 (d, J = 10,53 Hz, 1 H) 6,77 (d, J = 8,43 Hz, 2 H) 7,10 (d, J = 8,43 Hz, 2 H).

35

**Método K:**

**Compuesto 149; clorhidrato de 2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-4-(1(2)H-tetrazol-5-ilmetil)-morfolina:** a clorhidrato de 2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolina (0,30 g; 0,80 mmol) se añadieron NaOH acuoso 2 M y EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío. La 2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolina obtenida se mezcló con NaI (24,0 mg; 0,16 mmol), 5-clorometil-1(2)H-tetrazol (0,11 g; 0,96 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,33 g; 2,40 mmol), y CH<sub>3</sub>CN (10 ml) en una botella de Pyrex cerrada. La mezcla resultante se calentó a 100 °C, durante una noche. Después de enfriar a TA, la mezcla se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc:MeOH 1:1) para proporcionar 2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-4-(1(2)H-tetrazol-5-ilmetil)-morfolina. La base libre se disolvió en una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (4 ml, 16 mmol) y se agitó a TA, durante una hora. Posteriormente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se trató con iPr<sub>2</sub>O. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar clorhidrato de 2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-4-(1(2)H-tetrazol-5-ilmetil)-morfolina (0,13 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,96 (t, J = 10,9 Hz, 1 H) 2,13 - 2,21 (m, 1 H) 2,73 - 2,79 (m, 1 H) 2,84 - 2,90 (m, 1 H) 3,55 - 3,64 (m, 3 H) 3,84 - 3,91 (m, 1 H) 4,34 - 4,39 (m, 1 H) 5,21 (s, 2 H) 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,44 - 7,50 (m, 1 H) 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2 H).

45

50

55

**Método L:**

**Compuesto 228; clorhidrato de 2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-4-[2-(2H-tetrazol-5-il)-etil]-morfolina:** a una solución de 3-[2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propionitrilo (0,30 g; 0,77 mmol) en xileno (10 ml) se añadieron cloruro de tributilestaño (0,46 ml; 1,7 mmol) y NaN<sub>3</sub> (110 mg; 1,7 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante dos días. Después de enfriar a TA la mezcla se trató con metanol (10 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:metanol 90:10 a 50:50) para proporcionar 2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-4-[2-(2H-tetrazol-5-il)-etil]-morfolina en forma de la base libre (0,30 g). La base libre se trató con una solución de HCl en 1,4-dioxano y, después de agitación a TA durante 4 horas, precipitó la sal. La sal se recogió por

60

65

filtración, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó al vacío para proporcionar clorhidrato de 2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-4-[2-(2H-tetrazol-5-il)-etil]-morfolina (0,30 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,15 - 3,29 (m, 2 H) 3,53 - 3,75 (m, 6 H) 4,06 - 4,22 (m, 2 H) 4,94 (d, J = 11,0 Hz, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 1 H) 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) 12,31 (s a, 1 H).

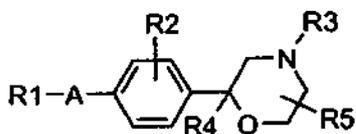
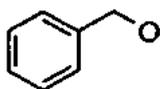
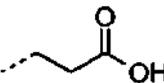
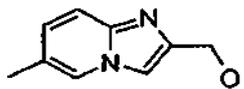
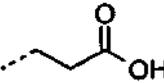
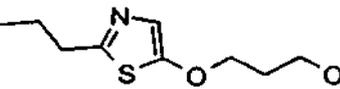
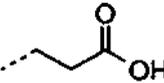
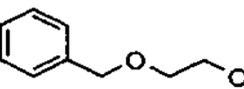
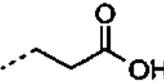
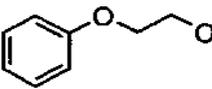
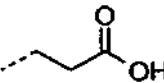
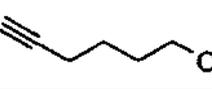
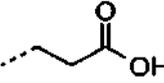
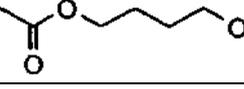
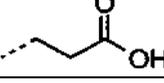
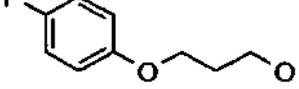
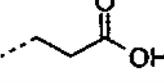
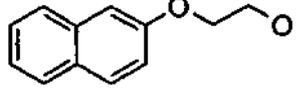
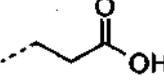
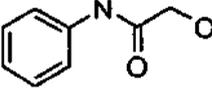
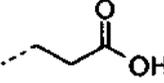
5

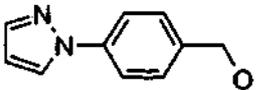
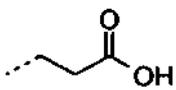
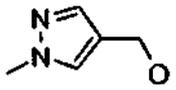
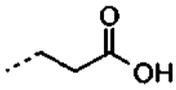
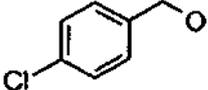
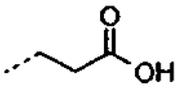
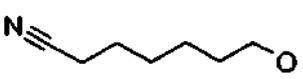
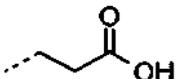
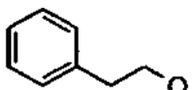
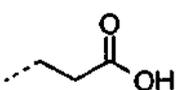
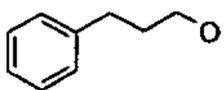
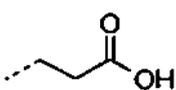
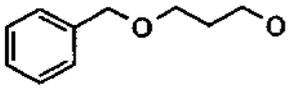
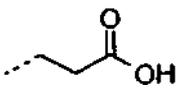
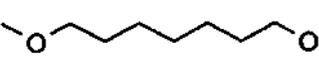
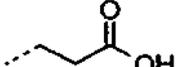
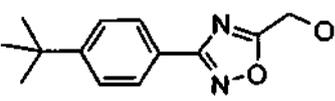
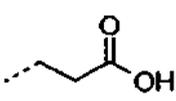
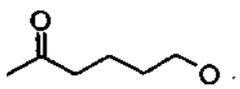
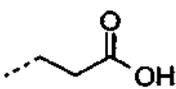
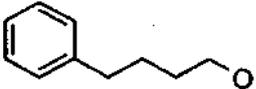
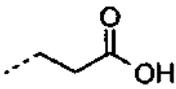
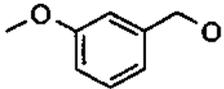
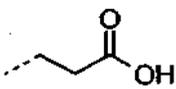
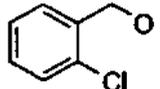
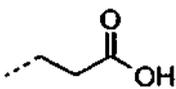
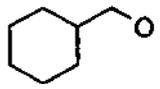
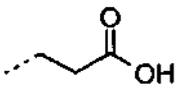
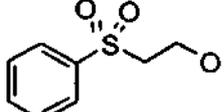
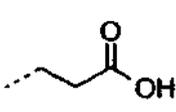
**Método M:**

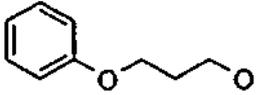
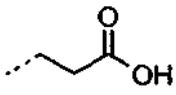
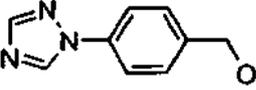
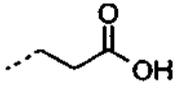
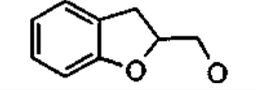
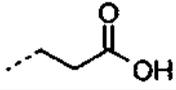
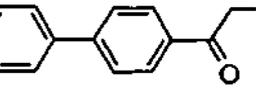
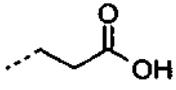
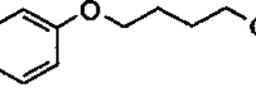
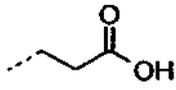
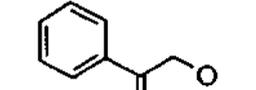
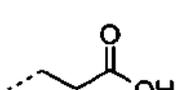
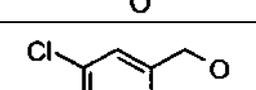
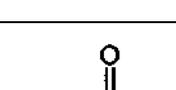
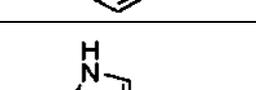
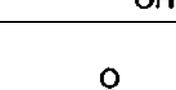
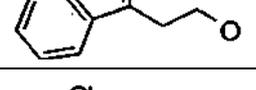
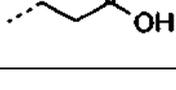
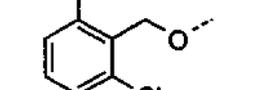
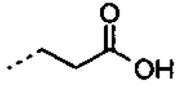
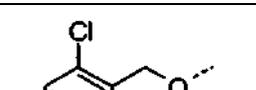
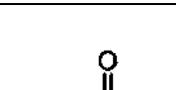
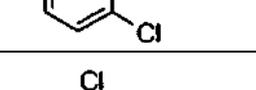
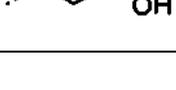
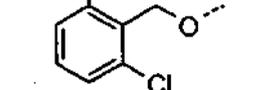
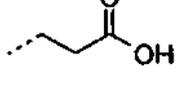
**Compuesto 229; ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2,2-dimetil-propiónico:** a una suspensión de éster de metilo de ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2,2-dimetil-propiónico (1,05 g; 2,32 mmol) en THF (21 ml) y agua (5,25 ml) se añadió LiOH (111,2 mg; 4,64 mmol). La mezcla resultante se agitó durante dos días a 50 °C. Después de enfriar a TA la mezcla de reacción se neutralizó (pH 7) con HCl acuoso 1 M (4,64 ml), se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo sólido se trituró con Pr<sub>2</sub>O (10 ml) y se recogió por filtración para proporcionar ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2,2-dimetil-propiónico (0,72 g) en forma de un polvo de color blanco.

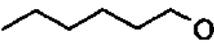
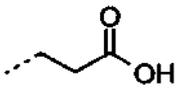
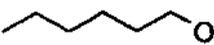
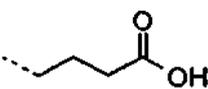
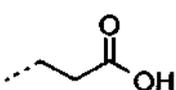
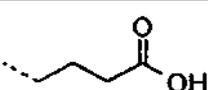
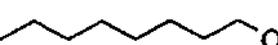
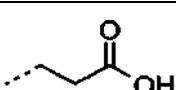
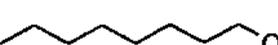
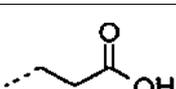
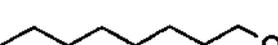
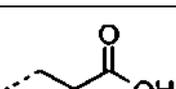
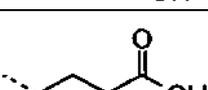
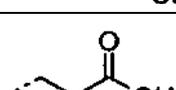
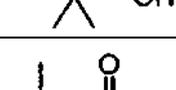
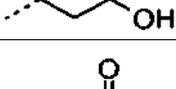
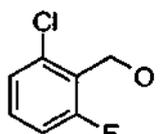
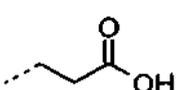
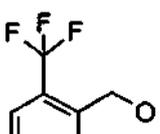
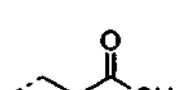
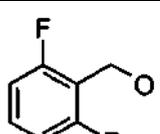
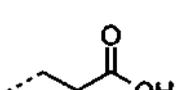
15

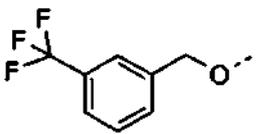
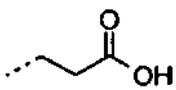
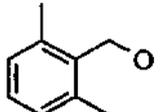
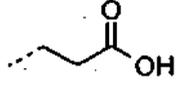
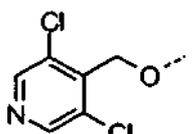
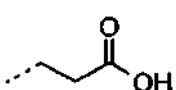
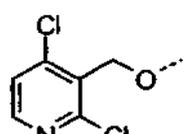
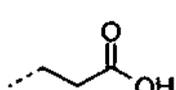
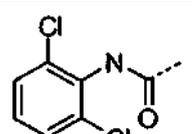
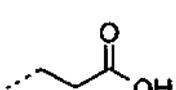
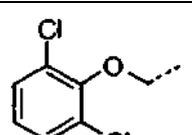
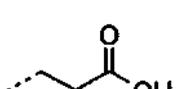
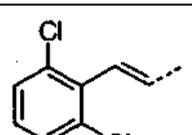
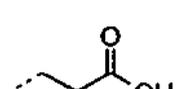
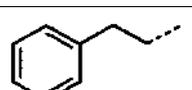
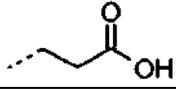
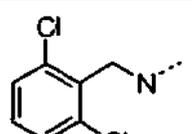
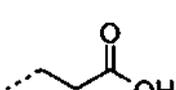
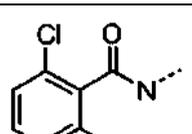
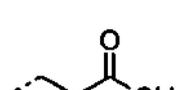
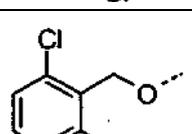
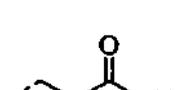
Tablas

						
Nº de Comp.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
1		H		H	H	A
2		H		H	H	A
3		H		H	H	A
4		H		H	H	A
5		H		H	H	A
6		H		H	H	A
7		H		H	H	A
8		H		H	H	A
9		H		H	H	A
10		H		H	H	A

N° de Comp.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
11		H		H	H	A
12		H		H	H	A
13		H		H	H	A
14		H		H	H	A
15		H		H	H	A
16		H		H	H	A
17		H		H	H	A
18		H		H	H	A
19		H		H	H	A
20		H		H	H	A
21		H		H	H	A
22		H		H	H	A
23		H		H	H	A
24		H		H	H	A
25		H		H	H	A

N° de Comp.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
26		H		H	H	A
27		H		H	H	A
28		H		H	H	A
29		H		H	H	A
30		H		H	H	A
31		H		H	H	A
32		H		H	H	A
33		H		H	H	A
34		H		H	H	B
34a		H		H	H	B
34b		H		H	H	B
35		H		H	H	B
36		H		H	H	B

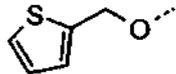
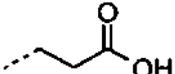
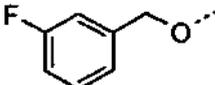
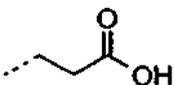
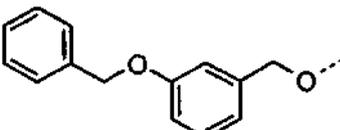
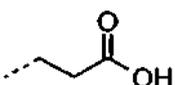
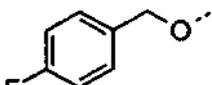
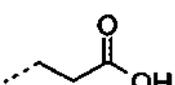
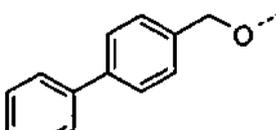
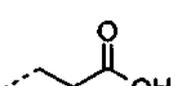
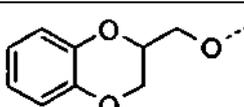
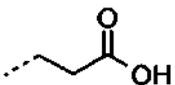
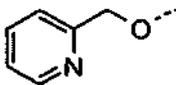
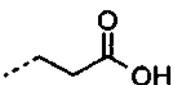
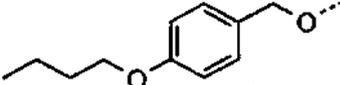
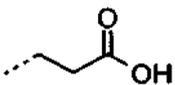
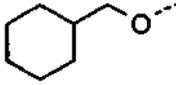
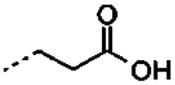
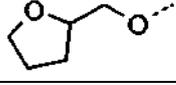
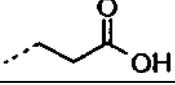
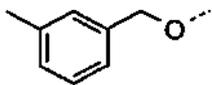
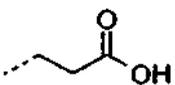
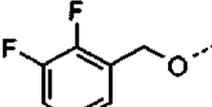
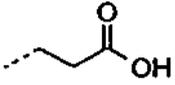
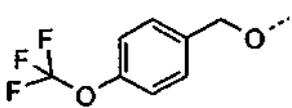
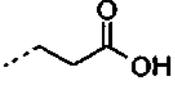
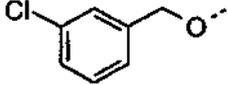
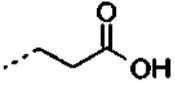
N° de Comp.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
37		H		H	H	B
38		H		H	H	B
39		H		H	H	B
40		H		H	H	B
41		H		H	H	B
41a		H		H	H	B
41b		H		H	H	B
42		H		H	H	B
43		H		H	H	B
44		H		H	H	B
45		H		H	H	B
46		H		H	H	B
47		H		H	H	B
48		H		H	H	B

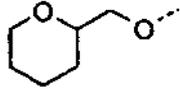
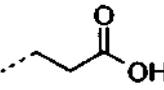
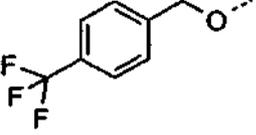
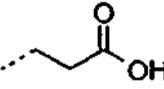
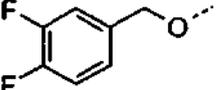
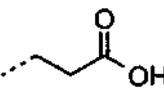
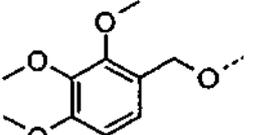
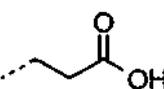
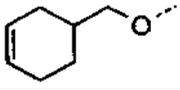
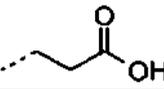
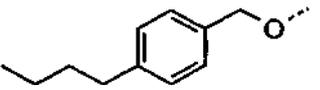
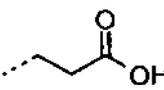
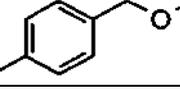
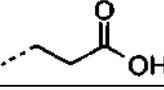
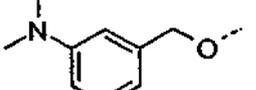
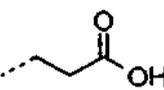
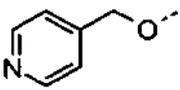
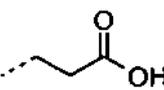
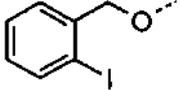
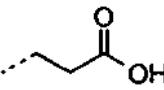
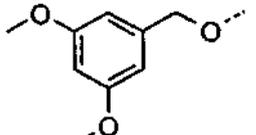
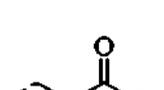
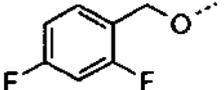
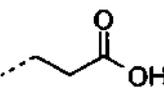
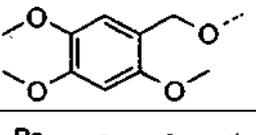
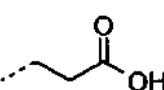
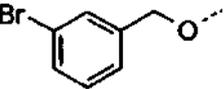
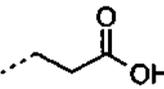
N° de Comp.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
49		H		H	H	B
50		H		H	H	B
51		H		H	H	B
52		H		H	H	B
53		H		H	H	B
54		H		H	H	B
55		H		H	H	B
56		H		H	H	B
57		H		H	H	B
58		H		H	H	B
59		H		Me	H	B

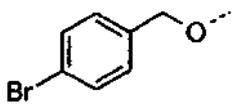
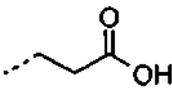
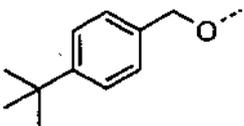
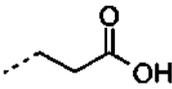
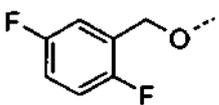
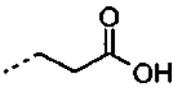
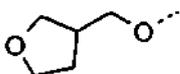
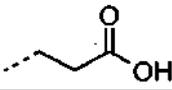
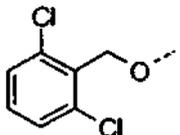
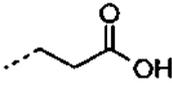
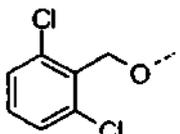
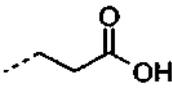
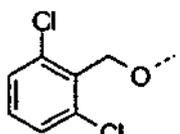
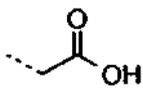
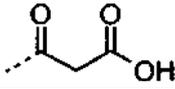
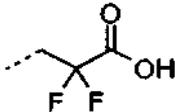
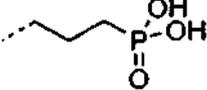
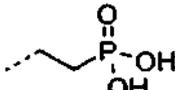
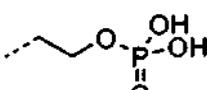
N° de Comp.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
60		H		Me	H	B
61		H		Me	H	B
62		H		Me	H	B
63		H		H	H	B
64		H		H	H	B
65		H		H	H	B
66		3-Ome		H	H	B
67		3-Ome		H	H	B
68		3-Ome		H	H	B
69		2-Me		H	H	C
70		2-Me		H	H	C
71		2-Me		H	H	C

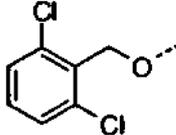
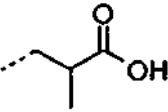
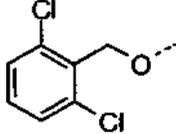
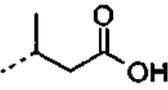
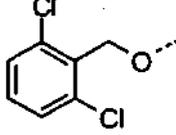
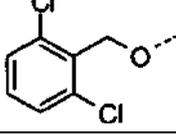
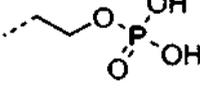
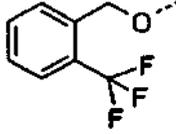
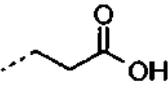
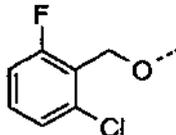
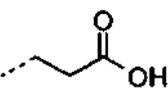
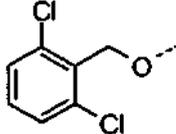
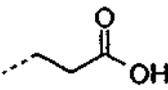
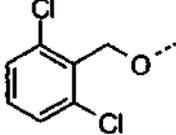
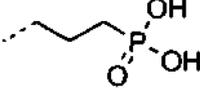
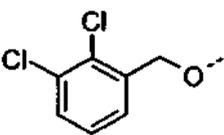
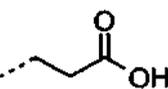
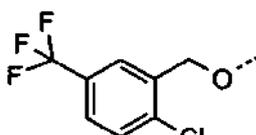
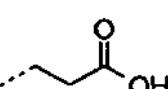
N° de Comp.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
72		2-Me		H	H	C
73		2-Me		H	H	C
74		2-Me		H	H	C
75		2-Me		H	H	C
76		2-Me		H	H	C
77		2-Me		H	H	C
78		2-Me		H	H	C
79		2-Me		H	H	C
80		2-Me		H	H	C
81		2-Me		H	H	C
82		2-Me		H	H	C
83		2-Me		H	H	C
84		2-Me		H	H	C
85		2-Me		H	H	C

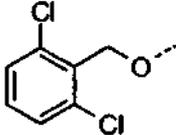
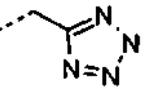
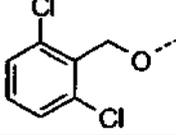
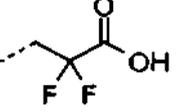
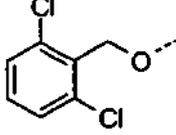
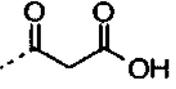
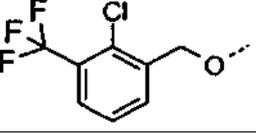
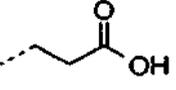
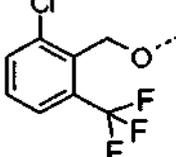
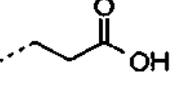
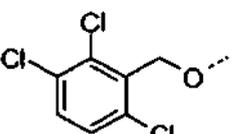
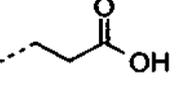
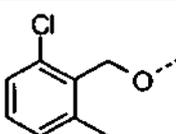
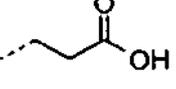
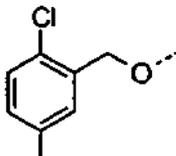
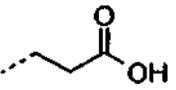
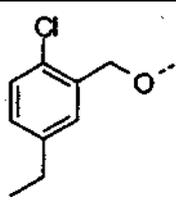
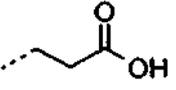
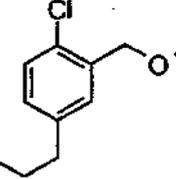
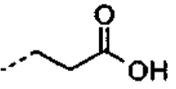
N° de Comp.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
86		2-Me		H	H	C
87		2-Me		H	H	C
88		2-Me		H	H	C
89		2-Me		H	H	C
90		2-Me		H	H	C
91		2-Me		H	H	C
92		2-Me		H	H	C
93		2-Me		H	H	C
94		2-Me		H	H	C
95		2-Me		H	H	C
96		2-Me		H	H	C
97		2-Me		H	H	C

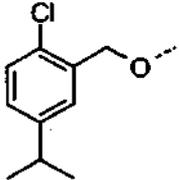
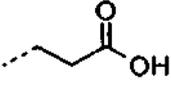
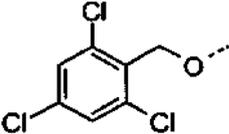
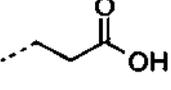
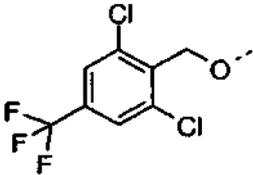
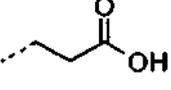
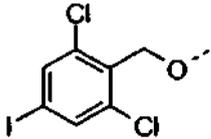
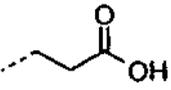
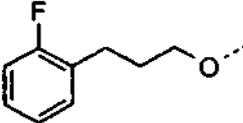
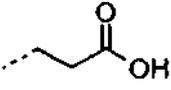
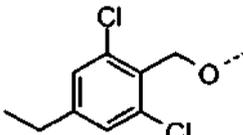
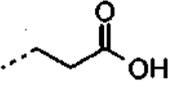
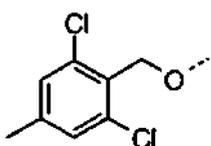
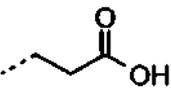
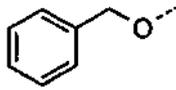
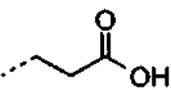
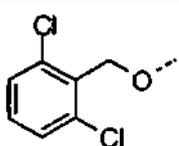
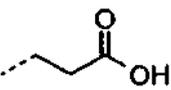
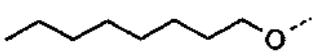
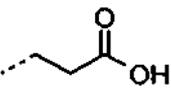
N° de Comp.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
98		2-Me		H	H	C
99		2-Me		H	H	C
100		2-Me		H	H	C
101		2-Me		H	H	C
102		2-Me		H	H	C
103		2-Me		H	H	C
104		2-Me		H	H	C
105		2-Me		H	H	C
106		2-Me		H	H	C
107		2-Me		H	H	C
108		2-Me		H	H	C
109		2-Me		H	H	C
110		2-Me		H	H	C
111		2-Me		H	H	C

N° de Comp.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
112		2-Me		H	H	C
113		2-Me		H	H	C
114		2-Me		H	H	C
115		2-Me		H	H	C
116		2-Me		H	H	C
117		2-Me		H	H	C
118		2-Me		H	H	C
119		2-Me		H	H	C
120		2-Me		H	H	C
121		2-Me		H	H	C
122		2-Me		H	H	C
123		2-Me		H	H	C
124		2-Me		H	H	C
125		2-Me		H	H	C

N° de Comp.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
126		2-Me		H	H	C
127		2-Me		H	H	C
128		2-Me		H	H	C
129		2-Me		H	H	C
130		2-Me		H	H	D
131		3-CF <sub>3</sub>		H	H	D
132		H		H	H	E
133		H		H	H	F
134		H		H	H	G
135		H		H	H	H
136		H		H	H	I
137		H		H	H	I
138		H		H	H	J

N° de Comp.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
139		H		H	H	B
140		H		H	H	B
141		H		H	H	H
142		H		H	H	B
143		3-Me		H	H	B
144		3-Me		H	H	B
145		3-Me		H	H	B
146		H		H	H	I
147		H		H	H	B
148		H		H	H	B

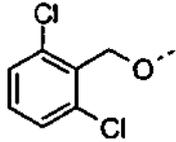
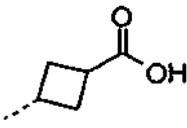
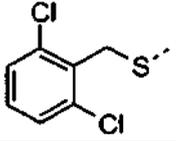
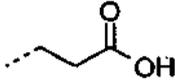
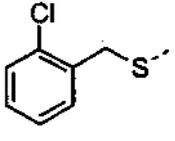
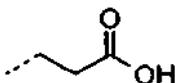
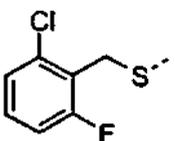
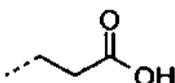
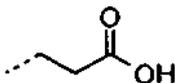
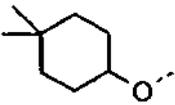
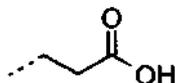
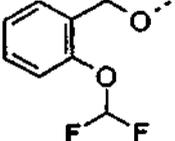
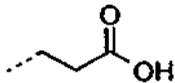
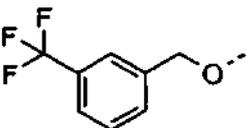
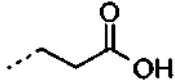
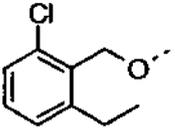
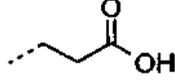
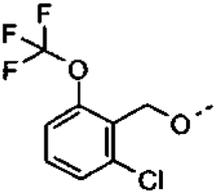
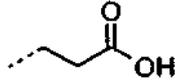
N° de Comp.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
149		H		H	H	K
150		H		H	H	G
151		H		H	H	F
152		H		H	H	B
153		H		H	H	B
154		H		H	H	B
155		H		H	H	B
156		H		H	H	B
157		H		H	H	B
158		H		H	H	B

N° de Comp.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
159		H		H	H	B
160		H		H	H	B
161		H		H	H	B
162		H		H	H	B
163		H		H	H	B
164		H		H	H	B
165		H		H	H	B
166		H		H	5-oxo	B
167		H		H	5-oxo	B
168		H		H	5-oxo	B

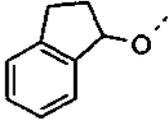
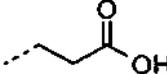
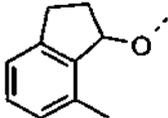
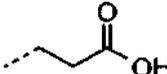
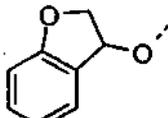
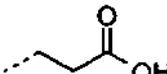
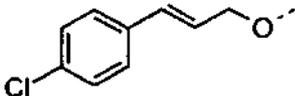
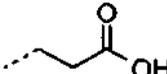
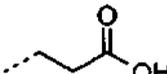
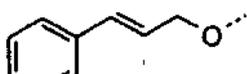
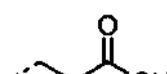
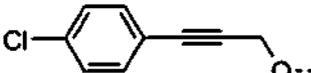
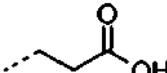
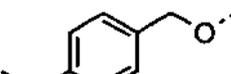
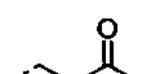
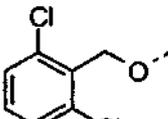
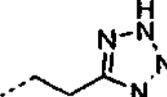
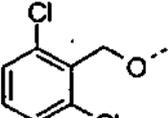
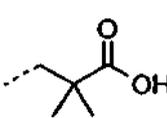
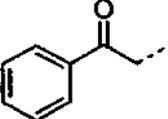
N° de Comp.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
169		H		H	H	B
170		H		H	H	B
171		H		H	H	B
172		H		H	H	B
173		H		H	H	B
174		H		H	H	B
175		3-Cl		H	H	B
176		3-Cl		H	H	B
177		3-Cl		H	H	B
178		2-F		H	H	B
179		2-F		H	H	B

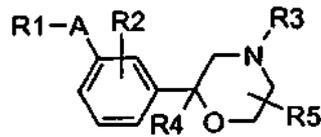
N° de Comp.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
180		2-F		H	H	B
181		H		H	H	B
182		H		H	H	B
183		H		H	H	B
184		H		H	H	B
185		H		H	H	B
186		H		H	5,5-Me <sub>2</sub>	B
187		H		H	5,5-Me <sub>2</sub>	B
188		2-CF <sub>3</sub>		H	H	B
189		2-CF <sub>3</sub>		H	H	B

N° de Comp.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
190		H		H	2,2-Me <sub>2</sub>	B
191		H		H	2,2-Me <sub>2</sub>	B
192		H		H	H	B
193		H		H	H	B
194		H		H	H	B
195		H		H	H	B
196		H		H	H	B
197		H		H	H	B
198		H		H	H	B
199		H		H	H	B

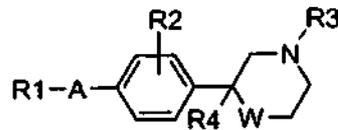
N° de Comp.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
200		H		H	H	B
201		H		H	H	B
202		H		H	H	B
203		H		H	H	B
204		H		H	H	B
205		H		H	H	B
206		H		H	H	B
207		2-CF <sub>3</sub>		H	H	B
208		2-CF <sub>3</sub>		H	H	B
209		2-CF <sub>3</sub>		H	H	B

N° de Comp.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
210		2-CF <sub>3</sub>		H	H	B
211		2-CF <sub>3</sub>		H	H	B
212		2-CF <sub>3</sub>		H	H	B
213		2-CF <sub>3</sub>		H	H	B
214		H		H	H	B
215		2-Cl		H	H	B
216		H		H	H	B
217		H		H	H	B
218		2-CF <sub>3</sub>		H	H	B

N° de Comp.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
219		H		H	H	E
220		H		H	H	E
221		H		H	H	E
222		H		H	H	E
223		H		H	H	E
224		H		H	H	E
225		H		H	H	E
226		H		H	H	E
227		H		H	H	E
228		H		H	H	L
229		H		H	H	M
239		H		H	H	B



Nº de Comp.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
230		H		H	H	B
231		H		H	H	B
232		H		H	H	B
233		H		H	H	B



Nº de Comp.	R1-A	R2	R3	R4	W	Met.
234		H		H	S	B
235		H		H	S	B
236		H		H	S	B
237		H		H	S	B

**§5. Formulación farmacéutica**

- 5 A continuación se presenta un ejemplo adecuado de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención. El comprimido se produjo mediante compresión directa, teniendo la siguiente composición:

Compuesto	Función	Cantidad
Compuesto <b>34b</b>	Principio activo farmacéutico	0,4 - 6 %
Ac-di-Sol® (= croscarmelosa sódica)	Disgregante	3 %
PRUV® (= estearil fumarato sódico)	Lubricante	2 %
Aerosil® (= sílice)	Agente de deslizamiento	2 %
MCC (= celulosa microcristalina)	Carga	30 %
Monohidrato de lactosa DCL 15	Carga	resto

Concentraciones del comprimido: 2, 10 y 30 mg de compuesto **34b** / unidad. Peso del comprimido: 500 mg.

## 5 §6. Ensayos y datos farmacológicos

### Actividad funcional (agonismo) *in vitro* en receptores S1P5 humanos

El ensayo CHO-S1P5 humano-Aequorina se adquirió en Euroscreen, Bruselas (Euroscreen, dossier técnico, receptor humano S1P5 de lisofosfolípido (Edg8), clon de ADN y línea celular recombinante de CHO AequoScreen™, número del catálogo: ES-593-A, septiembre de 2006). Las células S1P5 humano-Aequorina expresan apo-Aequorina dirigida mitocondrial. Las células se tienen que cargar con coelenterazina, para reconstituir Aequorina activa. Después de la unión de agonistas al receptor S1P5 humano la concentración de calcio intracelular aumenta y la unión de calcio al complejo de apo-Aequorina/coelenterazina conduce a una reacción de oxidación de la coelenterazina, que da como resultado la producción de apo-Aequorina, coelenteramida, CO<sub>2</sub> y luz ( $\lambda_{\max}$  469 nm). Esta respuesta luminiscente depende de la concentración de agonista. La luminiscencia se mide usando el equipo MicroBeta Jet (Perkin Elmer). Los efectos agonistas de los compuestos se expresan como pCE<sub>50</sub>. Los compuestos se ensayaron en un intervalo de concentración semilogarítmico de 10 puntos, y se llevaron a cabo 3 experimentos independientes en mediciones de punto único.

### Actividad funcional (agonismo) *in vitro* en receptores S1P3 humanos

El ensayo CHO-S1P3 humano-Aequorina (CHO/G $\alpha$ 16/AEQ/h-S1P<sub>3</sub>) se estableció en Solvay Pharmaceuticals. El ADN del plásmido que codifica el receptor S1P3 (número de adhesión a GenBank NM\_005226 se adquirió en el Centro de Recursos de ADNc de la UMR (Rolla, MO). La construcción pcDNA3.1/hS1P3 que porta la apo-Aequorina dirigida mitocondrialmente y la proteína G $\alpha$ 16 se transfectó en la línea celular CHO K1. Las células S1P3 humano-Aequorina expresan apo-Aequorina dirigida mitocondrial. Las células se tienen que cargar con coelenterazina, para reconstituir Aequorina activa. Después de la unión de agonistas al receptor S1P3 humano la concentración de calcio intracelular aumenta y la unión de calcio al complejo de apo-Aequorina/coelenterazina conduce a una reacción de oxidación de la coelenterazina, que da como resultado la producción de apo-Aequorina, coelenteramida, CO<sub>2</sub> y luz ( $\lambda_{\max}$  469 nm). Esta respuesta luminiscente depende de la concentración de agonista. La luminiscencia se mide usando el equipo MicroBeta Jet (Perkin Elmer). Los efectos agonistas de los compuestos se expresan como pCE<sub>50</sub>. Los compuestos se ensayaron en un intervalo de concentración semilogarítmico de 10 puntos, y se llevaron a cabo 3 experimentos independientes en mediciones de punto único.

### Actividad funcional (agonismo) *in vitro* en receptores S1P1 humanos

El ensayo CHO-K1-S1P1 humano-AMPC se llevó a cabo en Euroscreenfast, Bruselas (Euroscreen, receptor humano S1P1 de acoplamiento a G<sub>i/o</sub>. (Edg1), número de catálogo: FAST-0197C, diciembre de 2009). Las células CHO-K1 recombinantes que expresan S1P1 humano, se hicieron crecer hasta fase semilogarítmica en medios de cultivo sin antibióticos, se separaron, se centrifugaron y se resuspendieron. Para el ensayo de agonista las células se mezclan con compuesto y Forskolina se incuban a temperatura ambiente. Las células se lisan y se estima la concentración de AMPC, de acuerdo con las especificaciones del fabricante, con el kit HTRF de CIS-BIO International (número de catálogo 62AM2PEB). Los efectos agonistas de los compuestos se expresan como porcentaje de la actividad del compuesto de referencia en su concentración CE<sub>100</sub>, se calcula CE<sub>50</sub> y los resultados se informan como pCE<sub>50</sub>. Los compuestos ensayaron en un intervalo de concentración semilogarítmico de 10 puntos duplicado en 1 experimento.

### Datos farmacológicos (agonismo del receptor) para compuestos seleccionados:

Compuesto	pCE <sub>50</sub> S1P5	pCE <sub>50</sub> S1P1	pCE <sub>50</sub> S1P3
<b>3</b>	5,0	nd	4,8

Compuesto	pCE <sub>50</sub> S1P5	pCE <sub>50</sub> S1P1	pCE <sub>50</sub> S1P3
16	6,0	nd	5,4
24	6,2	nd	< 4,5
34a	6,2	nd	< 4,5
34b	7,5	< 5,5	< 4,5
41	6,6	< 5,5	5,6
53	5,7	nd	< 5,0
66	6,2	nd	< 5,0
76	5,6	nd	< 5,0
84	5,4	nd	< 5,0
92	5,3	nd	< 5,0
100	5,4	nd	< 5,0
117	5,4	nd	< 5,0
127	6,2	nd	< 5,0
130	7,1	< 5,5	< 4,5
131	6,0	nd	< 5,0
137	7,0	nd	6,3
144	6,2	nd	< 5,0
150	6,2	nd	< 5,0
153	7,0	< 5,5	< 5,0
164	6,5	nd	5,7
174	5,8	nd	5,3
179	6,9	< 5,5	< 5,0
187	6,1	nd	5,5
189	6,8	5,8	5,8
196	6,0	nd	nd
204	6,4	nd	nd
220	6,8	nd	6,6
228	6,8	< 5,5	< 5,0
231	6,6	nd	< 5,0

nd = no determinado.

**Modelo terapéutico *in vivo*; laberinto en T**

5 Los déficits de memoria relacionados con la edad se producen en seres humanos y roedores. La alternancia espontánea es la tendencia innata de los roedores de alternar selecciones libres en un laberinto en T durante una serie de pruebas sucesivas. Este procedimiento secuencial depende de la memoria de trabajo y es sensible a diversas manipulaciones farmacológicas que afectan a los procesos de la memoria (Aging and the physiology of spatial memory. Barnes C.A. Neurobiol. Aging 1988:563-8; Dember W N, Fowler H. Spontaneous alternation behavior. Psychol. Bull. 1958, 55(6):412-427; Gerlai R. A new continuous alternation task in T-maze detects hippocampal dysfunction in mice. A strain comparison and lesion study. Behav Brain Res 1998 95(1):91-101).

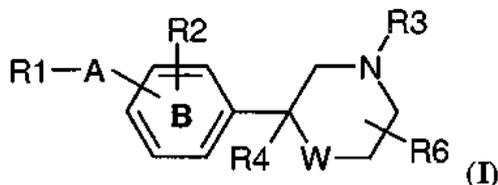
10 Para este estudio, se usaron ratones macho C57BL/6J de 2 meses o 12 meses de edad en el ensayo de alternancia espontánea en el laberinto en T. Brevemente, los ratones se sometieron a 1 sesión que contenía 15 pruebas, que consiste en 1 prueba de "selección forzada", seguida de 14 pruebas de "selección libre". Se consideró que un animal entró en uno de los brazos del laberinto cuando colocó las cuatro patas dentro de ese brazo. La sesión termina y el

15 animal se retira del laberinto tan pronto como se han realizado las 14 pruebas de selección libre o han transcurrido

15 min, lo que ocurra primero. Se determinó el porcentaje de alteración durante las 14 pruebas de selección libre para cada ratón y se usó como índice de rendimiento de la memoria de trabajo. El Compuesto **34b** se administró p.o. durante 21 días antes del ensayo en el laberinto en T y en el día del ensayo en el laberinto del T a t = -30 min. Se mostró que el compuesto **34b** a una dosis de 10 mg/kg/día revertía el deterioro cognitivo relacionado con la edad en los ratones C57BL6J de 12 meses de edad en un 100 %. Por lo tanto, los ratones de 12 meses de edad tratados mostraron un rendimiento idéntico a los ratones de 2 meses de edad tratados con vehículo. Conclusión: los compuestos de la presente invención tienen un efecto positivo en el deterioro cognitivo relacionado con la edad.

## REIVINDICACIONES

1. Derivado de (tio)morfolina de fórmula (I)



5

donde

R1 se selecciona entre

10

ciano,  
 alquinilo (C2-4),  
 alquilo (C1-4),  
 cicloalquilo (C3-6),  
 cicloalquenilo (C4-6),  
 15 bicicloalquilo (C6-8), grupo bicíclico (C8-10), cada uno opcionalmente sustituido con alquilo (C1-4),  
 fenilo, bifenilo, naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre halógeno, alquilo (C1-4) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,  
 alquinilo (C2-4), alcoxi (C1-4) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, amino, dialquil (C1-  
 20 4)amino, -SO<sub>2</sub>-alquilo (C1-4), -CO-alquilo (C1-4), -CO-O-alquilo (C1-4), -NH-CO-alquilo (C1-4) y cicloalquilo  
 (C3-6),  
 fenilo sustituido con fenoxi, bencilo, benciloxi, feniletilo o heterociclo monocíclico, cada uno opcionalmente  
 sustituido con alquilo (C1-4),  
 heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C1-4) o con fenilo opcionalmente  
 25 sustituido con alquilo (C1-4),  
 y  
 heterociclo bicíclico opcionalmente sustituido con alquilo (C1-4);

25

A se selecciona entre -CO-O-, -O-CO-, -NH-CO-, -CO-NH-, -C=C-, -CCH<sub>3</sub>-O- y el grupo de unión Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X-  
 30 donde

30

Y está unido a R1 y se selecciona entre un enlace, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CO-, -O-CO-, -CO-O-, -  
 CO-NH-, -NH-CO-, -C=C- y -C≡C-;  
 n es un número entero de 1 a 10; y  
 35 X está unido al grupo fenileno / piridilo y se selecciona entre un enlace, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NH-, -CO-, -  
 C=C- y -C≡C-;

35

la estructura de anillos B contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno;

40

R2 es H, alquilo (C1-4) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C1-4) opcionalmente  
 sustituido con uno o más átomos de flúor, o halógeno; y

R3 es alquileo (C1-4)-R5 donde el grupo alquileo puede estar sustituido con (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> para formar un resto  
 ciclopropilo o uno o dos átomos de halógeno, o R3 es cicloalquileo (C3-6)-R5 o -CO-CH<sub>2</sub>-R5, donde R5 es -OH,  
 -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -COOH, -COOalquilo (C1-4) o tetrazol-5-ilo;

45

R4 es H o alquilo (C1-4);

R6 es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alquilo (C1-4) u oxo;

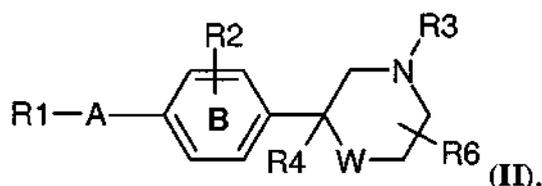
W es -O-, -S-, -SO- o -SO<sub>2</sub>-;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo; con la condición de que el derivado de  
 fórmula (I) no sea 2-(4-etilfenil)-4-morfolinoetanol, 4-[4-(2-hidroxiethyl)-2-morfolinil]bencenoacetnitrilo o clorhidrato  
 de 3-metil-2-[4-(fenilmetoxi)fenil]-4-morfolinoetanol.

50

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde la estructura de anillos B es fenileno.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, que tiene la estructura (II)



4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R3 se selecciona entre  $-(CH_2)_2-OH$ ,  $-CH_2-COOH$ ,  $-(CH_2)_2-COOH$ ,  $-(CN)_2-COOH$ ,  $-CH_2-CHCH_3-COOH$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-COOH$ ,  $-CHCH_3-CH_2-COOH$ ,  $-CH_2-CF_2-COOH$ ,  $-CO-CH_2-COOH$ , 1,3-ciclobutileno- $-COOH$ ,  $-(CH_2)_2-PO_3H_2$ ,  $-(CN)_2-PO_3H_2$ ,  $-(CH_2)_2-OPO_3H_2$ ,  $-(CH_2)_3-OPO_3H_2$ ,  $-CH_2$ -tetrazol-5-ilo,  $-(CH_2)_2$ -tetrazol-5-ilo y  $-(CH_2)_3$ -tetrazol-5-ilo;  
 5 y W es  $-O-$  o  $-S-$ .
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R2 es H, metilo, metoxi, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, Cl o F; y R4 es H o metilo.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde A se selecciona entre  $-CO-O-$ ,  $-NH-CO-$ ,  $-CO-NH-$ ,  $-C=C-$ ,  $-CCH_3-O-$  y el grupo de unión  $-Y-(CH_2)_n-X-$  donde Y está unido a R1 y se selecciona entre un enlace,  $-O-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-NH-CO-$ ,  $-C=C-$  y  $-C\equiv C-$ ; n es un número entero de 1 a 7; y X está unido al grupo fenileno / piridilo y se selecciona entre un enlace,  $-O-$ ,  $-S-$  y  $-NH$ .
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R1 se selecciona entre ciano, etinilo, alquilo (C1-4), ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo,  
 6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-ilo, indanilo opcionalmente sustituido con metilo, bifenilo, naftilo,  
 20 fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, flúor, bromo, alquilo (C1-4), alquinilo (C2-4), alcoxi (C1-4), dimetilamino, trifluorometilo, trifluorometoxi y cicloalquilo (C3-6),  
 fenilo monosustituido con fenoxi, bencilo, benciloxi, feniletilo, pirazolilo o triazolilo,  
 25 pirazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tetrahidrofuranilo, piridinilo, tetrahidropiraniilo, cada uno opcionalmente sustituido con cloro, alquilo (C1-4) o fenilo sustituido con alquilo (C1-4), e  
 indolilo, imidazopiridinilo, dihidrobenzofuranilo y benzodioxanilo, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo (C1-4).
8. El compuesto de la reivindicación 7, donde R1 se selecciona entre alquilo (C1-4), ciclopentilo, ciclohexilo, piridinilo y fenilo, donde los dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, flúor, bromo, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4) y trifluorometilo.
9. El compuesto de la reivindicación 8, donde R1 se selecciona entre alquilo (C1-4) y diclorofenilo.
10. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura (II), donde R1 es 2,6-diclorofenilo; A es el grupo de unión  $-Y-(CH_2)_n-X-$ , donde Y está unido a R1 y es un enlace, n es 1 y X está unido al grupo fenileno y es  $-O-$ ; la estructura de anillos B es fenileno; R2 es H; R3 es  $-(CH_2)_2-COOH$  y R4 es H.
11. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura (II), donde R1 es alquilo (C1-4); A es el grupo de unión  $-Y-(CH_2)_n-X-$ , donde Y está unido a R1 y es un enlace, n es un número entero seleccionado entre 1 a 6 y X está unido al grupo fenileno y es  $-O-$  o un enlace; la estructura de anillos B es fenileno; R2 es H; R3 se selecciona entre  $-(CH_2)_2-COOH$ ,  $-(CH_2)_3-COOH$ ,  $-CH_2-CHCH_3-COOH$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-COOH$ ,  $-CHCH_3-CH_2-COOH$ ,  $-(CH_2)_2-PO_3H_2$ ,  $-(CH_2)_3-PO_3H_2$  y  $-(CH_2)_2-OPO_3H_2$ ; y R4 es H.
12. El compuesto de la reivindicación 11, donde R1 y  $-(CH_2)_n-$  son en conjunto un grupo octilo lineal, X es  $-O-$  y R3 es  $-(CH_2)_2-PO_3H_2$ .
13. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre  
 ácido 3-{2-[4-(benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico,  
 50 ácido 3-{2-[4-(6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(3-(2-propil-tiazol-5-ilo)-propoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-benciloxi-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(hex-5-iniloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico,  
 55 ácido 3-{2-[4-(4-acetoxi-butoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(3-(4-fluoro-fenoxi)-propoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-naftalen-2-ilo)-etoxi]-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(4-fenilcarbamoilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(4-pirazol-1-il-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico,

- ácido 3-{2-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(6-ciano-hexiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(feniloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 5 ácido 3-{2-[4-(3-fenil-propoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(3-benciloxi-propoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(7-metoxi-heptiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-(2-{4-[3-(4-terc-butil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(5-oxo-hexiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 10 ácido 3-{2-[4-(4-fenil-butoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(ciclohexilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-bencenosulfonil-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 15 ácido 3-{2-[4-(3-fenoxi-propoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-il-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-bifenil-4-il-2-oxo-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(4-fenoxi-butoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 20 ácido 3-{2-[4-(2-oxo-2-fenil-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-(2-{2-[4-(1H-indol-3-il)-etoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido (+)-3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 25 ácido (-)-3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-(2-(4-octil-fenil)-morfolin-4-il)-propiónico,  
 ácido 4-[2-(4-octil-fenil)-morfolin-4-il]-butírico,  
 ácido 3-[2-(4-hexiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,  
 ácido 4-[2-(4-hexiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico,  
 30 ácido 3-[2-(4-heptiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,  
 ácido 4-[2-(4-heptiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico,  
 ácido 3-(2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il)-propiónico,  
 ácido (+)-3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,  
 ácido (-)-3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,  
 35 ácido 4-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico,  
 ácido 2,2-dimetil-3-(2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il)-propiónico,  
 ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico,  
 ácido 2-metil-3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-fluorobenciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 40 ácido 3-{2-[4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-difluoro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dimetil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 45 ácido 3-{2-[4-(2,4-dicloro-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-fenilcarbamoil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-fenoximetil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-(2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-vinil]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,  
 ácido 3-[2-(4-fenil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,  
 50 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-bencilamino)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}-propiónico,  
 55 ácido 3-[2-metil-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,  
 ácido 4-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-butírico,  
 ácido 3-(2-{4-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,  
 ácido 3-(2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etil]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,  
 ácido 3-{2-[3-metoxi-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 60 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(3-metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(5-bromo-2-metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,4-dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 65 ácido 3-{2-[4-(2,3-dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-[2-(4-Ciclopentilmetoxi-2-metil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,

- ácido 3-{2-[4-(2,5-dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[2-metil-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[2-metil-4-(naftalen-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 5 ácido 3-{2-[4-(2-metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[2-metil-4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,5-dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-bromo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 10 ácido 3-{2-[2-metil-4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(6,6-dimetil-biciclo[3,1,1]hept-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(bifenil-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[2-metil-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 15 ácido 3-{2-[4-(3,5-dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[2-metil-4-(3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(4-cloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(4-isopropil-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[2-metil-4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 20 ácido 3-{2-[4-(4-metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[2-metil-4-(2-fenetil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(3,4-dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(3,5-dimetil-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(4-benciloxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 25 ácido 3-{2-[2-metil-4-(tiofen-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(3-benciloxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(4-fluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(bifenil-4-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 30 ácido 3-{2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[2-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(4-butoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(ciclohexilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[2-metil-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 35 ácido 3-{2-[2-metil-4-(3-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,3-difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[2-metil-4-(4-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(3-cloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[2-metil-4-(tetrahidro-piran-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 40 ácido 3-{2-[2-metil-4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(3,4-difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[2-metil-4-(2,3,4-trimetoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(ciclohex-3-enilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(4-butil-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 45 ácido 3-{2-[2-metil-4-(4-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(3-dimetilamino-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[2-metil-4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-yodo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(3,5-dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 50 ácido 3-{2-[4-(2,4-difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[2-metil-4-(2,4,5-trimetoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(3-bromo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(4-bromo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(4-terc-butil-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 55 ácido 3-{2-[4-(2,5-difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[2-metil-4-(tetrahidro-furan-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-3-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido {2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-acético,  
 60 ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-3-oxo-propiónico,  
 ácido 2,2-difluoro-3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,  
 2-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etanol,  
 2-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-etanol,  
 ácido {3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propil}-fosfónico,  
 65 ácido {2-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etil}-fosfónico,  
 éster de mono-{2-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etilo} de ácido fosfórico,

- ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2-metil-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-butírico,  
 éster de mono-(2-[2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-etilo) de ácido fosfórico,  
 ácido 3-{2-[3-metil-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 5 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-3-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-3-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,3-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-5-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 10 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,3,6-tricloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-5-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-5-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 15 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-5-propil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-5-isopropil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,4,6-tricloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-4-yodo-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 20 ácido 3-(2-{4-[3-(2-fluoro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-4-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-4-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-(4-benciloxi-fenil)-5-oxo-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-morfolin-4-il}-propiónico,  
 25 ácido 3-{2-(4-octiloxi-fenil)-5-oxo-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-(2-{4-[3-(2-trifluorometil-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,  
 ácido 3-(2-{4-[3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,  
 ácido 3-(2-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,  
 ácido 3-(2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,  
 30 ácido 3-(2-{4-[3-(2-cloro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,  
 ácido 3-(2-{4-[3-(2,3-difluoro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,  
 ácido 3-{2-[3-cloro-4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[3-cloro-4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[3-cloro-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 35 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-2-fluoro-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-2-fluoro-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[2-fluoro-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-3-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 40 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-isopropil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-ciclopropil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-isobutil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-5,5-dimetil-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-[5,5-dimetil-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,  
 45 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-(4-octiloxi-2-trifluorometil-fenil)-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{6-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,2-dimetil-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-[2,2-dimetil-6-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-4-propil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 50 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-4-isopropil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-4-prop-1-inil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-4-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-3-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 55 ácido 3-{2-[4-(2,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 éster de 4-[4-(2-carboxi-etil)-morfolin-2-il]-fenilo de ácido 2,6-dicloro-benzoico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-ciclobutanocarboxílico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-bencilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-bencilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 60 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-fluoro-bencilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-(4-octilsulfanil-fenil)-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(4,4-dimetil-ciclohexiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-difluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(3-trifluorometil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 65 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-etil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-trifluorometoxi-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,

- ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-isopropil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-trifluorometil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-ciclopropil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 5 ácido 3-{2-[4-(2,6-dietil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[2-cloro-4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-difluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-6-difluorometoxi-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 10 ácido 3-[2-(3-benciloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,  
 ácido 3-[2-(3-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,  
 ácido 3-{2-[3-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[3-(2-cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-[2-(4-benciloxi-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico,  
 15 ácido 3-{2-[4-(2-cloro-benciloxi)-fenil]-tiomorfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-tiomorfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico,  
 ácido 3-{2-[5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-il]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(indan-1-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 20 ácido 3-{2-[4-(7-metil-indan-1-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,3-dihidro-benzofuran-3-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(3-cloro-fenil)-aliloxi]-fenil}-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(3-fenil-prop-2-iniloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(3-fenil-aliloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 25 ácido 3-{2-[3-(4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi]-fenil}-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2-metoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-3-oxo-propiónico,  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2,2-difluoro-propiónico,  
 30 ácido (3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propil)-fosfónico,  
 2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-4-(1(2)H-tetrazol-5-ilmetil)-morfolina,  
 ácido 3-{2-[4-(2-oxo-2-fenil-etil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,  
 2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-4-[2-(2H-tetrazol-5-il)-etil]-morfolina y  
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2,2-dimetil-propiónico  
 35 o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo.
14. El compuesto de la reivindicación 1, que es ácido (-)-3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo.
- 40 15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso en terapia.
16. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y al menos un ingrediente, excipiente, portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 17. Uso del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la preparación de un medicamento para el tratamiento, alivio o prevención de enfermedades, donde la enfermedad es un trastorno del SNC, tal como un trastorno neurodegenerativo, en particular seleccionado entre un trastorno cognitivo, enfermedad de Alzheimer, demencia (vascular), enfermedad de Niemann Pick, y déficits cognitivos en esquizofrenia, comportamiento obsesivo-compulsivo, trastorno depresivo principal, autismo, esclerosis múltiple y dolor, y específicamente la enfermedad es  
 50 un trastorno cognitivo, tal como deterioro cognitivo relacionado con la edad.

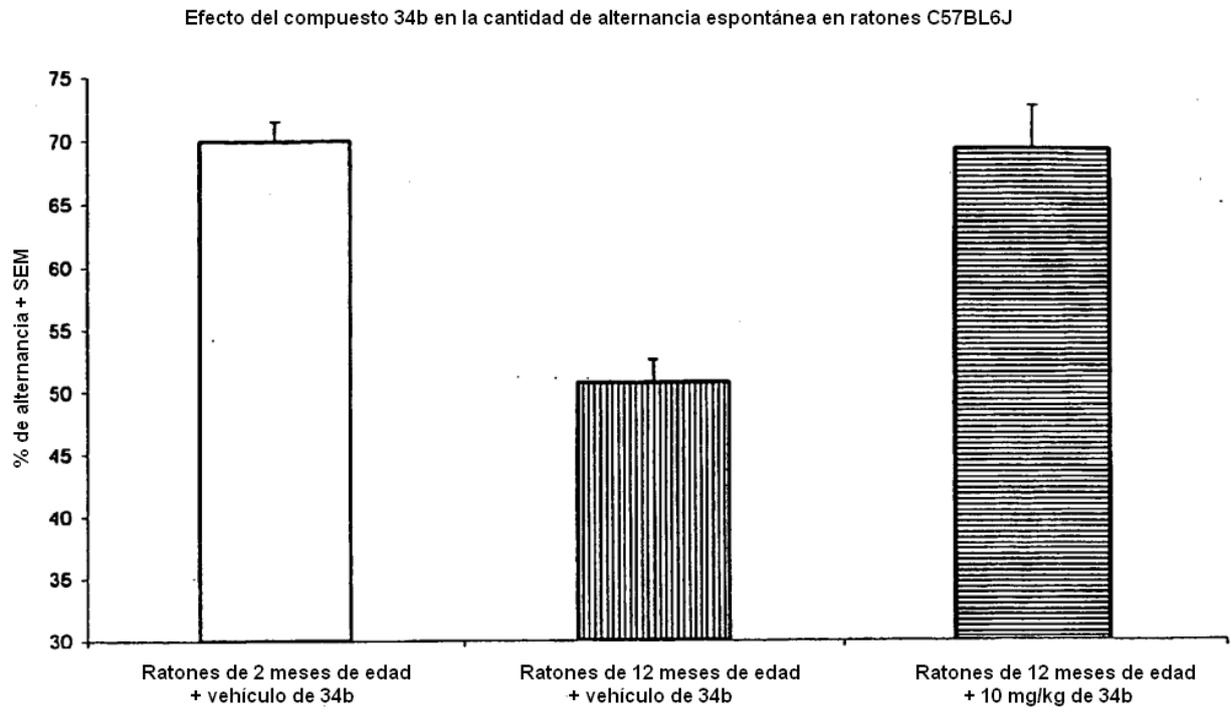


Figura 1