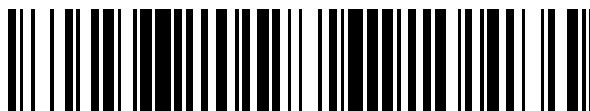


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 688**

51 Int. Cl.:

C07D 265/30 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2001 E 01970023 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014 EP 1324990**

54 Título: **Derivados de morfolin-acetamida para el tratamiento de enfermedades inflamatorias**

30 Prioridad:

29.09.2000 GB 0023902
27.03.2001 GB 0107644

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.01.2015

73 Titular/es:

GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

72 Inventor/es:

ANCLIFF, RACHAEL ANNE;
COOK, CAROLINE MARY;
ELDRED, COLIN DAVID;
GORE, PAUL MARTIN;
HARRISON, LEE ANDREW;
HODGSON, SIMON TEANBY;
JUDD, DUNCAN BRUCE;
KEELING, SUZANNE ELAINE;
LEWELL, XIAO QING;
ROBERTSON, GRAEME MICHAEL y
SWANSON, STEPHEN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 527 688 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 morfolin-acetamida para el tratamiento de enfermedades inflamatorias

Esta invención se refiere a nuevos compuestos químicos, a procedimientos para su preparación, a formulaciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en farmacoterapia.

5 La inflamación es una respuesta primaria a una lesión o invasión microbiana de un tejido y se caracteriza por adhesión de los leucocitos al endotelio, diapédesis y activación dentro del tejido. La activación de los leucocitos puede causar la generación de especies tóxicas de oxígeno (tales como el anión superóxido), y la liberación de productos granulares (tales como peroxidasas y proteasas). Los leucocitos circulantes incluyen neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos. Diferentes formas de inflamación incluyen diferentes tipos de infiltración
10 de leucocitos, siendo regulado el perfil particular por el perfil de las moléculas de adhesión, citocinas y la expresión del factor quimiotáctico dentro del tejido.

La función primaria de los leucocitos es defender al hospedante de los organismos invasores, tales como bacterias y parásitos. Una vez que un tejido se lesiona o se infecta, se producen una serie de sucesos que causan el reclutamiento local de los leucocitos desde la circulación hasta el tejido afectado. El reclutamiento de los leucocitos se controla para permitir la destrucción ordenada y la fagocitosis de las células extrañas o muertas, seguido por la
15 reparación del tejido y la resolución del infiltrado inflamatorio. Sin embargo en estados inflamatorios crónicos, el reclutamiento es a menudo inapropiado, la resolución no se controla adecuadamente y la reacción inflamatoria causa la destrucción del tejido. Existen pruebas crecientes de que la inflamación bronquial que es característica del asma representa una forma especializada de inmunidad mediada por las células, en la cual los productos citocinas, tales como IL-4 y IL-5 liberadas por los linfocitos T Th2, organizan la acumulación y la activación de los granulocitos, en particular de los eosinófilos y en menor medida de los basófilos. A través de la liberación de proteínas básicas citotóxicas, mediadores pro-inflamatorios y radicales oxigenados, los eosinófilos generan el daño mucosal e inician mecanismos que son esenciales para la hiperreactividad bronquial. Por lo tanto, bloqueando el reclutamiento y la activación de las células Th2 y de los eosinófilos es probable que se consigan propiedades anti-inflamatorias en el
20 asma. En adición, los eosinófilos han sido implicados en otros tipos de enfermedades tales como rinitis, eczema, síndrome del intestino irritable e infecciones parasitarias.

Las quimiocinas son una gran familia de proteínas pequeñas que están implicadas en el tráfico y en el reclutamiento de los leucocitos (para revisión, véase Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998)). Las quimiocinas se liberan por una amplia variedad de células y actúan para atraer y activar diferentes tipos de células, incluyendo eosinófilos, basófilos, neutrófilos, macrófagos, linfocitos T y B. Hay dos familias principales de quimiocinas, quimiocinas CXC-(α) y CC-(β), clasificadas de acuerdo con la separación de dos residuos de cisteína conservados cerca del terminal amino de las proteínas quimiocinas. Las quimiocinas se unen a receptores específicos de la superficie celular que pertenecen a la familia de proteínas acopladas a proteínas G, caracterizadas por siete dominios transmembranales (para revisión, véase Luster, 1998). La activación de los receptores de quimiocinas causa, entre otras respuestas, un
30 incremento del calcio intracelular, cambios en la forma de las células, aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular, desgranulación y promoción de la migración celular (quimiotaxia).

Hasta la fecha, se han identificado 9 miembros de receptores de quimiocinas CC (CCR-1 a 9). Es de particular importancia para la presente invención el receptor 3 de quimiocinas CC (CCR-3), que se expresa predominantemente en los eosinófilos, y también en los basófilos, células cebadas y células Th2 (Luster, 1998). Se sabe que las quimiocinas que actúan en el CCR-3, tales como RANTES, MCP-3 y MCP-4, reclutan y activan los eosinófilos. Son de particular interés la eotaxina y la eotaxina-2, que se unen específicamente al CCR-3. La localización y función de las quimiocinas CCR-3 indican que desempeñan un papel central en el desarrollo de enfermedades alérgicas tales como el asma. Por lo tanto, el CCR-3 se expresa específicamente en todos los tipos de células principales implicadas en las respuestas alérgicas inflamatorias. Las quimiocinas que actúan en el CCR-3 se generan en respuesta a los estímulos inflamatorios y actúan para reclutar estos tipos de células hasta los sitios de inflamación, donde causan su activación (p. ej. Griffiths *et al.*, *J. Exp. Med.*, 179, 881-887 (1994), Lloyd *et al.*, *J. Exp. Med.*, 191, 265-273 (2000)). Además, los anticuerpos monoclonales anti-CCR-3 inhiben completamente la interacción de la eotaxina con los eosinófilos (Heath, H. *et al.*, (1997) *J. Clin. Invest.* 99 (2), 178-184), mientras que un anticuerpo para la quimiocina específica de CCR-3, la eotaxina, redujo tanto la hiperreactividad bronquial como la eosinofilia pulmonar en un modelo animal de asma (Gonzalo *et al.*, *J. Exp. Med.*, 188, 157-167 (1998)). Por lo tanto, muchas pruebas indican que los antagonistas en el receptor CCR-3 muy probablemente serán de uso terapéutico para el tratamiento de una serie de enfermedades inflamatorias.

Se han publicado una serie de solicitudes de patentes relativas a los antagonistas de CCR-3 antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Por ejemplo, los documentos EP 0 903 349, FR 2785902, WO 00/29377, WO 00/31032 y WO 00/31033 (todos a nombre de F. Hoffmann-La-Roche AG) describen compuestos basados en pirrolidina, piperidina y piperazina que son todos distintos de los compuestos de la presente invención.

Los documentos WO 99/55324, WO 00/04003, WO 00/27800, WO 00/27835, WO 00/27843, WO 00/41685 y WO 00/53172 (todos a nombre de SmithKline Beecham Corporation) describen una variedad de compuestos antagonistas de CCR-3 que no están relacionados con los compuestos de la presente invención.

- El documento WO 00/34278 (Toray Industries Inc.) describe compuestos condensados derivados de triazolo como inhibidores de las quimiocinas.
- Los documentos WO 00/35449, WO 00/35451, WO 00/35452, WO 00/35453, WO 00/35454, WO 00/35876 y WO 00/35877 (Du Pont Pharmaceuticals Company) describen compuestos de N-ureidoalquilo y compuestos heterocíclicos de piperidina como antagonistas de CCR-3.
- Los documentos WO 00/51607 y WO 00/51608 (Merck & Co. Inc.) describen una serie de pirrolidinas moduladoras de la actividad del receptor de quimiocinas.
- El documento WO 00/53600 (Banyu Pharmaceutical Co. Ltd.) describe derivados de piperidina como inhibidores en el receptor CCR-3.
- El documento WO 01/14333 (AstraZeneca UK Ltd.) describe compuestos de piperidina sustituida como moduladores de la actividad del receptor de quimiocinas.
- El documento EP 0 760 362 (Nisshin Flour Milling Co. Ltd.) describe derivados de morfolinilalquilurea que se presentan como útiles en el tratamiento de enfermedades del tracto digestivo.
- El documento JP 04208267A (Mitsui Seiyaku Kogyo KK) describe también derivados de morfolinilalquilurea que se presentan como útiles como antieméticos, para activar el peristaltismo y mejorar la función gastrointestinal.
- El documento EP 243959A (Dainippon Pharm KK) describe derivados de N-morfolinil-alquil-benzamida O-sustituida útiles como agentes que mejoran la motilidad gastrointestinal.
- El documento J0 1117-882-A (Dainippon Pharm KK) describe derivados heterocíclicos de morfolinil-alquilenil-carboxamida útiles como antieméticos.
- El documento WO 00/71518 (Sepracor Inc) describe derivados de morfolinilalquilamida útiles en el tratamiento del dolor, drogadicción y tinnitus.
- Los documentos WO 97/48695 y WO 97/48397 (Klinge Pharma GmbH) describen compuestos ácidos de amida de piridil-alcanos, alquenos y o alquinos útiles como agentes citostáticos, inmunomoduladores o inmunodepresores.
- Kato *et al.*, (1992) Chem. Pharm. Bull. 40(3), 652-660, Kato *et al.*, (1991) J. Med. Chem. 34(2), 616-624 y Kato *et al.*, (1990) J. Med. Chem. 33(5), 1406-1413 describen una serie de morfolin-benzamidas que se describen como agentes gastrocinéticos selectivos y potentes.
- Se ha encontrado ahora un nuevo grupo de compuestos antagonistas de CCR-3 que bloquean la migración/quimiotaxia de los eosinófilos, presentando en consecuencia propiedades anti-inflamatorias. Estos compuestos son por lo tanto de potencial beneficio terapéutico, especialmente para proporcionar protección frente al daño tisular inducido por los eosinófilos, basófilos y células Th2 en enfermedades en las que están implicados dichos tipos de células, particularmente enfermedades alérgicas, que incluyen pero no se limitan a asma bronquial, rinitis alérgica y dermatitis atópica.
- células de mamíferos por microbios tales como los virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El CCR-3 sirve como un co-receptor para ciertas cepas clínicas de VIH-1 y facilita la entrada viral (p. ej. Choe, H. *et al.*, Cell, 1996, 85, 1135-1148). Un ligando clave para el CCR-3, la eotaxina, bloquea el proceso de entrada del VIH. Por lo tanto, los antagonistas de los receptores de quimiocinas, incluyendo los antagonistas de CCR-3, pueden ser útiles para bloquear la infección por VIH de las células que expresan el CCR-3 o para prevenir la manipulación de las respuestas celulares inmunitarias por virus tales como los citomegalovirus.
- Por lo tanto se describe un compuesto o una de sus sales fisiológicamente aceptables seleccionado de la lista que consiste en:
- N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-fenilacetamida;
- N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acetamida, sal con ácido fórmico (1:1);
- N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(3-fluorofenil)acetamida;
- N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(4-fluorofenil)acetamida;
- N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida;
- N-[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(3,4-difluorofenil)acetamida;
- N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil]acetamida, sal con ácido fórmico (1.1);
- 2-(3-clorofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;

- N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(4-metilfenil)acetamida;
 4-[2-([[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino)-2-oxoetil]benzamida;
 2-(4-clorofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-(dimetilamino)fenil]acetamida, sal con ácido fórmico (1:1);
- 5 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2,5-diclorofenil)acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(3,4-diclorofenil)acetamida;
 2-(2-clorofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
- 10 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2,4-diclorofenil)acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2,6-diclorofenil)acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-fenoxiacetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(4-metoxifenil)acetamida;
- 15 2-(4-clorofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)-5,5-dimetilmorfolin-2-il]metil]acetamida;
 N-[[cis]-4-(3,4-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metil]-2-fenilacetamida;
 N-[[trans]-4-(3,4-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metil]-2-fenilacetamida;
 2-(4-clorofenil)-N-[[cis]-4-(3,4-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metil]acetamida;
 2-(4-clorofenil)-N-[[trans]-4-(3,4-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metil]acetamida;
- 20 N-[[4-(3-(3,4-diclorofenil)propil)morfolin-2-il]metil]-2-fenilacetamida;
 trifluoroacetato de 2-(4-clorofenil)-N-[[4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 trifluoroacetato de 1-(4-clorofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]ciclopropanocarboxamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-tien-3-ilacetamida;
- 25 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)acetamida;
 2-(4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
- 30 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-furil)acetamida;
 N-[[2S]-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acetamida;
 N-[[2R]-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
 N-[[2S]-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
- 35 N-[[2R]-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
 N-[[2S]-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)acetamida;

- N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-[(metilsulfonyl)amino]fenil]acetamida;
 N-[[2S)-4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-[(metilsulfonyl)amino]fenil]acetamida;
 N-[[2R)-4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-[(metilsulfonyl)amino]fenil]acetamida;
 N-[[4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-[(metilsulfonyl)amino]fenil]acetamida;
- 5 N-[[2S)-4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il]metil]-2-[3-[(metilsulfonyl)amino]fenil]acetamida;
 N-[[2R)-4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il]metil]-2-[3-[(metilsulfonyl)amino]fenil]acetamida;
 N-[[4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il]metil]-2-[3-[(metilsulfonyl)amino]fenil]acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2,6-difluorofenil)acetamida;
 N-ciclopropil-3-[2-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]benzamida;
- 10 N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 N-[[2R)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 3-[2-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]benzoato de metilo;
 compuesto de ácido 3-[2-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]benzoico con N,N,N-trietilamina (1:1);
- 15 2-[3-(acetilamino)fenil]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 trifluoroacetato de 2-(3-acetil-1-benzotien-4-il)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 compuesto de 2-(5-bromopiridin-3-il)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida con ácido fórmico (1:1);
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2,3-dimetilquinoxalin-6-il)acetamida;
 trifluoroacetato de 2-(4-acetilfenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
- 20 2-(4-acetilfenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 trifluoroacetato de N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(4-isobutirilfenil)acetamida;
 trifluoroacetato de 4-[2-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]benzoato de metilo;
 4-[2-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]benzoato de metilo;
 trifluoroacetato de 2-(4-cianofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
- 25 2-(4-cianofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 N-[[2S,5R)-4-(3,4-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metil]-2-fenilacetamida;
 2-(4-clorofenil)-N-[[2S,5R)-4-(3,4-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metil]acetamida;
 trifluoroacetato de N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acetamida;
 N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-furil)acetamida;
- 30 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]acetamida;
 4-[2-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]-N-[2-dimetilamino]etil]benzamida;
 4-[2-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]-N,N-dimetilbenzamida;
 4-[2-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]-N-etilbenzamida;
 4-[2-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]-N-(2-hidroxi)etil]benzamida;
- 35 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]acetamida;
 N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[3-[(dimetilamino)sulfonyl]fenil]acetamida;
 N-[[2R)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-[(dimetilamino)sulfonyl]fenil]acetamida;

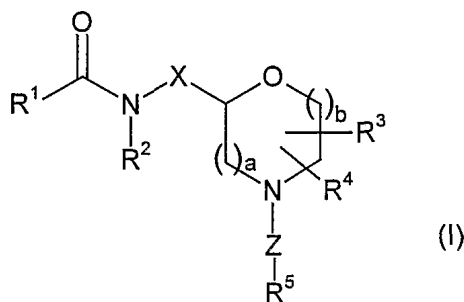
- N-((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-2-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}acetamida;
 4-[2-({4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino]-2-oxoetil]-N-metilbenzamida;
 4-[2-({4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino]-2-oxoetil]-N-isopropilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-[2-({4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino]-2-oxoetil]benzamida;
 5 4-[2-({4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino]-2-oxoetil]-N-(2-metoxietil)benzamida;
 N-{{4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)acetamida;
 2-(4-bromo-1H-imidazol-1-il)-N-{{4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}acetamida;
 N-{{4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-(4-nitrofenil)acetamida;
 N-{{4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-(3-nitrofenil)acetamida;
 10 2-[3-(acetilamino)fenil]-N-{{4-(3,4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil}acetamida;
 N-{{4-(3-fluorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-(4-[(metilsulfonil)amino]fenil)acetamida;
 2-[3-(acetilamino)fenil]-N-{{4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil}acetamida;
 2-[4-(acetilamino)fenil]-N-{{4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil}acetamida;
 N-{{4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-(2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
 15 N-{{4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-(3-[(metilsulfonil)amino]fenil)acetamida;
 N-{{4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-(3-(metilsulfonil)fenil)acetamida;
 N-{{4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acetamida;
 N-{{4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-(3-(metilsulfonil)fenil)acetamida;
 2-[3-(acetilamino)fenil]-N-{{4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil}acetamida;
 20 2-[4-(acetilamino)fenil]-N-{{4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil}acetamida;
 N-{{4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-(2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
 N-{{4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acetamida;
 2-[3-(acetilamino)fenil]-N-{{4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}acetamida;
 N-{{4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}acetamida;
 25 N-{{4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-(4-[(metilamino)carbonil]amino)fenil}acetamida;
 N-{{4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-(2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
 N-{{4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il]metil}-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acetamida;
 2-[3-(acetilamino)fenil]-N-{{4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il]metil}acetamida;
 N-{{4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il]metil}-2-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}acetamida;
 30 N-{{4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il]metil}-2-(2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
 2-[3-(acetilamino)fenil]-N-{{4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil}acetamida;
 N-{{4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}acetamida;
 2-[4-(acetilamino)fenil]-N-{{4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil}acetamida;
 N-{{4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-(4-[(metilamino)carbonil]amino)fenil}acetamida;
 35 N-{{4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-(2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
 2-[4-(acetilamino)fenil]-N-{{4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}acetamida;

- N-[[4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[3-(metilsulfonyl)fenil]acetamida;
 2-[4-(aminosulfonyl)fenil]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 2-[2-(acetilamino)fenil]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 2-(3-cianofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
- 5 N-[[2S,5R)-4-(2,5-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metil]-2-fenilacetamida;
 2-(4-clorofenil)-N-[[2S,5R)-4-(2,5-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metil]acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-fluorofenil)acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2,3-difluorofenil)acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2,4-difluorofenil)acetamida;
- 10 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2,5-difluorofenil)acetamida;
 3-[2-([[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino)-2-oxoetil]-N-(2-metoxietil)benzamida;
 3-[2-([[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino)-2-oxoetil]-N-etilbenzamida;
 3-[2-([[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino)-2-oxoetil]-N,N-dimetilbenzamida;
 3-[2-([[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino)-2-oxoetil]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida;
- 15 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[3-[[4-metilpiperazin-1-il]carbonil]fenil]acetamida;
 2-(3-aminofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 2-(4-aminofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 hidrocloreto de N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida, sal fumarato;
- 20 2-[4-(acetilamino)fenil]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 N-[4-[2-([[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino)-2-oxoetil]fenil]-2-metilpropanamida;
 N-[3-[2-([[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino)-2-oxoetil]fenil]-2-metilpropanamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[3-[[metilsulfonyl]amino]fenil]acetamida;
 N-[[2S,5R)-4-(3,4-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
- 25 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-[[metilsulfonyl]amino]fenil]acetamida;
 N-[3-[2-([[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino)-2-oxoetil]fenil]-2-(dimetilamino)acetamida;
 2-[4-[bis(metilsulfonyl)amino]fenil]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
- 30 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[3-(metilsulfonyl)fenil]acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-(metilsulfonyl)-2-nitrofenil]acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-hidroxifenil)acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-[metil(metilsulfonyl)amino]fenil]acetamida;
- 35 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[3-[metil(metilsulfonyl)amino]fenil]acetamida;
 N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-4-(metilsulfonyl)butanamida;

- N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[5-metil-2-(5-metiltien-2-il)-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
 2-[2-amino-4-(metilsulfonyl)fenil]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-tien-2-il-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(2-furil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
- 5 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]pent-4-inamida;
 compuesto de N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-piridin-3-il-1,3-oxazol-4-il)acetamida con ácido fórmico (1:1);
 N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-isopropil-5-metil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-[(metilamino)sulfonyl]fenil]acetamida;
- 10 N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-[(etilamino)sulfonyl]fenil]acetamida;
 2-[3-(aminosulfonyl)fenil]-N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 2-[3-(aminosulfonyl)fenil]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 2-[3-[(ciclopropilamino)sulfonyl]fenil]-N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[3-[(etilamino)sulfonyl]fenil]acetamida;
- 15 N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[3-[(metilamino)sulfonyl]fenil]acetamida;
 N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-morfolin-4-il-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 2-[4-(aminosulfonyl)fenil]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 2-[4-[(ciclopropilamino)sulfonyl]fenil]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 2-[2-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]-2H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxilato de metilo;
- 20 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[1H-pirrol-2,3-b]piridin-1-il]acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-piridin-2-il-2H-tetrazol-2-il)acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-piridin-3-il-2H-tetrazol-2-il)acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[5-(3-formilfenil)-2H-tetrazol-2-il]acetamida;
- 25 1-[2-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxilato de metilo,
 compuesto con 1-[2-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]-1H-1,2,3-benzotriazol-6-carboxilato de metilo (1:1);
 N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(2-furil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
 N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-tien-2-il-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 N-[[2S)-4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
- 30 N-[[2S)-4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 N-[[2S)-4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
 N-[[2S)-4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
 N-[[2S)-4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
 N-[[2S)-4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il]metil]-2-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
- 35 N-[[2S)-4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 N-[[2S)-4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 N-[[2S)-4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;

- N-[(2S)-4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
- N-[(2S)-4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
- N-[(2S)-4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
- N-[(2S)-4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
- 5 N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
- N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
- N-ciclopropil-3-[2-({[(2S)-4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil})amino]-2-oxoetil]benzamida;
- 3-[2-({[(2S)-4-(5-clorotien-2-il)metil])morfolin-2-il]metil})amino]-2-oxoetil]-N-ciclopropilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[2-({[(2S)-4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil})amino]-2-oxoetil]benzamida;
- 10 3-[2-({[(2S)-4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil})amino]-2-oxoetil]-N-ciclopropilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[2-({[(2S)-4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil})amino]-2-oxoetil]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[2-({[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil})amino]-2-oxoetil]benzamida;
- N-[(2S)-4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)acetamida;
- N-[(2S)-4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)acetamida;
- 15 N-[(2S)-4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)acetamida;
- N-[(2S)-4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)acetamida;
- N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[5-metil-2-(3-metiltien-2-il)-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
- N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
- 2-[2-(3-clorotien-2-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]-N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
- 20 N-[(2S)-4-(5-clorotien-2-il)metil])morfolin-2-il]metil]-2-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)acetamida;
- N-[(2S)-4-(3-cianobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
- N-[(2S)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilmetil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
- 2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]-N-[(2S)-4-(2,3,4-trifluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
- 2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]-N-[(2S)-4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil]morfolin-2-il]metil]acetamida;
- 25 N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[5-metil-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
- N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
- N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
- N-[(2S)-4-[3-(4-clorofenil)propil]morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
- 2-(2-ciclopropil-5-metil-1,3-oxazol-4-il)-N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
- 30 N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-isobutil-5-metil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
- N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[5-metil-2-(2-metilprop-1-enil)-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
- compuesto de N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-piridin-2-il-1,3-oxazol-4-il)acetamida con ácido fórmico (1.1);
- N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[5-(4-fluorofenil)-2H-tetrazol-2-il]acetamida;
- 35 N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]acetamida;
- N-[(2S)-4-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
- 4-[4-[2-({[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil})amino]-2-oxoetil]-5-metil-1,3-oxazol-4-il]-N,N-dimetilbenzamida;

- 2-[2-[4-(acetilamino)fenil]-5-metil-1,3-oxazol-4-il]-N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 N-[(2S)-4-(1,2,3-benzotiadiazol-6-ilmetil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
 N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]pentanamida;
 N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-4-metilpentanamida;
- 5 N-([4-[3-(3,4-diclorofenil)propil]morfolin-2-il]metil)-2-fenoxiacetamida;
 trifluoroacetato de 2-ciclohexil-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-acetamida;
 2-(4-clorofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]propanamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)acetamida;
 2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]-N-[(2S)-4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]morfolin-2-il]metil]acetamida;
- 10 N-[(2S)-4-[(3-cloro-1-benzotien-2-il)metil]morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
 2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]-N-[(2S)-4-(2-metilpro-2-enil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]-N-[(2S)-4-(1-feniletil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 N-[(2S)-4-(3-ciano-4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
 N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
- 15 N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]ciclopropano-carboxamida;
 N-[(2S)-4-[2-(3-clorofenoxi)etil]morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
 N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida; y
 4-[3-([(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.
- Estos compuestos y sus sales fisiológicas están dentro del alcance de la fórmula (I):



- 20 en donde:
- R¹ representa alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilil C₂₋₆-Y¹⁻, aril-Y¹⁻, heteroaril-Y¹⁻, aril-(O)_r-aril-Y¹⁻, aril-(O)_t-heteroaril-Y¹⁻, heteroaril-(O)_t-aril-Y¹⁻, heteroaril-(O)_t-heteroaril-Y¹⁻, alquenil C₂₋₆-Y¹⁻, aril-O-Y¹⁻, heteroaril-O-Y¹⁻, alquil C₁₋₆-SO₂-Y¹⁻, M-Y¹⁻, J²-Y¹⁻, -CN o cicloalquil C₃₋₈-Y¹⁻ o cicloalquenil C₃₋₈-Y¹⁻, cuyos cicloalquilo o cicloalquenilo
 25 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos hidroxilo o alquilo C₁₋₆;
- R² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- X representa etileno o un grupo de la fórmula CR^eR^f en donde R^e y R^f representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o R^e y R^f pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cicloalquilo C₃₋₈;
- R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 30 Z representa un enlace, CO, SO₂, CR⁹R⁶(CH₂)_n, (CH₂)_nCR⁹R⁶, CHR⁶(CH₂)_nO, CHR⁶(CH₂)_nS, CHR⁶(CH₂)_nOCO, CHR⁶(CH₂)_nCO, COCHR⁶(CH₂)_n o SO₂CHR⁶(CH₂)_n;
- R⁵ representa alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, aril-alquenil C₂₋₆- o un grupo de la fórmula -Y²-J¹;
- R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, CONR⁷R⁸ o COOalquilo C₁₋₆;

a y b representan 1 o 2, de manera que a+b representa 2 o 3;

n representa un número entero de 0 a 4;

J¹ y J² representan independientemente un resto de la fórmula (K):

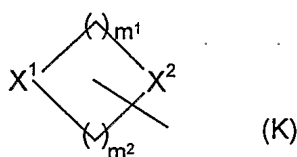
R⁵ representa alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, aril-alquenil C₂₋₆- o un grupo de la fórmula -Y²-J¹;

5 R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, CONR⁷R⁸ o COOalquilo C₁₋₆;

a y b representan 1 o 2, de manera que a+b representa 2 o 3;

n representa un número entero de 0 a 4;

J¹ y J² representan independientemente un resto de la fórmula (K):



10 en donde X¹ representa oxígeno, NR¹³ o azufre, X² representa CH₂, oxígeno, NR¹⁰ o azufre, m¹ representa un número entero de 1 a 3 y m² representa un número entero de 1 a 3, con la condición de que m¹+m² está en el intervalo de 3 a 5, también con la condición de que cuando X1 y X2 representan ambos oxígeno, NR¹³, NR¹⁰ o azufre, m¹ y m² no deben ser ambos inferiores a 2, en donde K está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej. 1 o 2) grupos -Y³-arilo, -Y³-heteroarilo, -Y³-CO-arilo, -CO-cicloalquilo C₃₋₈, -Y³-CO-heteroarilo, -alquil C₁₋₆, -Y³COOalquilo C₁₋₆, -Y³-COalquilo C₁₋₆, -Y³-W, -Y³-CO-W, -Y³-NR¹¹R¹², -Y³-CONR¹¹R¹², hidroxilo, oxo, -Y³-SO₂NR¹¹R¹², -Y³-SO₂alquilo C₁₋₆, -Y³-SO₂arilo, -Y³-SO₂heteroarilo, -Y³-NR¹⁴alquilo C₁₋₆, -Y³-NR¹⁴SO₂alquilo C₁₋₆, -Y³-NR¹⁴CONR¹¹R¹², -Y³-NR¹⁴COOR¹⁵ o -Y³-OCONR¹¹R¹², y está opcionalmente condensado con un arilo monocíclico o anillo heteroarilo;

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

20 R¹¹ y R¹² representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ o R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de morfolina, piperidina o pirrolidina;

M representa un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o un grupo cicloalquenilo C₃₋₈ condensado con un grupo arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico;

25 W representa un anillo no aromático saturado o insaturado, de 5-7 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, halógeno o hidroxilo;

t representa 0 o 1.

30 Y¹, Y² e Y³ representan independientemente un enlace o un grupo de la fórmula -(CH₂)_pCR^cR^d(CH₂)_q- en donde R^c y R^d representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o R^c y R^d pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cicloalquilo C₃₋₈, y p y q representan independientemente un número entero de 0 a 5 en donde p + q es un número entero de 0 a 5;

y las sales y solvatos de los mismos.

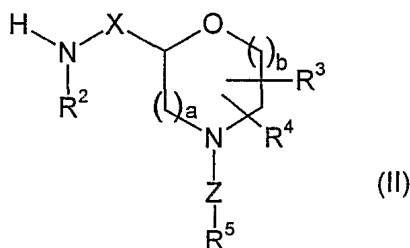
35 Las sales apropiadas de los compuestos de la fórmula (I) incluyen sales fisiológicamente aceptables y sales que pueden no ser fisiológicamente aceptables pero que pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de la fórmula (I) y de las sales fisiológicamente aceptables de los mismos. Si fuera apropiado, las sales de adición de ácido se pueden derivar de ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo hidroclouros, hidrobromuros, sulfatos, fosfatos, acetatos, benzoatos, citratos, succinatos, lactatos, tartratos, fumaratos, maleatos, 1-hidroxi-2-naftoatos, palmoatos, metanosulfonatos, formiatos o trifluoroacetatos. Los ejemplos de solvatos incluyen los hidratos.

40 Cuando los compuestos de la fórmula (I) contienen centros quirales, la invención se extiende a las mezclas de enantiómeros (incluyendo las mezclas racémicas) y de diastereoisómeros así como a los enantiómeros individuales. En general se prefiere utilizar un compuesto de la fórmula (I) en la forma de un único enantiómero.

Los compuestos de la fórmula (I) y las sales y solvatos de los mismos se pueden preparar por la metodología que se describe más adelante en esta memoria.

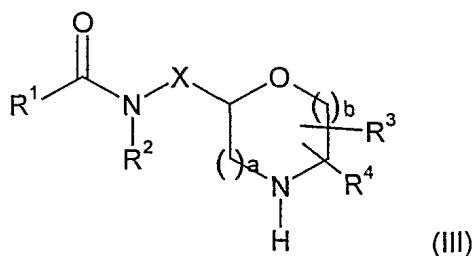
Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) comprende:

(a) la acilación de un compuesto de la fórmula (II)



5 o un derivado protegido del mismo en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X, Z, a y b son como se ha descrito anteriormente, con un compuesto de la fórmula $R^1\text{COOH}$ o un derivado activado del mismo, en donde R^1 es como se ha descrito antes; o

(b) la reacción de un compuesto de la fórmula (III)



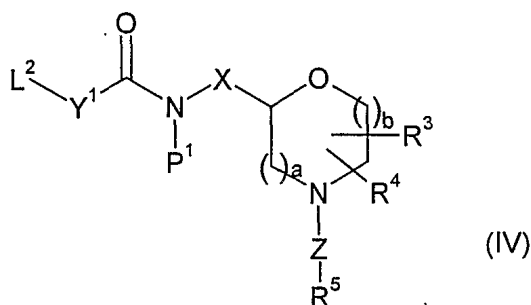
10 o un derivado protegido del mismo en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, a y b son como se han definido antes, con un compuesto de la fórmula $L^1\text{-Z-R}^5$, en donde Z y R^5 son como se han definido antes y L^1 representa un grupo saliente adecuado; o

(c) la desprotección de un compuesto de la fórmula (I) que esté protegido; o

(d) la interconversión de otros compuestos de la fórmula (I).

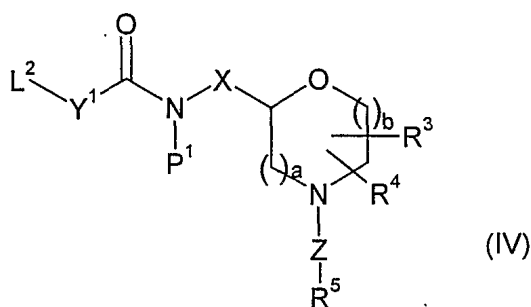
15 Se proporciona también un procedimiento adicional según la invención para preparar un compuesto de la fórmula (I) que comprende:

(e) la formación de un compuesto de la fórmula (I) en donde R^1 representa heteroaril- Y^1 -, aril-(O)_t-heteroaril- Y^1 - o heteroaril-(O)_t-heteroaril- Y^1 - (en donde dicho grupo Y^1 está unido a heteroarilo mediante un átomo de nitrógeno heterocíclico) y R^2 representa hidrógeno, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)



20 Se proporciona también un procedimiento adicional según la invención para preparar un compuesto de la fórmula (I) que comprende:

(e) la formación de un compuesto de la fórmula (I) en donde R^1 representa heteroaril- Y^1 -, aril-(O)_t-heteroaril- Y^1 - o heteroaril-(O)_t-heteroaril- Y^1 - (en donde dicho grupo Y^1 está unido a heteroarilo mediante un átomo de nitrógeno heterocíclico) y R^2 representa hidrógeno, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)



o un derivado protegido del mismo en donde R^3 , R^4 , R^5 , X , Y^1 , Z , a y b son como se han definido antes, L^2 representa un grupo saliente adecuado, tal como un átomo de halógeno p. ej. bromo y P^1 representa un grupo protector unido a una resina en fase sólida, tal como el descrito para el procedimiento (c), con un compuesto heterocíclico definido por los grupos R^1 heteroarilo, aril-(O)_n-heteroarilo o heteroaril-(O)_n-heteroarilo anteriores en donde dicho grupo heteroarilo contiene al menos un átomo de NH, seguido por la separación del grupo protector unido a la resina en fase sólida; o

(f) la formación de un compuesto de la fórmula (I) en donde Z representa $CR^9R^8(CH_2)_n$ y R^9 representa hidrógeno que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (III) o un derivado protegido del mismo con un compuesto de la fórmula $R^6CO(CH_2)_nR^5$, seguido por reducción de la imina resultante; o

(g) la formación de un compuesto de la fórmula (I) en donde Z representa CO mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (III) o un derivado protegido del mismo con un compuesto de la fórmula R^5COOH o un derivado activado del mismo.

El procedimiento (a) se puede efectuar simplemente por la reacción de un compuesto de la fórmula (II) con R^1COOH que se puede alcanzar típicamente utilizando una estufa p. ej. una estufa de microondas a una potencia de 600 W durante 4 minutos. Los ejemplos de derivados activados de R^1COOH que se pueden emplear en esta reacción incluyen haluros de ácido y derivados de anhídrido (p. ej. el cloruro ácido). Alternativamente, el procedimiento (a) se puede llevar a cabo en presencia de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilamonio (HATU) y una base adecuada, p. ej. N,N-diisopropiletilamina en un disolvente adecuado, p. ej. N,N-dimetilformamida a una temperatura adecuada, p. ej. temperatura ambiente. El procedimiento (a) se puede llevar a cabo también en presencia de 1-hidroxibenzotriazol e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en presencia de una base adecuada, p. ej. N,N-diisopropiletilamina y un disolvente adecuado, p. ej. diclorometano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura adecuada, p. ej. temperatura ambiente. Además, el procedimiento (a) se puede realizar en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol en presencia de un disolvente adecuado, p. ej. N,N-dimetilformamida a una temperatura adecuada, p. ej. temperatura ambiente. El procedimiento (a) se puede realizar también en presencia de una base adecuada tal como polivinilpiridina y un disolvente adecuado, tal como diclorometano a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente.

El procedimiento (b) se puede realizar en presencia de un disolvente adecuado p. ej. N,N-dimetilformamida, opcionalmente en presencia de N,N-diisopropiletilamina a una temperatura adecuada p. ej. temperatura ambiente. Los ejemplos de grupos salientes adecuados (L^1) incluyen halógeno, p. ej. cloro.

En el procedimiento (c), ejemplos de grupos protectores y los medios para su separación se pueden encontrar en T. W. Greene and P.G.M. Wuts 'Protective Groups in Organic Synthesis' (J. Wiley and Sons, 3rd Ed. 1999). Los grupos protectores de amina adecuados incluyen sulfonilo (p. ej. tosilo), acilo (p. ej. benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (p. ej. bencilo), que se pueden separar por hidrólisis o hidrogenólisis según proceda. Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen trifluoroacetilo ($-COCF_3$) que se puede separar por hidrólisis catalizada por una base, o un grupo bencilo unido a una resina en fase sólida, tal como un grupo 2,6-dimetoxibencilo unido a una resina Merrifield (enlace Ellman) o un 2,6-dimetoxi-4-[2-(poliestirilmetoxi)etoxi]bencilo, que se pueden separar por hidrólisis catalizada por un ácido, por ejemplo con ácido trifluoroacético.

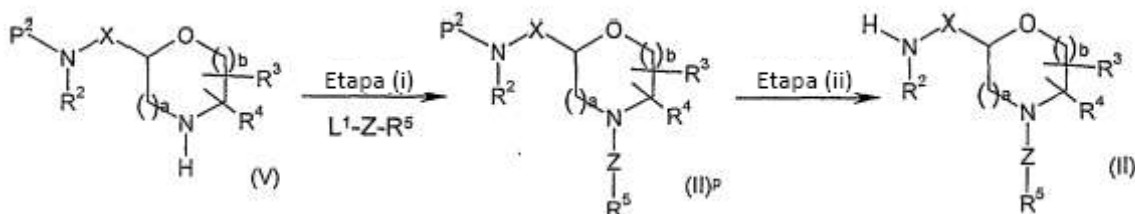
El procedimiento (d) se puede realizar utilizando procedimientos convencionales de interconversión tales como epimerización, oxidación, reducción, alquilación, sustitución aromática nucleófila, hidrólisis de éster o formación de enlace amida. Las condiciones alternativas para el procedimiento (d) incluyen la adición o separación del grupo t-butoxicarbonilo y la sulfonilación.

El procedimiento (e) se puede realizar utilizando una base adecuada, p. ej. terc-butóxido de potasio y un disolvente adecuado, p. ej. N,N-dimetilformamida, a una temperatura adecuada, p. ej. 60 °C.

El procedimiento (f) se puede realizar en presencia de un ácido adecuado p. ej. ácido acético y un agente reductor adecuado, p. ej. triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente adecuado, p. ej. diclorometano a una temperatura adecuada, p. ej. temperatura ambiente.

El procedimiento (g) se puede realizar en presencia de reactivos adecuados, p. ej. hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol en presencia de una base adecuada, p. ej. N,N-diisopropiletilamina y un disolvente adecuado p. ej. N,N-dimetilformamida a una temperatura adecuada, p. ej. temperatura ambiente.

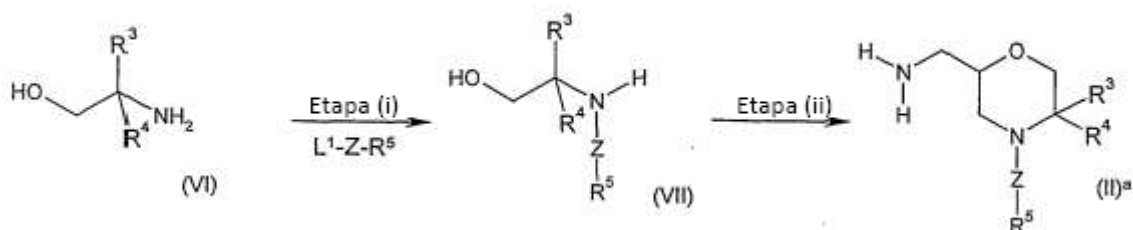
5 Los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar según el siguiente procedimiento:



10 en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X, a, b y Z son como se han definido antes y L^1 representa un grupo saliente adecuado p. ej. cloro y P^2 representa un grupo protector adecuado p. ej. uno mencionado antes, tal como $-\text{COCF}_3$. La etapa (i) comprende el uso de un disolvente adecuado p. ej. N,N-dimetilformamida en presencia de reactivos adecuados p. ej. yoduro de sodio y carbonato de potasio a una temperatura adecuada p. ej. temperatura ambiente. Alternativamente, la etapa (i) puede comprender el uso de un disolvente adecuado p. ej. N,N-dimetilformamida, en presencia de una base adecuada tal como N,N-diisopropiletilamina a una temperatura adecuada p. ej. temperatura ambiente. La etapa (ii) comprende la desprotección en condiciones convencionales apropiadas para los grupos protectores. Cuando P^2 representa $-\text{COCF}_3$, se puede conseguir la desprotección mediante el uso de agua y metanol en presencia de carbonato de potasio a temperatura ambiente.

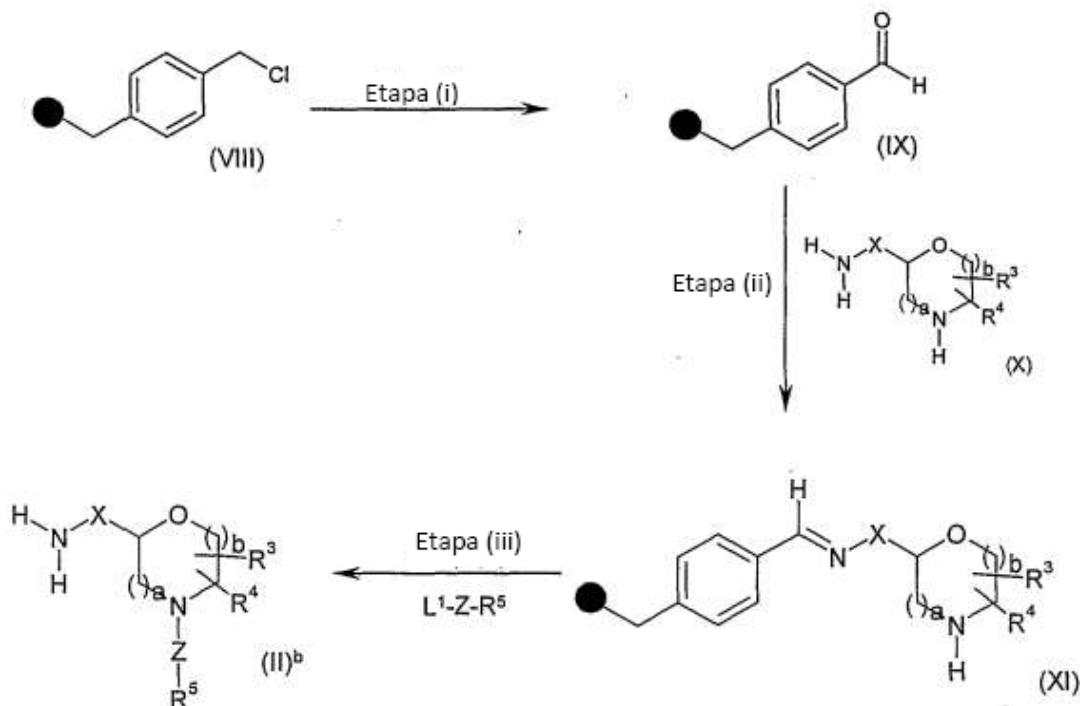
15 Los compuestos de la fórmula (II)^P se pueden preparar también por aminación reductora de los compuestos de la fórmula (V) de una manera análoga a la descrita en el procedimiento (f) anterior.

20 Los compuestos de la fórmula (II) en donde R^2 representa hidrógeno, X representa metileno, a y b representan 1 y R^3 y R^4 están los dos unidos al anillo de morfolina en la posición 5, se pueden preparar según el siguiente procedimiento:



25 en donde R^3 , R^4 y R^5 y Z son como se han definido antes y L^1 representa un grupo saliente adecuado p. ej. cloro. La etapa (i) comprende el calentamiento en ausencia de disolvente a una temperatura entre 50 y 60 °C. La etapa (ii) comprende calentamiento con 2-(oxiran-2-ilmetil)-1 H-isoindol-1,3(2H)-diona a 80 °C bajo nitrógeno, seguido por agitación con ácido sulfúrico concentrado a 150 °C.

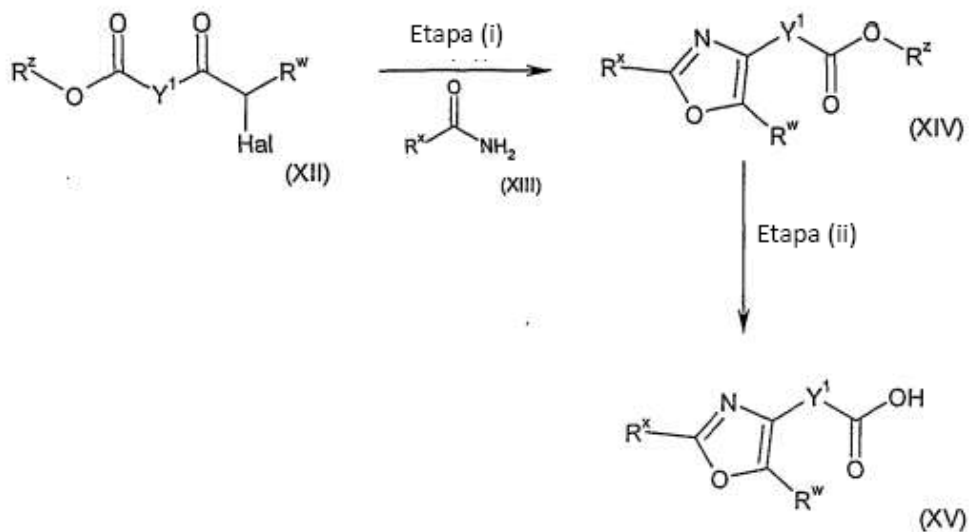
Los compuestos de la fórmula (II) en donde R² representa H se pueden preparar según el siguiente procedimiento:



en donde R³, R⁴, R⁵, X, a, b y Z son como se han definido antes y L¹ representa un grupo saliente adecuado p. ej. cloro. La etapa (i) comprende calentar un compuesto de la fórmula (VIII); Resina Merrifield) con carbonato de sodio en un disolvente adecuado p. ej. dimetilsulfóxido a una temperatura adecuada p. ej. 150 °C. La etapa (ii) comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IX) con un compuesto de la fórmula (X) en presencia de un disolvente adecuado p. ej. tetrahidrofurano a una temperatura adecuada p. ej. temperatura ambiente. La etapa (iii) comprende el uso de un disolvente adecuado p. ej. N,N-dimetilformamida y una base adecuada p. ej. N,N-diisopropiletilamina a una temperatura adecuada p. ej. 70 °C, seguido por la desprotección en condiciones convencionales apropiadas para el grupo protector con resina Merrifield p. ej. hidrólisis catalizada por ácido.

Los compuestos de la fórmula R¹COOH utilizados en el procedimiento (a) anterior (y sus derivados activados) son compuestos conocidos o se pueden sintetizar por métodos conocidos.

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula R¹COOH en donde R¹ representa heteroaril-Y¹, aril-(O)_t-heteroaril-Y¹ o heteroaril-(O)_t-heteroaril-Y¹ (en donde el resto heteroarilo ligado a Y¹ representa 1,3-oxazol-4-ilo y t representa 0) se pueden preparar según el siguiente procedimiento:



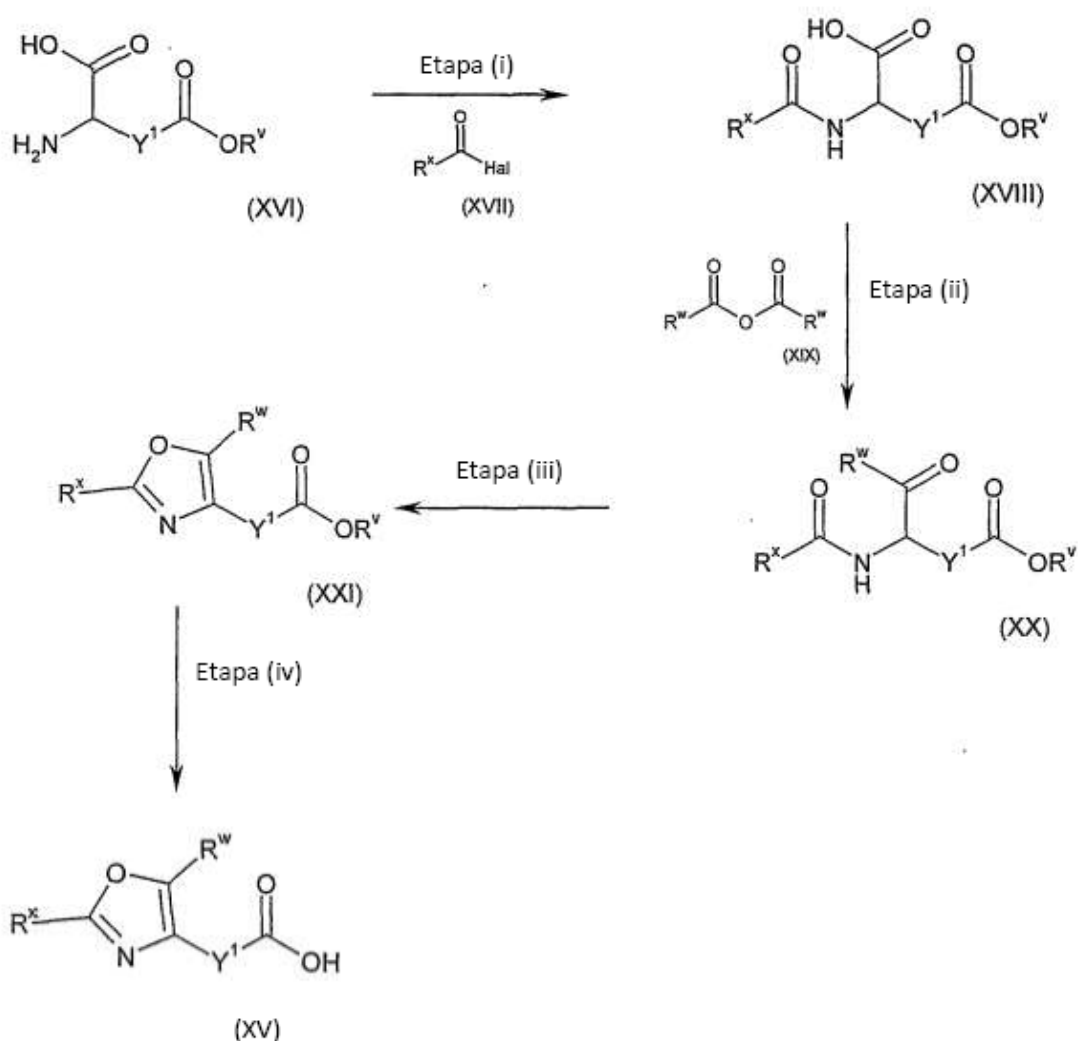
en donde R^w representa un sustituyente adecuado descrito anteriormente para un grupo heteroarilo, especialmente alquilo C_{1-6} , R^x representa alquilo C_{1-6} , arilo o heteroarilo, R^z representa alquilo C_{1-6} , especialmente etilo, Hal representa un átomo de halógeno, especialmente bromo e Y^1 es como se ha definido antes.

5 Los compuestos de la fórmula (XII) se pueden preparar por el siguiente procedimiento descrito en Svendsen and Boll (1973) Tetrahedron 29, 4251-4258.

La etapa (i) se puede realizar típicamente en presencia de un disolvente adecuado, p. ej. tolueno a una temperatura adecuada p. ej. a 140 °C y utilizando condiciones adecuadas, p. ej. condiciones de Dean-Stark.

La etapa (ii) se puede realizar típicamente en presencia de un álcali adecuado, p. ej. hidróxido de sodio y disolventes adecuados, p. ej. agua y etanol a una temperatura adecuada, p. ej. 70 °C.

10 Los compuestos de la fórmula R^1COOH en donde R^1 representa heteroaril- Y^1 , aril-(O)-heteroaril- Y^1 - o heteroaril-(O)-heteroaril- Y^1 - (en donde el resto heteroarilo ligado a Y^1 representa 1,3-oxazol-4-ilo y t representa 0) se pueden preparar también según el siguiente procedimiento:



15 en donde R^v representa alquilo C_{1-6} , especialmente metilo, R^w representa un sustituyente adecuado descrito anteriormente para un grupo heteroarilo, especialmente alquilo C_{1-6} , R^x representa alquilo C_{1-6} , arilo o heteroarilo, Hal representa un átomo de halógeno, especialmente cloro e Y^1 es como se ha definido antes.

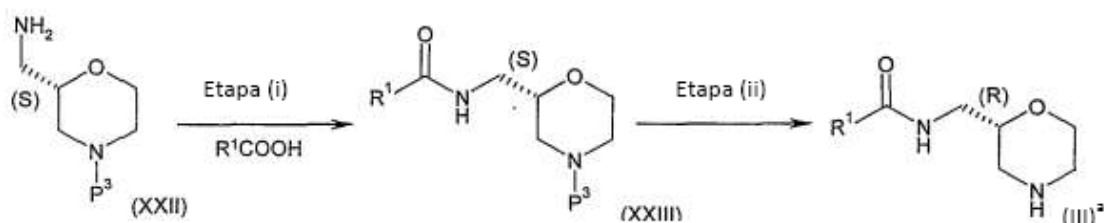
La etapa (i) se puede realizar típicamente en presencia de una base adecuada, p. ej. piridina, a una temperatura adecuada, p. ej. de 0 °C a temperatura ambiente.

20 La etapa (ii) se puede realizar típicamente en presencia de una base adecuada, p. ej. piridina a una temperatura adecuada, p. ej. 90 °C, seguido por la adición de agua a una temperatura adecuada, p. ej. 90 °C.

La etapa (iii) se puede realizar típicamente en presencia de un reactivo adecuado, p. ej. oxiclorigo de fósforo y un disolvente adecuado, p. ej. tolueno, en condiciones adecuadas, p. ej. 110 °C.

La etapa (iv) se puede realizar típicamente en presencia de un álcali adecuado p. ej. hidróxido de sodio acuoso 2 M, y un disolvente adecuado, p. ej. etanol a una temperatura adecuada, p. ej. temperatura ambiente.

- 5 Los compuestos de la fórmula (III) como el isómero R, en donde R² representa hidrógeno, X representa metileno, a y b representan 1 y R³ y R⁴ representan ambos hidrógeno, se pueden preparar según el siguiente procedimiento:



en donde R¹ es como se ha definido antes y P³ es un grupo protector adecuado, p. ej. bencilo.

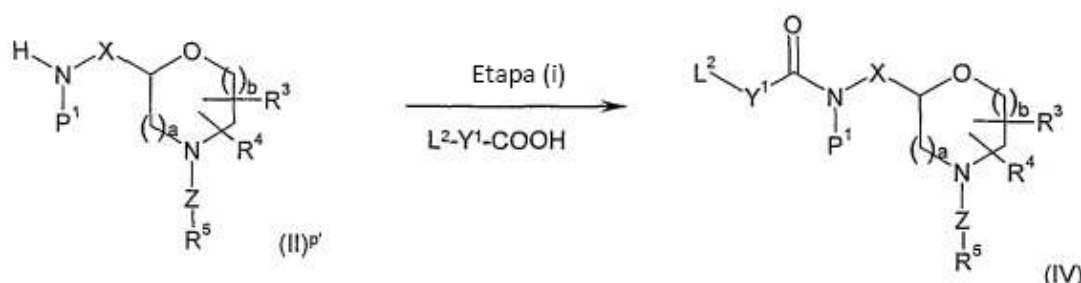
Los compuestos de la fórmula (XXII) se pueden preparar como se describe en el documento EP0995746.

- 10 La etapa (i) comprende típicamente el uso de 1-hidroxibenzotriazol e hidrocioruro de 1-(3-dimetiliminopropil)-3-etilcarbodiimida en presencia de una base adecuada, p. ej. N,N-diisopropiletilamina y un disolvente adecuado, p. ej. N,N-dimetilformamida, a una temperatura adecuada, p. ej. temperatura ambiente.

La etapa (ii) comprende típicamente una simple reacción de desprotección, p. ej. que puede comprender el uso de paladio al 10 % sobre carbón activo en presencia de formiato de amonio y un disolvente adecuado, p. ej. etanol.

- 15 Los compuestos de la fórmula (III) como el isómero S, en donde R¹ es como se ha definido antes, se pueden preparar por un procedimiento análogo.

Los compuestos de la fórmula (IV) se pueden preparar según el siguiente procedimiento:



- 20 en donde R³, R⁴, R⁵, X, Y¹, Z, a y b son como se han definido antes, L² representa un grupo saliente adecuado, tal como un átomo de halógeno, p. ej. bromo y P¹ representa un grupo protector unido a una resina en fase sólida, tal como el descrito en el procedimiento (c).

La etapa (i) comprende típicamente el uso de un reactivo adecuado, p. ej. 1,3-diisopropilcarbodiimida en presencia de uno o más disolventes adecuados, p. ej. diclorometano y N,N-dimetilformamida.

- 25 Los compuestos de la fórmula (V), (VI), (VIII), (X), (XII), (XIII), (XVI), (XVII), (XIX) y (XXII) o bien son conocidos o bien se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos.

Los compuestos de la fórmula L¹-Z-R⁵, R⁶CO(CH₂)_nR⁵, R⁵COOH, L²-Y¹-COOH y los compuestos heterocíclicos definidos por los grupos R¹ heteroarilo, aril-(O)-heteroarilo o heteroaril-(O)-heteroarilo anteriores, también son conocidos o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos.

- 30 Los compuestos de la fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos anteriormente para los compuestos de la fórmula (I), empleando protección adecuada para el NH de la morfolina (o análogo), p. ej. protección con t-butoxicarbonilo.

Los compuestos de las fórmulas (II), (III) y (IV) en su forma protegida y desprotegida y las sales y solvatos de los mismos se reivindican también como un aspecto de la invención.

Los compuestos de la invención se pueden ensayar en cuanto a su actividad biológica in vitro e in vivo de acuerdo con los siguientes ensayos.

(a) Ensayo de unión a CCR-3

5 Se utilizó un ensayo SPA (ensayo de centelleo por proximidad) de unión competitiva a CCR-3 para evaluar la afinidad de nuevos compuestos para el CCR-3. Las membranas preparadas a partir de células K562 que expresan de forma estable CCR-3 (2,5 µg/pocillo) se mezclaron con perlas de SPA de aglutinina de germen de trigo (Amersham) a 0,25 mg/pocillo y se incubaron en tampón de unión (HEPES 50 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 5 mM, BSA al 0,5 %) a 4 °C durante 1,5 h. Después de la incubación, se añadieron [¹²⁵I]eotaxina 20 pM (Amersham) y concentraciones crecientes de compuesto (de 1 pM a 30 µM) y se incubó en una placa de 96 pocillos durante 2 h a 22 °C y después se contó en un contador de placas Microbeta. El volumen total de ensayo fue 100 µl. Se analizaron los datos de unión por competición ajustando los datos con una ecuación logística de cuatro parámetros. Se presentan los datos como la media de los valores de pIC₅₀ (logaritmo negativo de la concentración de compuesto que inhibe la unión de [¹²⁵I]eotaxina en un 50 %) de al menos dos experimentos.

(b) Ensayo de quimiotaxia de los eosinófilos

15 Se evaluaron los compuestos en cuanto a su efecto inhibitorio de la quimiotaxia de los eosinófilos. Se purificaron eosinófilos procedentes de sangre periférica humana mediante depleción estándar de células CD16 utilizando una columna de separación de células Miltenyi y un imán magnético Super Macs como se ha descrito previamente (Motegi & Kita, 1998; J. Immunology. 161:4340-6). Se resuspendieron las células en RPMI 1640/ solución al 10 % de FCS y se incubaron con calceína-AM (Molecular Probes) a 37 °C durante 30 minutos. Después de la incubación, se centrifugaron los eosinófilos a 400 g durante 5 min y se resuspendieron en RPMI/FCS a 2,2 millones/ml. Se incubaron después las células en presencia de concentraciones crecientes de los compuestos (de 1 pM a 30 µM) a 37 °C durante 30 minutos. Para las respuestas de control se incubaron las células con RPMI/FCS solamente. Se añadió el agonista eotaxina (una concentración para la curva de respuesta o una concentración EC₈₀ para las curvas de inhibición funcional) a la cámara inferior de una placa de quimiotaxia de 96 pocillos (filtro de 5 µm: Receptor Technologies). Se añadieron eosinófilos (50 µl de células a 2 millones/ml) a la cámara superior de la placa filtrante y se incubaron a 37 °C durante 45 minutos. Se separaron las células que permanecen en la parte superior del filtro de quimiotaxia y se cuantificó el número de eosinófilos que habían migrado mediante la lectura de la placa en un lector de placas fluorescentes. Se analizaron las curvas de inhibición para el efecto de los compuestos sobre la quimiotaxia de los eosinófilos ajustando los datos con una ecuación logística de cuatro parámetros. Los valores de pK_i funcional, (fpK_i) se generaron utilizando la ecuación que sigue (Lazareno & Birdsall, 1995, Br J.Pharmacol 109: 1110-9).

$$fpKi = \frac{IC_{50}}{1 + \left[\frac{[Agonista]}{EC_{50}} \right]}$$

(c) Modelo de ovoalbúmina en cobayas

Inhibición de la infiltración de eosinófilos e hiperreactividad en cobayas

35 En un método basado en el descrito por Danahay *et al.*, 1997, se administró mepiramina (30 mg kg⁻¹ i.p.) a los cobayas sensibilizados a ovalbúmina para protegerlos contra el broncoespasmo anafiláctico. Se administraron los compuestos de ensayo, disueltos en 10 % de DMSO y 90 % de PEG200, por vía oral, 30 minutos antes de la provocación con ovalbúmina (10 minutos de respiración de un aerosol generado a partir de una solución de ovalbúmina al 0,5 %). Se midió la hiperreactividad de las vías respiratorias para el mimético de tromboxano U46619, 24 horas después de la provocación con ovalbúmina en los animales no retenidos utilizando un pletismógrafo de cuerpo completo (Buxco Ltd., USA). Se sacrificaron entonces los cobayas y se lavaron los pulmones. Se obtuvieron entonces los recuentos totales y diferenciales de leucocitos para el fluido de lavado broncoalveolar y se determinó la reducción en porcentaje de la acumulación de eosinófilos (Sanjar *et al.*, 1992). Se presentaron los datos como el efecto inhibitorio de la dosis especificada expresado como un porcentaje de la respuesta del vehículo control.

45 Los ejemplos de enfermedades en los que los compuestos de la invención tienen efectos anti-inflamatorios potencialmente beneficiosos incluyen enfermedades del tracto respiratorio tales como bronquitis (incluyendo bronquitis crónica), asma (incluyendo reacciones asmáticas inducidas por alérgenos), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y rinitis. Otra enfermedad del tracto respiratorio en la que los compuestos de la invención tienen efectos potencialmente beneficiosos es la sinusitis. Otras enfermedades relevantes incluyen enfermedades del tracto gastrointestinal tales como enfermedades intestinales inflamatorias incluyendo la enfermedad inflamatoria del intestino (p. ej. Crohn

Se proporciona por tanto un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables para uso como productos farmacéuticos, particularmente en el tratamiento de pacientes con enfermedades inflamatorias, p. ej. asma o rinitis.

5 Se proporciona el uso de un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con enfermedades inflamatorias, p. ej. asma o rinitis.

10 En un aspecto adicional o alternativo se proporciona un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal con una enfermedad inflamatoria p. ej. asma o rinitis, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables.

Los compuestos según la invención se pueden formular para administración de cualquier manera conveniente, y la invención por lo tanto incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas para uso en la terapia anti-inflamatoria, que comprenden un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables conjuntamente, si se desea, con uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables.

15 Se proporciona también un procedimiento para preparar dicha formulación farmacéutica que comprende la mezcla de los ingredientes.

Los compuestos según la invención se pueden formular, por ejemplo, para administración oral, por inhalación, intranasal, bucal, parenteral o rectal, preferiblemente para administración oral.

20 Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón, celulosa o polivinil pirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, celulosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio o sorbitol; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo, almidón de patata, croscarmelosa sódica o glicolato de almidón y sodio; o agentes humectantes tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos se pueden recubrir según métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en la forma, por ejemplo, de suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, mono-oleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos,

25
30

35 Se proporciona por tanto como un aspecto adicional de la invención un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables para uso como productos farmacéuticos, particularmente en el tratamiento de pacientes con enfermedades inflamatorias, p. ej. asma o rinitis.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con enfermedades inflamatorias, p. ej. asma o rinitis.

40 En un aspecto adicional o alternativo se proporciona un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal con una enfermedad inflamatoria p. ej. asma o rinitis, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables.

45 Los compuestos según la invención se pueden formular para administración de cualquier manera conveniente, y la invención por lo tanto incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas para uso en la terapia anti-inflamatoria, que comprenden un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables, junto, si se desea, con uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables.

Se proporciona también un procedimiento para preparar dicha formulación farmacéutica que comprende la mezcla de los ingredientes.

50 Los compuestos según la invención se pueden formular, por ejemplo, para administración oral, por inhalación, intranasal, bucal, parenteral o rectal, preferiblemente para administración oral.

55 Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón, celulosa o polivinil pirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, celulosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio o sorbitol; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo, almidón de patata, croscarmelosa sódica o glicolato de almidón y sodio; o agentes

humectantes tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos se pueden recubrir según métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en la forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol o alcohol etílico; o conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico. Las preparaciones pueden contener también sales tampón, agentes aromatizantes, colorantes y/o edulcorantes (p. ej. manitol) cuando sea apropiado.

Para administración bucal las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o comprimidos para chupar formulados de una manera convencional.

Los compuestos se pueden formular también como supositorios, p. ej. que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Los compuestos según la invención se pueden formular también para administración parenteral por inyección en embolada o perfusión continua y se pueden presentar en una forma de dosis unitaria, por ejemplo como ampollas, viales, perfusiones de pequeño volumen o jeringas pre-cargadas, o en envases multi-dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como soluciones, suspensiones, o emulsiones en vehículos acuosos o no acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como anti-oxidantes, tampones, agentes antimicrobianos y/o agentes para ajustar la tonicidad. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, p. ej. agua estéril y libre de pirógenos, antes de su uso. La presentación sólida seca se puede preparar llenando asépticamente un polvo estéril en envases individuales estériles o llenando una solución estéril asépticamente en cada envase y liofilizándola.

Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden usar también en asociación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo agentes anti-inflamatorios (tales como corticosteroides (p. ej. propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona, triamcinolona acetónido o budesónido) o antiinflamatorios no esteroideos (p. ej. cromoglicato de sodio, nedocromil sódico, inhibidores de la PDE-4, antagonistas de leucotrieno, inhibidores de la iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de la integrina beta-2 y agonistas de adenosina 2a)) o agentes beta adrenérgicos (tales como salmeterol, salbutamol, formoterol, fenoterol o terbutalina y sales de los mismos), anti-histaminas (p. ej. metapirileno o loratadina) o agentes antiinfecciosos (p. ej. antibióticos, antivirales).

Se debe apreciar que cuando los compuestos de la presente invención se administran en asociación con otros agentes terapéuticos que normalmente se administran por inhalación o por vía intranasal, la composición farmacéutica resultante se puede administrar por inhalación o por vía intranasal.

Los compuestos de la invención se pueden administrar convenientemente en cantidades, por ejemplo, de 0,001 a 500 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 0,01 a 500 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal, 1 a 4 veces al día. La dosis precisa dependerá por supuesto de la edad y condición del paciente y de la vía particular de administración elegida.

Los compuestos de la invención tienen la ventaja de que pueden ser más eficaces, presentar mayor selectividad, tener menos efectos secundarios, tener una mayor duración de acción, ser más biodisponibles cuando se administran por vía oral, tener una síntesis más fácil y económica, o tener otras propiedades más deseables que los compuestos similares conocidos.

La invención se ilustra en referencia a los siguientes ejemplos:

45 Ejemplos

Detalles experimentales generales

HPLC preparativa automática estándar, columna, condiciones y eluyente

Se llevó a cabo la cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa, automática, (HPLC autopreparativa) utilizando una columna Supelco+ 5 µm (100 mm x 22 mm de diámetro interno) eluida con una mezcla de disolventes que consiste en i) ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua y ii) ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo, siendo expresado el eluyente como el porcentaje de ii) en la mezcla de disolventes, a un caudal de 4 ml por minuto.

HPLC preparativa automática dirigida por masas, columna, condiciones y eluyente

Se llevó a cabo la cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa, automática, dirigida por masas utilizando una columna LCABZ+ 5 µm (5 cm x 10 mm de diámetro interno), empleando una elución con gradiente utilizando

dos sistemas de disolvente, (A) ácido fórmico al 0,1 % en agua, y (B) acetonitrilo al 95 % y ácido fórmico al 0,5 % en agua, con un caudal de 8 ml min⁻¹. La espectrometría de masas se realizó utilizando un espectrómetro de masas VG Platform, con un detector de matriz de diodos HP1100 y un separador exacto de flujo.

HPLC preparativa automática en fase normal, columna - condiciones

- 5 Se realizó la cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa automática en fase normal (HPLC autopreparativa en fase normal) utilizando una columna Nucleosil de sílice de 5 µm (100 mm x 20 mm de diámetro interno) eluida con un gradiente de acetato de etilo:heptano de dos etapas (i) acetato de etilo de 0 % a 25 % durante 7 min seguido por (ii) acetato de etilo de 25 % a 100 % durante 5,5 min; a un caudal de 30 ml/min.

Sistema LC/MS

- 10 Se utilizaron tres sistemas alternativos de cromatografía de líquidos/espectroscopia de masas (LC/MS):

Sistema A

- 15 Este sistema utilizó una columna ABZ+PLUS de 3 µm (3,3 cm x 4,6 mm de diámetro interno), eluyendo con los disolventes: A - ácido fórmico al 0,1 % v/v + acetato de amonio al 0,077 % p/v en agua; y B - acetonitrilo:agua 95:5 + ácido fórmico al 0,05 % v/v, a un caudal de 3 ml por minuto. Se utilizó el siguiente protocolo de gradiente: 100 % de A durante 0,7 minutos; mezclas A+B, perfil de gradiente 0 - 100 % de B durante 3,5 minutos; mantenimiento al 100 % de B durante 1,1 minutos; vuelta a 100 % de A durante 0,2 minutos.

Sistema B

- 20 Este sistema utilizó una columna ABZ+PLUS de 3 µm (3,3 cm x 4,6 mm de diámetro interno), eluyendo con los disolventes: A - ácido fórmico al 0,1 % v/v + acetato de amonio al 0,077 % p/v en agua; y B - acetonitrilo:agua 95:5 + ácido fórmico al 0,05 % v/v, a un caudal de 1 ml por minuto. Se utilizó el siguiente protocolo de gradiente: 100 % de A durante 1,0 minutos; mezclas A+B, perfil de gradiente 0 - 100 % de B durante 9,0 minutos; mantenimiento al 100 % de B durante 3,0 minutos; vuelta a 100 % de A durante 2,0 minutos.

Sistema C

- 25 Este sistema utilizó una columna ABZ+PLUS de 3 µm (3,3 cm x 4,6 mm de diámetro interno), eluyendo con los disolventes: A - ácido fórmico al 0,1 % v/v + acetato de amonio al 0,077 % p/v en agua; y B - acetonitrilo:agua 95:5 + ácido fórmico al 0,05 % v/v, a un caudal de 1 ml por minuto. Se utilizó el siguiente protocolo de gradiente: 100 % de A durante 2,0 minutos; mezclas A+B, perfil de gradiente 0 - 100 % de B durante 20 minutos; mantenimiento al 100 % de B durante 5,0 minutos; vuelta a 100 % de A durante 2,0 minutos; mantenimiento al 100 % de A durante 1,0 minutos.

- 30 Todos los sistemas de LC/MS (aparte del sistema de HPLC preparativa automática dirigida por masas) utilizaron un espectrómetro de micromasas, con modo de ionización por electronebulización, con cambio a ion positivo y negativo, intervalo de masas 80-1000 a.m.u.

Espectros de masas por termonebulización

- 35 Se determinaron los espectros de masas por termonebulización en un espectrómetro de masas HP 5989A, termonebulización positiva, temperatura de la fuente 250 °C, temperaturas de la sonda 120 °C (vástago), 190 °C (punta), intervalo de detección de masas 100-850 a.m.u. Se inyectaron los compuestos en 10 µl de una mezcla de disolventes que comprendía 65 % de metanol y 35 % de acetato de amonio acuoso 0,05 M, a un caudal de 0,7 ml/min.

Método de HPLC analítica en fase normal

- 40 Se realizó la cromatografía de líquidos de alta resolución analítica automática en fase normal (HPLC analítica en fase normal) utilizando una columna Nucleosil de sílice de 3 µm (150 mm x 4,6 mm de diámetro interno) eluida con un gradiente de acetato de etilo:heptano de dos etapas (i) 0 % a 40 % de acetato de etilo durante 7 min seguido por (ii) 40 % a 100 % de acetato de etilo durante 2,5 min; a un caudal de 2 ml/min.

Sistema de HPLC analítica quiral estándar

- 45 Este sistema utilizó una columna de 250 x 4,6 mm Chiralpak AD de 10 µm, eluyendo con mezclas de etanol absoluto/heptano a un caudal de 1 ml por minuto, con detección en UV a 215 nm.

Sistema de HPLC preparativa quiral estándar

Este sistema utilizó una columna Chiralpak AD (2 cm x 25 cm), eluyendo con mezclas de etanol absoluto/heptano (15 ml/min durante 25 minutos, detección en UV a 215 nm).

Extracción en fase sólida (intercambio iónico)

'SCX' se refiere a cartuchos de extracción en fase sólida con ácido sulfónico, Isolute Flash SCX-2.

Separación de las fases orgánica/acuosa con fritas hidrófobas

5 'Frita hidrófoba' se refiere a un tubo con filtro de polipropileno Whatman equipado con una frita de PTFE, tamaño de poro 5,0 µm.

Todas las temperaturas están en °C.

Intermedios

Intermedio 1: [4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metilamina

10 Se calentó una mezcla de 2-[(3,4-diclorobencil)amino]etanol (Chem Abs No. 40172-06-3, 0,980 g) y 2-(oxiran-2-ilmetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (1,10 g) a 80 °C bajo nitrógeno durante 3 h. Se trató la masa sólida resultante con ácido sulfúrico concentrado (1,5 ml), después se agitó a 150 °C durante 24 h. Se trató la mezcla con agua (100 ml) y después se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase acuosa oscura se alcalinizó hasta ~pH 12 utilizando hidróxido de sodio acuoso 5 M, después se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite pardo (1,02 g).

LC-MS (Sistema A): Tiempo de retención (Tr) 1,6 min.

Intermedio 1 (Procedimiento alternativo): [4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metilamina

20 A una solución en agitación del Intermedio 42 (2,97 g) en metanol (15 ml) y agua (5 ml) se añadió carbonato de potasio (5,53 g). Se agitó la mezcla a 22 °C durante 18 h antes de que el metanol fuera eliminado a vacío. Se añadió agua (25 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fase orgánicas reunidas se lavaron con agua (5 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml) antes de secar sobre sulfato de sodio, filtrar y evaporar el disolvente a vacío para dar un aceite amarillo pálido. Se purificó el aceite por cromatografía rápida Biotage sobre un cartucho de 90 g de sílice eluyendo con solución de diclorometano/etanol/amoníaco 0,880, 75:8:1. Se reunieron las fracciones requeridas y se evaporó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,85 g).

LC/MS (Sistema A) Tr 1,77 min, espectro de masas m/z 275 [MH⁺].

Intermedio 1A: sal de [4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metilamina con ácido para-toluenosulfónico 1:1

30 Se calentó a 40 °C durante 66 h una solución de 2-[(3,4-diclorobencil)amino]etanol (2,25 g) y 2-cloroacrilonitrilo (1,0 ml) en tetrahidrofurano (3 ml). Se evaporó el disolvente a vacío para formar una goma. El residuo se disolvió de nuevo en tetrahidrofurano (20 ml) y se enfrió a 0-5 °C. Se añadió en porciones terc-butóxido de potasio (1,2 g) a esta solución durante 10 min y se agitó la mezcla a 0-5 °C durante 45 min adicionales. Se diluyó la mezcla con agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml), se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio al 20 % p/p. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a vacío para dar una goma (2,75 g).

35 Una porción de esta goma (0,22 g) en tetrahidrofurano (1 ml) se trató gota a gota con una solución 1 M de complejo de borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (2,44 ml) a 15-25 °C. Se agitó la mezcla a 15-25 °C durante 16 h, y se añadió metanol (3 ml) gota a gota. Se agitó la mezcla durante 5 h más y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (4 ml) y se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,123 g). Se calentó la mezcla a 50 °C durante 20 min, y se enfrió la suspensión a 15- 25 °C y se agitó durante 15 min. Se filtró la mezcla, se lavó con acetato de etilo y se secó para dar el compuesto del título (0,123 g) como un sólido blanco.

40 LC/MS (Sistema A) Tr 1,75 min. Espectro de masas m/z 275/277 [MH⁺]

Intermedio 2: 2-[(3,4-diclorobencil)amino]-2-metilpropan-1-ol

45 Se añadió cloruro de 3,4-diclorobencilo (3,95 g) a 2-amino-2-metilpropan-1-ol (17,8 g) y se agitó la mezcla a 60 °C bajo nitrógeno durante 2 h. Se eliminó el exceso de amina por destilación a vacío y el residuo se sometió a reparto entre bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se separaron las fases, se lavó la capa orgánica con agua (4 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (4,7 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,07 min.

Intermedio 3: 1-[4-(3,4-diclorobencil)-5,5-dimetilmorfolin-2-il]metanamina

- 5 Se calentó a 80 °C bajo nitrógeno durante 3 h, una mezcla de Intermedio 2 (0,260 g) y 2-(oxiran-2-ilmetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (0,205 g). Se trató la mezcla con ácido sulfúrico concentrado (0,3 ml) y después se agitó a 150 °C durante 18 h. Se trató la mezcla con agua (25 ml) y se lavó después con acetato de etilo (2 x 25 ml). La fase acuosa oscura se alcalinizó a ~pH 11 utilizando hidróxido de sodio acuoso 5 M y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite pardo (0,225 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 1,92 min.

Intermedio 4: 2-[(3,4-diclorobencil)amino]propan-1-ol

- 10 Se añadió cloruro de 3,4-diclorobencilo (0,988 g) a 2-amino-1-propanol (4,10 g) y se agitó la mezcla a 50 °C bajo nitrógeno durante 2 h. La mezcla se sometió a reparto entre bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) y se separaron las fases. Se lavó la capa orgánica con agua (4 x 100 ml) y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y después se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,935 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,13 min.

- 15 Intermedio 5: 1-[(cis)-4-(3,4-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metanamina (mezcla 2:1 con el isómero trans)

- 20 Se calentó una mezcla de Intermedio 4 (0,470 g) y 2-(oxiran-2-ilmetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (0,410 g) a 80 °C bajo nitrógeno durante 5 h. Se trató la mezcla con ácido sulfúrico concentrado (0,6 ml) y después se agitó a 150 °C durante 42 h. Se trató la mezcla con agua (50 ml) y después se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase acuosa oscura se alcalinizó a ~pH 11 utilizando hidróxido de sodio acuoso 5 M, después se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite pardo (0,42 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 1,74 min.

Intermedio 6: 2-[[3-(3,4-diclorofenil)propil]amino]etanol

- 25 Se añadió 4-(3-bromopropil)-1,2-diclorobenceno (Chem Abs No. 29648-26-8, 1,30 g) a etanolamina (2,8 ml) y se agitó la mezcla a 60 °C bajo nitrógeno durante 2 h. Se concentró la mezcla a vacío a 80 °C y el residuo se sometió a reparto entre bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se separaron las fases, se volvió a extraer la capa acuosa con acetato de etilo (100 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (2 x 100 ml) y salmuera y después se secaron (Na₂SO₄). Se concentró la solución a vacío para dar el compuesto del título como un líquido amarillo pálido (1,10 g).

- 30 LC-MS (Sistema A): Tr 2,40 min.

Intermedio 7: 1-[4-[3-(3,4-diclorofenil)propil]morfolin-2-il]metanamina

- 35 Se calentó una mezcla de Intermedio 6 (1,05 g) y 2-(oxiran-2-ilmetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (1,10 g) a 80 °C bajo nitrógeno durante 2 h. Se trató la mezcla con ácido sulfúrico concentrado (1,5 ml) y después se agitó a 150 °C durante 18 h. Se trató la mezcla con agua (100 ml) y después se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase acuosa oscura se alcalinizó a ~pH 11 utilizando hidróxido de sodio acuoso 5 M, después se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite pardo (0,980 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,05 min.

Intermedio 8: hidrocloreuro de 1-[4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metanamina

- 40 Se calentó a 150 °C durante 8 h una mezcla de clorometilpoliestireno-divinilbenceno (resina Merrifield, cargada a 4,0 mmol g⁻¹) (5,0 g) e hidrogenocarbonato de sodio (14,5 g) en dimetilsulfóxido (80 ml). Se dejó enfriar la solución, se dejó en reposo durante 24 h y después se filtró. Se lavó el sólido sucesivamente con agua (3 x 100 ml), tetrahidrofurano (3 x 100 ml) y éter dietílico (3 x 100 ml), después se secó a vacío para dar el formilpoliestireno como un sólido amarillo que no fue caracterizado. Una porción de este sólido (1,0 g) se lavó con tetrahidrofurano (5 x 10 ml) y se transfirió a un matraz de fondo redondo. Se disolvió dihidrocloreuro de 1-morfolin-2-ilmetanamina (0,435 g) en metanol (10 ml) y se cargó por igual sobre dos columnas de extracción en fase sólida (Isolute SCX con ácido sulfónico, 10 g cada una) que habían sido preparadas por aplicación de metanol. Por elución con metanol, y después con amoníaco 0,880:metanol 10:90 se obtuvo un aceite incoloro límpido (0,280 g). Se añadió este aceite en tetrahidrofurano (2,3 ml) al matraz de fondo redondo que contenía el formilpoliestireno y se agitó la mezcla durante 24 h a 20 °C. Se filtró después la mezcla, y se lavó el sólido con tetrahidrofurano:metanol 1:1 para obtener N-[[4-(resina de poliestireno)fenil]metilideno]-1-morfolin-2-ilmetanamina como un sólido amarillo que no fue caracterizado.
- 45 Dos porciones de este sólido (2 x 50 mg) en dos viales de vidrio de paredes gruesas (Reactivales) se trataron cada una con N,N-dimetilformamida (1,25 ml), N,N-diisopropiletilamina (0,097 ml) y 1,2-dicloro-3-(clorometil)benceno
- 50

(0,076 ml), y se agitó la mezcla a 70 °C durante 20 h, y después se dejó enfriar. Se reunieron las mezclas, se filtraron y se lavaron secuencialmente con N,N-dimetilformamida (10 x 10 ml) y tetrahidrofurano (5 x 10 ml), después se trataron con tetrahidrofurano:solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M 3:1 (3 ml). Después de 2 h de agitación a 20 °C, se filtró la mezcla, se lavó con tetrahidrofurano (4 x 5 ml) y el filtrado y los lavados se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como cristales blancos (0,060 g).

¹HNMR (MeOD) 7,85 (1H, dd, CH aromático), 7,78 (1H dd, CH aromático), 7,53 (1H, t, CH aromático), 4,72 (2H, AB, CH₂), 4,30-4,23 (2H, m, 2xCH), 4,05 (1H, br.t, CH), 3,65 (1H, br.d, CH), 3,58 (1H, br.d, CH), 3,47 (1H, dd, CH), 3,30-3,22 (2H, m, 2xCH), 3,08 (1H, br.m, CH).

Intermedio 9: 1-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metanamina

10 Se separó el Intermedio 1 (mezcla racémica, 8 g) en sus enantiómeros individuales por HPLC quirál preparativa. La separación se realizó utilizando una columna de 5 cm x 22 cm Chiralpak AD de 20 µm, sistema DAC self pack de Merck, eluyendo con heptano:etanol absoluto:dielamina 95:5:0,1 (v/v) (caudal: 55 ml/min durante 40 min, detección en UV a 225 nm); preparación de carga de la muestra: 400 mg de muestra en 20 ml de etanol absoluto:eluyente del sistema 3:2 (v/v).

15 El compuesto del título (2,49 g) se obtuvo con HPLC preparativa, tiempo de retención 23,0 min.

Intermedio 9A: sal de 1-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metanamina con ácido D-tartárico 1:1

20 Se añadió hidrazina al 35 % en agua (1,8 ml) a una suspensión del Intermedio 41 (5 g) en alcohol industrial metilado (75 ml), y se calentó la mezcla a reflujo. Se añadió cloroformo (75 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 65 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 0-4 °C y se dejó en reposo durante 15 min. Se separó el subproducto ftalhidrazida mediante filtración a vacío y se lavó con cloroformo (50 ml). Se lavó el filtrado con agua (50 ml, 25 ml), se secó (MgSO₄), y se evaporó el disolvente a vacío para dar un aceite. Se disolvió este aceite en metanol (20 ml), que se evaporó a vacío para dar un aceite. Se disolvió el aceite en metanol (100 ml) y se añadió ácido D-tartárico (1,05 g). Se calentó la mezcla a reflujo y se mantuvo a reflujo durante 30 min. Se enfrió la solución a 45-50 °C, y después se sembró. Se mantuvo la suspensión a esta temperatura durante 30 min, después se enfrió a 0-4 °C y se dejó en reposo durante 30 min. Se aisló el producto por filtración para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2,59 g).

25 Se disolvió una muestra de la sal D-tartrato cruda (500 mg) en agua (1,4 ml). Se añadió metanol (23 ml) para dar una suspensión que se calentó a reflujo para dar una solución. Se agitó la mezcla a reflujo durante 30 min, después se enfrió lentamente, sembrando a 55 °C. La suspensión resultante se enfrió a 0-4 °C y se dejó en reposo durante 30 min. Se aisló el producto por filtración para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,355 g). ee: 91,6 % ee

LC/MS (Sistema A) Tr 1,75 min. Espectro de masas m/z 275/277 [MH⁺]

HPLC quirál analítica (columna Chiralpak AD, 4,6 x 250 mm, eluyente MeOH:EtOH:butilamina 50:50:0,1, caudal 0,5 ml/min, detección en UV a 220 nm), Tr 8,9 min.

35 Intermedio 9A (Procedimiento alternativo): sal de 1-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metanamina con ácido D-tartárico 1:1

Se disolvió el Intermedio 1 (0,613 g) en metanol (12,3 ml). Se añadió ácido D-tartárico (0,335 g) y se calentó la suspensión a reflujo durante 50 min. Se dejó enfriar la mezcla a 0-5 °C y se aisló el precipitado por filtración para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,4 g). ee: 76 % ee

40 HPLC quirál analítica (columna Chiralpak AD, 4,6 x 250 mm, eluyente MeOH:EtOH:butilamina 50:50:0,1, caudal 0,5 ml/min, detección en UV a 220 nm), Tr 8,9 min.

Intermedio 10: 1-[(2R)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metanamina

Se preparó el Intermedio 10 de una manera análoga al Intermedio 9 obteniéndose el compuesto del título (2,24 g) por HPLC preparativa, tiempo de retención 27,8 min.

45 Intermedio 10A: sal de 1-[(2R)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metanamina con ácido L-tartárico 1:1

50 Se disolvió en metanol (5 ml), [4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metilamina (Intermedio 1) (0,500 g). Se añadió ácido L-tartárico (0,273 g) y se calentó la mezcla a ~65 °C para dar una suspensión lechosa, y se mantuvo a esta temperatura durante 1 h. Se añadió más metanol (5 ml) y se dejó enfriar la mezcla lentamente a 15-25 °C, después se enfrió adicionalmente a 0-4 °C. Se agitó la mezcla durante 30 min a esta temperatura y se aisló el producto por filtración para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,38 g). ee: 78 %

LC/MS (Sistema A) Tr 1,75 min. Espectro de masas m/z 275/277 [MH⁺]

ES 2 527 688 T3

HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AD, 4,6 x 250 mm, eluyente MeOH:EtOH:butilamina 50:50:0,1, caudal 0,5 ml/min, detección en UV a 220 nm), Tr 10,5 min.

Intermedio 11: [2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetato de etilo

5 Una suspensión de 4-fluorobenzamida (12,9 g) y 4-bromo-3-oxopentanoato de etilo (Chem Abs No. 36187-69-6; 5,24 g) en tolueno anhidro (120 ml) se calentó a 140 °C durante 19 h, utilizando una trampa de Dean-Stark. Se dejó enfriar la solución, se filtró, y el sólido residual se lavó con tolueno (30 ml). El filtrado y los lavados reunidos se concentraron a vacío para dar un aceite pardo, que se purificó por cromatografía rápida Biotage sobre gel de sílice (columna de 90 g), eluyendo con acetato de etilo:ciclohexano (5:95, 7,5:92,5, 10:90), para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (2,98 g).

10 LC/MS (Sistema A) Tr 3,26 min. Espectro de masas m/z 264 [MH⁺].

Intermedio 12: ácido [2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acético

15 Se trató el Intermedio 11 (2,98 g) en etanol (25 ml) con hidróxido de sodio acuoso (2,5 M, 18 ml) y se agitó la solución a 70 °C durante 3,5 h y después se dejó enfriar. Se concentró el material a vacío para eliminar el etanol, después se lavó la fase acuosa con acetato de etilo (30 ml). Se ajustó la fase acuosa a pH 1 mediante adición de ácido clorhídrico acuoso (5 M) y el ácido deseado se extrajo con acetato de etilo (1 x 100 ml, 1 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con cloruro de sodio acuoso diluido, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y la solución se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color crema (2,54 g).

LC/MS (Sistema A) Tr 2,85 min. Espectro de masas m/z 236 [MH⁺].

Intermedio 13: 1-{4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il}metanamina

20 Se preparó el Intermedio 13 de una manera análoga al Intermedio 1 (Procedimiento alternativo) a partir del Intermedio 19 y 2-cloro-5-(clorometil)tiofeno, seguido por una reacción de desprotección obteniéndose el compuesto del título-

Intermedio 14: 1-{(2S)-4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il}metanamina

25 Se separó el Intermedio 13 en sus enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa para dar el compuesto del título de una manera análoga a la separación del Intermedio 1 para dar el Intermedio 9.

LCMS (sistema A) Tr 25,2 min.

HPLC quiral preparativa, tiempo de retención 25,2 min.

Intermedio 14A: 1-{(2R)-4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il}metanamina

Se preparó el Intermedio 14A de una manera análoga al Intermedio 14 dando el compuesto del título.

30 LCMS (sistema A) Tr 34 min.

HPLC quiral preparativa, tiempo de retención 34 min.

Intermedio 15: N-[[{(2S)-4-bencilmorfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida

35 Una mezcla de ácido (5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acético (0,263 g), 1-hidroxilbenzotriazol (0,163 g), y N,N-diisopropiletilamina (0,211 ml) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se trató con hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,232 g). Se agitó la mezcla durante 5 min, se trató con 1-[(2S)-4-bencilmorfolin-2-il]metanamina (preparada de acuerdo con el documento EP 0 995 746 A1; 0,192 g), y se agitó la solución a 22 °C durante 18 h. Se sometió la mezcla a reparto entre diclorometano (20 ml) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml). Se separaron las fases en una frita hidrófoba; se cargó la fase orgánica sobre un cartucho de extracción en fase sólida (SCX 10 g) y se eluyó con metanol, seguido por amoníaco 0,880:metanol 10:90 para dar el compuesto del título como una goma incolora (0,394 g).

40

LC/MS (Sistema A) Tr 2,42 min. Espectro de masas m/z 406 [MH⁺].

HPLC quiral analítica, eluyente EtOH al 10 %/n-heptano, Tr 18,55 min.

Intermedio 15A: N-[[{(2R)-4-bencilmorfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida

45 Se preparó de una manera análoga al Intermedio 15 a partir de 1-[(2R)-4-bencilmorfolin-2-il]metanamina (preparada de acuerdo con el documento EP 0 995 746 A1) para obtener el isómero R.

HPLC quiral analítica, eluyente EtOH al 10 % /n-heptano, Tr 16,296 min.

Intermedio 16: 2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-N-[(2R)-morfolin-2-ilmetil]acetamida

5 Una mezcla de Intermedio 15 (0,192 g) y formiato de amonio (0,4 g) en etanol absoluto (2 ml) se trató con paladio al 10 % sobre carbón activo (0,1 g). Después de 1,5 h se trató la mezcla con formiato de amonio (0,6 g) y se agitó bajo nitrógeno durante 15,5 h adicionales. Se filtró la mezcla a través de celita y se lavó el residuo con etanol absoluto (20 ml). Se separó el disolvente a presión reducida para dar una goma. El residuo se sometió a reparto entre acetato de etilo (20 ml) e hidróxido de sodio 2 N (20 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se filtraron a través de papel de filtro Whatman tratado con silicona y se separó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (0,077 g) como una goma incolora.

LC/MS (Sistema A) Tr 2,14 min. Espectro de masas m/z 316 [MH⁺].

10 Intermedio 17: 2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-N-[(2S)-morfolin-2-ilmetil]acetamida

Se preparó el Intermedio 17 de una manera análoga al Intermedio 16 a partir del Intermedio 15A obteniéndose el compuesto del título.

Intermedio 18: ácido {3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}acético

15 Se añadió cloruro de metanosulfonyl (1,70 ml) a una mezcla en agitación de ácido 3-aminofenilacético (3,2 g) y carbonato de sodio (5,44 g) en agua (36 ml), y se calentó la mezcla a 85 °C con agitación durante 4 h, se dejó enfriar y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 2. Después de dejar en reposo a aproximadamente 4 °C durante 18 h, se separó por filtración un sólido, y el residuo se lavó con agua y éter. Los filtrados de agua y éter se reunieron y se evaporaron a vacío para dar un sólido, que se disolvió en agua caliente; se filtró la solución todavía caliente y se dejó enfriar el filtrado antes de dejar en reposo a 4 °C durante 18 h. Se filtró el sólido precipitado, se lavó con una pequeña cantidad de agua fría y se secó a vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,417 g).

20 1H NMR (400MHz, d6 DMSO) 12,35 (1H, br, s, COOH), 9,74 (1H, s, NH), 7,27 (1H, dd, CH), 7,13-7,08 (2H, m, 2xCH), 6,99 (1H, br, d, CH), 3,54 (2H, s, CH₂), 2,98 (3H, s, CH₃)

LCMS (sistema A) Tr 2,07 min. Espectro de masas m/z =247 [MNH₄⁺] m/z =228 [MH].

25 Intermedio 19: 2,2,2-trifluoro-N-(morfolin-2-ilmetil)acetamida

30 A una solución en agitación de morfolin-2-ilmetilamina (3,1 g) en metanol (70 ml) bajo nitrógeno, se añadió una solución etérea de α,α,α-trifluoroacetato de etilo (5 ml en 20 ml de éter) que había sido lavada con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera, y secada. Se agitó la mezcla durante 30 min a 22 °C antes de eliminar todos los compuestos volátiles a vacío. El residuo se disolvió en metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron de nuevo a vacío para dar el compuesto del título como una espuma crujiente blanca (4,9 g).

Espectro de masas con termonebulización m/z 213 [MH⁺].

Intermedio 20: 1-[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metanamina

Se preparó el Intermedio 20 de una manera análoga al Intermedio 1 (Procedimiento alternativo) a partir del Intermedio 19 y bromuro de 3,4-difluorobencilo, seguido por desprotección para dar el compuesto del título.

35 Intermedio 21: 1-[4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metanamina

Se preparó el Intermedio 21 de una manera análoga al Intermedio 1 (Procedimiento alternativo) a partir del Intermedio 19 y cloruro de 4-fluorobencilo, seguido por desprotección para dar el compuesto del título.

Intermedio 22: 1-[(2S)-4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metanamina

40 Se separó el Intermedio 21 en sus enantiómeros individuales mediante HPLC quiral preparativa para dar el compuesto del título de una manera análoga a la separación del Intermedio 1 para dar el Intermedio 9.

LCMS (sistema A) Tr 18,43 min.

HPLC quiral preparativa, tiempo de retención 18,43 min.

Intermedio 23: 1-[(2R)-4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metanamina

Se preparó el Intermedio 23 de una manera análoga al Intermedio 22 obteniéndose el compuesto del título.

45 LCMS (sistema A) Tr 26,56 min.

HPLC quiral preparativa, tiempo de retención 26,56 min.

Intermedio 24: [(2S)-4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metilamina

Se preparó el Intermedio 24 de una manera análoga al Intermedio 9.

HPLC quiral preparativa, tiempo de retención 26,1 min.

Intermedio 25: [(2S)-4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metilamina

5 Se preparó el Intermedio 25 de una manera análoga al Intermedio 9.

HPLC quiral preparativa, tiempo de retención 25,3 min.

Intermedio 26: [(2S)-4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metilamina

Se preparó el Intermedio 26 de una manera análoga al Intermedio 9.

HPLC quiral preparativa, tiempo de retención 28,3.

10 Intermedio 27: 1-[(cis)-4-(2,5-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metanamina (mezcla 2:1 con el isómero trans)

Se preparó el Intermedio 27 de una manera análoga al Intermedio 5.

LC-MS (Sistema A): Tr 1,88 minutos. Espectro de masas m/z 289 [MH⁺]

Intermedio 28: 2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]-N-[(2R)-morfolin-2-ilmetil]acetamida

Se preparó el Intermedio 28 de una manera análoga al Intermedio 16.

15 LC-MS (Sistema A): Tr 2,21 minutos. Espectro de masas m/z 334 [MH⁺]

Intermedio 29: [4-(3-fluorobencil)morfolin-2-il]metilamina

20 Una mezcla de Intermedio 19 (0,300 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,372 ml) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se trató con bromuro de 3-fluorobencilo (0,295 g). Se agitó la solución a 20 °C bajo nitrógeno durante 24 h. La mezcla se sometió a reparto entre diclorometano (10 ml) y carbonato de potasio acuoso saturado (10 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se aplicó a un cartucho de intercambio iónico (Isolute SCX 10 g, prelavado con metanol). Se eluyó el cartucho SCX con metanol (40 ml) seguido por amoníaco 0,880 al 10 % en metanol (40 ml) y las fracciones apropiadas se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo en metanol (2 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso 2 N (2 ml). Se agitó la solución a 20 °C durante 24 h. La mezcla se sometió a reparto entre diclorometano (15 ml) y agua (20 ml). El extracto acuoso se lavó con diclorometano (15 ml) y los extractos orgánicos reunidos se concentraron para dar el compuesto del título como una goma incolora (0,150 g).

25 Espectro de masas con electronebulización m/z 225 [MH⁺].

Intermedio 30: [(2S)-4-(3,4-diclorobenzoil)morfolin-2-il]metilcarbamato de terc-butilo

30 Una mezcla de ácido 3,4-diclorobenzoico (0,5 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,376 g), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,432 g), y N,N-diisopropiletilamina (0,485 ml) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 20 °C durante 10 min. Se trató la mezcla con (2R)-morfolin-2-ilmetilcarbamato de terc-butilo (0,500 g, compuesto conocido del documento WO 9639407A1) y se agitó a 20 °C durante 24 h. La mezcla se sometió a reparto entre acetato de etilo (75 ml) y ácido clorhídrico acuoso 2 N (50 ml). Se separaron las fases y el extracto orgánico se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2 N (50 ml), hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 50 ml), se secó (MgSO₄) y se filtró. Se eliminó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo, (0,774 g).

35 LCMS (sistema A) Tr 3,24 min. Espectro de masas m/z 389 [MH*].

Intermedio 31: hidrocloreuro de 1-[(2S)-4-(3,4-diclorobenzoil)morfolin-2-il]metanamina

Se trató el Intermedio 30 (0,770 g) con cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (8 ml). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 30 min. Se eliminó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,592 g).

40 LCMS (sistema A) Tr 2,04 min. Espectro de masas m/z 289 [MH⁺]

Intermedio 32: 4-oxo-3-[(piridin-3-ilcarbonil)amino]pentanoato de metilo

45 Se añadió hidrocloreuro de cloruro de nicotililo (178 mg) a una suspensión en agitación de hidrocloreuro de éster de β-metilo y ácido aspártico (183 mg) en piridina a 0 °C con agitación bajo nitrógeno, y se agitó la mezcla a 0 °C durante 1,5 h y a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió anhídrido acético (0,37 ml), y se calentó la mezcla a 90 °C durante 2 h. Se añadió agua (0,6 ml) y se continuó calentando durante 15 min antes de que la mezcla fuera

sometida a reparto entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y diclorometano. Se evaporó la capa orgánica a vacío para dar un aceite amarillo (110 mg).

LC-MS (Sistema A) Tr 1,86 min. Espectro de masas m/z 251 [MH⁺].

Intermedio 33: (5-metil-2-piridin-3-il-1,3-oxazol-4-il)acetato de metilo

- 5 Se trató el Intermedio 32 (110 mg) con oxocloruro de fósforo (0,51 ml) en tolueno (2 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 3,5 h. Se vertió la mezcla sobre bicarbonato de sodio acuoso saturado enfriado en hielo (30 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml). Se evaporó la capa orgánica a vacío para dar una goma amarilla (111 mg).

LC-MS (Sistema A) Tr 2,30 min. Espectro de masas m/z 233 [MH⁺].

Intermedio 34: ácido (5-metil-2-piridin-3-il-1,3-oxazol-4-il)acético

- 10 Se disolvió el Intermedio 33 (111 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) y se añadieron agua (0,2 ml) e hidróxido de litio (12 mg). Se agitó la mezcla a 22 °C durante 17 h y se calentó a 60 °C durante 2 h. Se añadieron etanol (3 ml) e hidróxido de sodio acuoso 2 N (1 ml), y se continuó agitando a 22 °C durante 2 h. Se aplicó la mezcla a un cartucho de intercambio iónico con ácido sulfónico (Isolute SCX 10 g) y se eluyó con metanol seguido por trietilamina al 10 % en metanol. Por evaporación de la fracción que contenía trietilamina se obtuvo el compuesto del título como una goma (46 mg).

LC-MS (Sistema A) Tr 2,12 min. Espectro de masas m/z 219 [MH⁺].

Intermedio 35: 4-(metiltio)butanoato de etilo

- 20 Se trató una solución de 4-bromobutirato de etilo (0,26 g) en N,N-dimetilformamida (3 ml) con tiometóxido de sodio (0,103 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se sometió la mezcla a reparto entre agua (10 ml) y diclorometano (10 ml), y la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado y agua 1:1 (10 ml). Se evaporaron las capas orgánicas a vacío para dar el compuesto del título como un aceite límpido (0,135 g).

NMR (CDCl₃) 4,06δ(2H, q, CH₂), 2,46δ(2H, t, CH₂), 2,35δ(2H, t, CH₂), 2,03δ(3H, s, CH₃), 1,85δ(2H, m, CH₂), 1,18δ(3H, t, CH₃).

Intermedio 36: 4-(metilsulfonyl)butanoato de etilo

- 25 Una solución de Intermedio 35 (0,126 g) en diclorometano seco (5 ml) se trató con ácido m-cloroperoxibenzoico (0,27 g) en porciones durante ~5 min. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se trató con solución acuosa saturada de carbonato de sodio (10 ml) y se agitó durante ~5 min. Se separaron las capas orgánicas utilizando una frita hidrófoba y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0,133 g).

- 30 NMR (CDCl₃) 4,15δ(2H, q, CH₂), 3,11δ(2H, t, CH₂), 2,93δ(3H, s, CH₃), 2,52δ(2H, t, CH₂), 2,17δ(2H, m, CH₂), 1,28δ(3H, t, CH₃).

Intermedio 37: ácido 4-(metilsulfonyl)butanoico

- 35 A una solución de Intermedio 36 (0,130 g) en etanol (2 ml), se añadió hidróxido de sodio acuoso 2 N (0,75 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. Se evaporó la solución a vacío para eliminar el etanol, y se aplicó a un cartucho de extracción en fase sólida (columna Isolute SCX con ácido sulfónico, 2 g). Se eluyó el cartucho con metanol (15 ml) y se concentró el disolvente a vacío para dar el compuesto del título como un aceite límpido (0,110 g).

NMR (MeOD) 3,09δ(2H, m, CH₂), 2,88δ(3H, s, CH₃), 2,41 δ(2H, t, CH₂), 1,98δ(2H, m, CH₂).

Intermedio 38: [5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]acetato de metilo

- 40 Una mezcla de 4-fluorobenzamidoxima (1,54 g) y malonato de dimetilo (5,7 ml) se calentó a reflujo en para-xileno (20 ml) durante 2 h. Se enfrió la mezcla, se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 M, se separó la fase orgánica y se secó (MgSO₄) y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo oleoso incoloro se diluyó con tolueno y se evaporó el tolueno tres veces; se volvió a disolver el residuo en diclorometano y se evaporó el disolvente bajo una corriente de nitrógeno para dar el compuesto del título como cristales incoloros (1,59 g).

- 45 Espectro de masas con termonebulización m/z 237 [MH⁺], 254 [MNH₄⁺]

Intermedio 39: [3-(aminosulfonyl)fenil]acetato de metilo

Se añadió amoníaco 0,880 (0,027 ml) a una solución en agitación de [3-(clorosulfonyl)fenil]acetato de metilo (0,35 g) en una mezcla de diclorometano y acetonitrilo 1:1 (1,75 ml), y se agitó la mezcla a 22 °C durante 2 h. Se dejó la mezcla en reposo durante 18 h más, y se evaporó el disolvente a vacío. Se disolvió de nuevo el residuo en

5 diclorometano y se aplicó a un cartucho de gel de sílice (Varian Bond Elut 10 g, pre-acondicionado con diclorometano). Se eluyó el cartucho con diclorometano, cloroformo, éter, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo y metanol (1 volumen de columna de cada uno), las fracciones que contienen el producto se evaporaron a vacío, y el residuo se pasó a un cartucho de 5 g de gel de sílice que se preparó y eluyó de manera idéntica. Se evaporaron a vacío las fracciones que contienen el producto para dar un residuo que se purificó posteriormente utilizando HPLC preparativa dirigida por masas, para dar el compuesto del título como una goma incolora (0,018 g).

LCMS (Sistema A) Tr 2,12 min. Espectro de masas m/z 230 [MH⁺], 247[MNH₄⁺]

Intermedio 40: compuesto de ácido [3-(aminosulfonil)fenil]acético con N,N,N-trietilamina (1:1)

10 Se añadió una porción (0,120 ml) de una solución de hidróxido de sodio (0,123 g) en agua (3,05 ml) a una solución en agitación de Intermedio 39 (0,018 g) en metanol (2 ml) y agua (1 ml), y se continuó agitando a 22 °C durante 7 h. Se ajustó el pH de la mezcla a aproximadamente 8, y se aplicó la mezcla a un cartucho de intercambio iónico con aminopropilo (Isolute SPE 2 g, pre-acondicionado con metanol). Por elución con metanol (3 volúmenes de columna) seguido por trietilamina al 10 % en metanol (2 volúmenes de columna), y evaporación de las fracciones básicas a vacío se obtuvo el compuesto del título como una goma incolora (0,022 g).

15 LCMS (Sistema A) Tr 1,75 min. Espectro de masas m/z 214 [MH⁺], 233 [MNH₄⁺]

Intermedio 41: 2-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

20 A una solución de 2-(oxiran-2-ilmetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (2 g) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió 2-[[3,4-diclorobencil]amino]etanol (2,16 g) con agitación, en atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla a 66 °C durante 22 h y después se enfrió a 0 °C. Se añadió otra porción de tetrahidrofurano (10 ml), seguido por trifenilfosfina (2,88 g). Se añadió después azodicarboxilato de diisopropilo (2,2 g) durante 10 min. Se agitó la mezcla a 0 °C durante otros 30 min, y a temperatura ambiente durante 14 h. Se añadió a la solución cruda acetato de etilo (100 ml) y después ácido clorhídrico acuoso 2 M (250 ml). El precipitado blanco resultante se aisló por filtración, y se secó a vacío para dar el compuesto del título como su sal hidrocloreto blanca cristalina (2,01 g). Esta sal se sometió a reparto entre bicarbonato de sodio acuoso al 8 % (200 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a vacío para dar un sólido. Se añadió diclorometano (20 ml) al residuo y se evaporó de nuevo el disolvente a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,1 g).

LC/MS Tr 2,91 min. Espectro de masas m/z 405 [MH⁺]

Intermedio 42: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2,2,2-trifluoroacetamida

30 A una solución en agitación de Intermedio 19 (3,3 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) bajo nitrógeno se añadió carbonato de potasio (2,46 g) y yoduro de sodio (2,12 g). Se añadió gota a gota a la mezcla una solución de cloruro de 3,4-diclorobencilo (2 ml) en N,N-dimetilformamida (10 ml). Se agitó la mezcla a 22 °C durante 18 h antes de que los compuestos volátiles fueran eliminados a vacío. El residuo se sometió a reparto entre diclorometano (100 ml) y solución acuosa saturada de carbonato de sodio (50 ml). Posteriormente se lavó la fase orgánica con solución adicional acuosa saturada de carbonato de sodio (2 x 50 ml) y agua (50 ml) antes de secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y evaporar el disolvente a vacío para dar un aceite amarillo pálido. Se purificó el aceite por cromatografía rápida Biotage sobre un cartucho de sílice de 90 g eluyendo con acetato de etilo al 25 % en ciclohexano, para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,97 g).

LC/MS (Sistema A) Tr 2,63 min, Espectro de masas m/z 371 [MH⁺].

40 Ejemplos

Ejemplo 1: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-fenilacetamida

45 Se trató una mezcla de Intermedio 1 (0,028 g) y ácido fenilacético (0,015 g) con 1-metil-2-pirrolidinona (0,015 ml) y después se calentó en una estufa de microondas de 600 W, a potencia completa, durante 4 min. La mezcla cruda se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Varian Bond-Elut, 1 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (4:1 seguido por 2:1) para dar el compuesto del título como una goma incolora (0,029 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,63 min, Espectro de masas m/z 393 [MH⁺].

Ejemplo 2: sal de N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acetamida con ácido fórmico (1:1)

Se preparó el Ejemplo 2 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,055 g) y ácido [4-(metilsulfonil)fenil]acético (0,043 g) para dar el compuesto del título (0,03 g).

50 LC-MS (Sistema A): Tr 2,32 minutos, Espectro de masas m/z 471 [MH⁺].

Ejemplo 3: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(3-fluorofenil)acetamida

Se preparó el Ejemplo 3 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,055 g) y ácido (3-fluorofenil)acético (0,031 g) para dar el compuesto del título (0,041 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,65 minutos, Espectro de masas m/z 411 [MH⁺].

5 Ejemplo 4: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(4-fluorofenil)acetamida

Se preparó el Ejemplo 4 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,055 g) y ácido (4-fluorofenil)acético (0,031 g) para dar el compuesto del título (0,019 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,72 minutos, Espectro de masas m/z 411 [MH⁺].

Ejemplo 5: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida

10 Se preparó el Ejemplo 5 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,055 g) y ácido 4-(metiltio)fenilacético (0,036 g) para dar el compuesto del título (0,028 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,77 minutos, Espectro de masas m/z 439 [MH⁺].

Ejemplo 6: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(3,4-difluorofenil)acetamida

15 Se preparó el Ejemplo 6 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,055 g) y ácido (3,4-difluorofenil)acético (0,034 g) para dar el compuesto del título (0,0195 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,84 minutos, Espectro de masas m/z 429 [MH⁺].

Ejemplo 7: sal de N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil]acetamida con ácido fórmico (1:1)

20 Se preparó el Ejemplo 7 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,055 g) y ácido [4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil]acético (0,049 g) para dar el compuesto del título (0,031 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,46 minutos, Espectro de masas m/z 500 [MH⁺].

Ejemplo 8: 2-(3-clorofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

Se preparó el Ejemplo 8 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,055 g) y ácido (3-clorofenil)acético (0,034 g) para dar el compuesto del título (0,034 g).

25 LC-MS (Sistema A): Tr 2,64 minutos, Espectro de masas m/z 427 [MH⁺].

Ejemplo 9: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(4-metilfenil)acetamida

Se preparó el Ejemplo 9 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,055 g) y ácido (4-metilfenil)acético (0,03 g) para dar el compuesto del título (0,024 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,64 minutos, Espectro de masas m/z 407 [MH⁺].

30 Ejemplo 10: 4-[2-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino]-2-oxoetil]benzamida

Se preparó el Ejemplo 10 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,055 g) y ácido [4-(aminocarbonil)fenil]acético (0,036 g) para dar el compuesto del título (0,01 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,20 minutos, Espectro de masas m/z 436 [MH⁺].

Ejemplo 11: 2-(4-clorofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

35 Se preparó el Ejemplo 11 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,028 g) y ácido (4-clorofenil)acético (0,019 g) para dar el compuesto del título (0,033 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,86 min, Espectro de masas m/z 427 [MH⁺].

Ejemplo 12: sal de N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-(dimetilamino)fenil]acetamida con ácido fórmico (1:1)

40 Se preparó el Ejemplo 12 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,055 g) y ácido [4-(dimetilamino)fenil]acético (0,036 g) para dar el compuesto del título (0,025 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,27 minutos, Espectro de masas m/z 436 [MH⁺].

Ejemplo 13: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2,5-diclorofenil)acetamida

Se preparó el Ejemplo 13 de una manera análoga al Ejemplo 4 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,055 g) y ácido (2,5-diclorofenil)acético (0,041 g) para dar el compuesto del título (0,025 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,89 minutos, Espectro de masas m/z 463 [MH⁺].

5 Ejemplo 14: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida

Se preparó el Ejemplo 14 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,055 g) y ácido [4-(trifluorometil)fenil]acético (0,041 g) para dar el compuesto del título (0,015 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 3,00 minutos, Espectro de masas m/z 463 [MH⁺].

Ejemplo 15: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(3,4-diclorofenil)acetamida

10 Se preparó el Ejemplo 15 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,055 g) y ácido (3,4-diclorofenil)acético (0,041 g) para dar el compuesto del título (0,015 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,93 minutos, Espectro de masas m/z 461 [MH⁺].

Ejemplo 16: 2-(2-clorofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

15 Se preparó el Ejemplo 16 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,055 g) y ácido (2-clorofenil)acético (0,034 g) para dar el compuesto del título (0,025 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,67 minutos, Espectro de masas m/z 429 [MH⁺].

Ejemplo 17: 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

Se preparó el Ejemplo 17 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,055 g) y ácido [3,5-bis(trifluorometil)fenil]acético (0,054 g) para dar el compuesto del título (0,04 g).

20 LC-MS (Sistema A): Tr 3,24 minutos, Espectro de masas m/z 529 [MH⁺].

Ejemplo 18: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2,4-diclorofenil)acetamida

Se preparó el Ejemplo 18 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,055 g) y ácido (2,4-diclorofenil)acético (0,041 g) para dar el compuesto del título (0,019 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,72 minutos, Espectro de masas m/z 463 [MH⁺].

25 Ejemplo 19: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)acetamida

Se preparó el Ejemplo 19 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,055 g) y ácido (4-fluoro-2-metilfenil)acético (0,034 g) para dar el compuesto del título (0,014 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,77 minutos, Espectro de masas m/z 425 [MH⁺].

Ejemplo 20: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2,6-diclorofenil)acetamida

30 Se preparó el Ejemplo 20 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,055 g) y ácido (2,6-diclorofenil)acético (0,041 g) para dar el compuesto del título (0,011 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,81 minutos, Espectro de masas m/z 463 [MH⁺].

Ejemplo 21: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-fenoxiacetamida

35 Se preparó el Ejemplo 21 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,028 g) y ácido fenoxiacético (0,017 g) para dar el compuesto del título (0,026 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,74 min, Espectro de masas m/z 409 [MH⁺].

Ejemplo 22: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(4-metoxifenil)acetamida

Se preparó el Ejemplo 22 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,028 g) y ácido (4-metoxifenil)acético (0,018 g) para dar el compuesto del título (0,02 g).

40 LC-MS (Sistema A): Tr 2,66 min, Espectro de masas m/z 423 [MH⁺].

Ejemplo 23: 2-(4-clorofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)-5,5-dimetilmorfolin-2-il]metil]acetamida

5 Se trató una mezcla de Intermedio 3 (0,030 g) y ácido 4-clorofenilacético (0,020 g) con 1-metil-2-pirrolidinona (0,015 ml) y después se calentó en una estufa de microondas de 600 W, a potencia completa, durante 4 min. La mezcla cruda se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho Varian Bond-Elut, 1 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (19:1 seguido por 1:1) para dar un sólido pardo que se trituró con éter para dar el compuesto del título como un sólido casi blanco (0,018 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 3,21 min, Espectro de masas m/z 455 [MH⁺].

Ejemplo 24: N-[[[cis]-4-(3,4-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metil]-2-fenilacetamida

10 Se trató una mezcla de Intermedio 5 (0,060 g) y ácido fenilacético (0,027 g) con 1-metil-2-pirrolidinona (0,015 ml) después se calentó en una estufa de microondas de 600 W, a potencia completa, durante 4 min. La mezcla cruda se purificó por HPLC preparativa en fase normal para dar el compuesto del título como una goma incolora (27 mg).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,85 min, Espectro de masas m/z 407 [MH⁺].

Ejemplo 25: N-[[[trans]-4-(3,4-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metil]-2-fenilacetamida

15 Se preparó el Ejemplo 25 de una manera análoga al Ejemplo 24 utilizando una mezcla de Intermedio 5 (0,06 g) y ácido fenilacético (0,027 g) para dar el compuesto del título como una goma incolora (18 mg).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,85 min, Espectro de masas m/z 407 [MH⁺].

Ejemplo 26: 2-(4-clorofenil)-N-[[[cis]-4-(3,4-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metil]acetamida

Se preparó el Ejemplo 26 de una manera análoga al Ejemplo 24 utilizando una mezcla de Intermedio 5 (0,06 g) y ácido (4-clorofenil)acético (0,034 g) para dar el compuesto del título (0,027 g).

20 LC-MS (Sistema A): Tr 3,10 min, Espectro de masas m/z 441 [MH⁺].

Ejemplo 27: 2-(4-clorofenil)-N-[[[trans]-4-(3,4-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metil]acetamida

Se preparó el Ejemplo 27 de una manera análoga al Ejemplo 24 utilizando una mezcla de Intermedio 5 (0,06 g) y ácido (4-clorofenil)acético (0,034 g) para dar el compuesto del título (0,018 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 3,10 min, Espectro de masas m/z 441 [MH⁺].

25 Ejemplo 28: N-([4-[3-(3,4-diclorofenil)propil]morfolin-2-il]metil)-2-fenilacetamida

Se trató una mezcla de Intermedio 7 (0,030 g) y ácido fenilacético (0,015 g) con 1-metil-2-pirrolidinona (0,015 ml) y después se calentó en una estufa de microondas de 600 W, a potencia completa, durante 4 min. La mezcla cruda se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Varian Bond-Elut, 1 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (4:1 seguido por 2:1) para dar el compuesto del título como una goma incolora (0,004 g).

30 LC-MS (Sistema A): Tr 2,74 min, Espectro de masas m/z 421 [MH⁺].

Ejemplo 29: trifluoroacetato de 2-(4-clorofenil)-N-[[4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

35 Se disolvió el Intermedio 8 (0,060 g) en metanol (10 ml) y se cargó sobre una columna de extracción en fase sólida (Isolute SCX 2 g, con ácido sulfónico) que había sido preparada mediante aplicación de metanol. Por elución con metanol y después con amoníaco 0,880:metanol 10:90 se obtuvo una goma incolora límpida (0,027 g). Se trató esta goma con ácido (4-clorofenil)acético (0,017 g) y N-metil-2-pirrolidinona (1 gota) y se sometió a irradiación de microondas (600 W, potencia completa, 4 min). Por purificación mediante HPLC preparativa automática (perfil de gradiente 30-60 %) (ii) durante 20 minutos, Tr 13 minutos) se obtuvo el compuesto del título (0,018 g) como un sólido blanco.

LC/MS (Sistema A): Tr 2,87 min, Espectro de masas m/z 429 [MH⁺].

40 Ejemplo 30: trifluoroacetato de 1-(4-clorofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]ciclopropanocarboxamida

Se preparó el Ejemplo 30 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,055 g) y ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico (0,039 g) para dar el compuesto del título (0,008 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 3,03 minutos, Espectro de masas m/z 455 [MH⁺].

Ejemplo 31: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetamida

Se preparó el Ejemplo 31 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,056 g) y ácido (5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético (0,044 g) para dar el compuesto del título (0,019 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,63 minutos, Espectro de masas m/z 476 [MH⁺].

5 Ejemplo 32: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-tien-3-ilacetamida

Se preparó el Ejemplo 32 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,056 g) y ácido tien-3-ilacético (0,028 g) para dar el compuesto del título (0,016 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,50 minutos, Espectro de masas m/z 399 [MH⁺].

Ejemplo 33: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida

10 Se preparó el Ejemplo 33 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,056 g) y ácido (5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acético (0,043 g) para dar el compuesto del título (0,036 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,80 minutos, Espectro de masas m/z 474 [MH⁺].

Ejemplo 34: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)acetamida

15 Se preparó el Ejemplo 34 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,056 g) y ácido (5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)acético (0,043 g) para dar el compuesto del título (0,014 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,61 minutos, Espectro de masas m/z 473 [MH⁺].

Ejemplo 35: 2-(4-Bromo-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

Se preparó el Ejemplo 35 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de intermedio 1 (0,056 g) y ácido (4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético (0,047 g) para dar el compuesto del título (0,032 g).

20 LC-MS (Sistema A): Tr 2,70 minutos, Espectro de masas m/z 491 [MH⁺].

Ejemplo 36: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)acetamida

Se preparó el Ejemplo 36 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,056 g) y ácido (2-fenil-1,3-tiazol-4-il)acético (0,042 g) para dar el compuesto del título (0,049 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,85 minutos, Espectro de masas m/z 476 [MH⁺].

25 Ejemplo 37: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida

Se preparó el Ejemplo 37 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,056 g) y ácido (2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acético (0,044 g) para dar el compuesto del título (0,05 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,43 minutos, Espectro de masas m/z 478 [MH⁺].

HPLC quiral analítica, eluyente EtOH al 60 % /n-heptano: Tr 9,22 min y 12,42 min.

30 Ejemplo 38: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-furil)acetamida

Se preparó el Ejemplo 38 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,056 g) y ácido 2-furilacético (0,025 g) para dar el compuesto del título (0,044 g).

LC-MS (Sistema A): Tr 2,38 minutos, Espectro de masas m/z 383 [MH⁺].

35 Ejemplo 39: N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]acetamida (enantiómero individual del Ejemplo 2)

Se preparó el Ejemplo 39 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 9 (0,055 g) y ácido 4-(metilsulfonyl)fenilacético (0,050 g) para dar el compuesto del título (0,045 g).

HPLC quiral analítica, eluyente EtOH al 35 % /n-heptano, Tr 20,56 min

Ejemplo 40: N-[[[(2R)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]acetamida

40 Se preparó el Ejemplo 40 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 10 (0,055 g) y ácido 4-(metilsulfonyl)fenilacético (0,050 g) para dar el compuesto del título (0,046 g).

HPLC quiral analítica, eluyente EtOH al 35 % /n-heptano, Tr 17,16 min

Ejemplo 41: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida

5 Se trató el Intermedio 12 (0,050 g) con N,N-dimetilformamida (0,5 ml) seguido por 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,027 g), hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,044 g) e Intermedio 1 (0,042 g) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,027 ml). Se agitó la mezcla a 22 °C durante 20 h, después se dejó en reposo durante 6 días. Se diluyó la solución con diclorometano (10 ml) y se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato de sodio acuoso diluido (10 ml) y cloruro de sodio acuoso diluido (2 x 10 ml). Se aisló la fase orgánica utilizando una frita hidrófoba (6 ml) y se drenó directamente sobre una columna SCX (Isolute SPE 2 g) que había sido preparada por aplicación de metanol. Por elución con metanol, y después con amoníaco 0,880:metanol 10:90, se obtuvo el compuesto del título (0,048 g) como un sólido vítreo anaranjado.

10 LC/MS (Sistema A) Tr 2,93 min. Espectro de masas m/z 492 [MH⁺].

Ejemplo 42: N-[[2S]-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida

Separación quiral de la mezcla racémica del Ejemplo 37:

15 Se separó el Ejemplo 37 en sus enantiómeros individuales con un sistema de HPLC quiral preparativa. Se realizó la separación utilizando una columna Chiralpak AD (2 cm x 25 cm), eluyendo con etanol al 60 % en heptano (15 ml/min durante 25 minutos, detección en UV λ = 215 nm) para dar el isómero S.

HPLC quiral analítica, eluyente EtOH al 60 % /n-heptano: Tr 12,22 min.

Ejemplo 43: N-[[2R]-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida

Se preparó el Ejemplo 43 de una manera análoga al Ejemplo 42 obteniéndose de manera similar el isómero R.

20 HPLC quiral analítica, eluyente EtOH al 60 % /n-heptano: Tr 9,20 min.

Ejemplo 44: N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)acetamida

25 Se trató una solución de ácido (5-fenil-2H-tetrazol-2-il)acético (0,082 g) en N,N-dimetilformamida (2 ml) bajo nitrógeno, con hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilamonio (0,152 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,139 ml) seguido por una solución de Intermedio 9 (0,110 g) en N,N-dimetilformamida (3 ml), y se agitó la mezcla a 22 °C durante 4 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se disolvió el residuo en acetato de etilo (20 ml). Se lavó la solución con ácido cítrico acuoso al 10 % (20 ml), salmuera (20 ml), hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío. Por purificación mediante cromatografía rápida en gel de sílice (Merck 9385), eluyendo con acetato de etilo, seguido por trituración del producto resultante con éter dietílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (0,184 g).

30 LC-MS (Sistema A): Tr 2,85 min. Espectro de masas m/z 461 [MH⁺].

Ejemplo 45: N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-[(metilsulfonyl)amino]fenil]acetamida

Se preparó el Ejemplo 45 de una manera análoga al Ejemplo 44 utilizando una mezcla de Intermedio 24 (0,014 g) y ácido 4-[(metilsulfonyl)amino]fenilacético (0,013 g) para dar el compuesto del título (0,022 g).

LC-MS (Sistema A) Tr 2,09 minutos. Espectro de masas m/z 454 [MH⁺].

35 Ejemplo 46: N-[[2S)-4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-[(metilsulfonyl)amino]fenil]acetamida

Se preparó el Ejemplo 46 de una manera análoga al Ejemplo 44 utilizando una mezcla de Intermedio 24 (0,09 g) y ácido 4-(metilsulfonylamino)fenilacético (0,1 g) para dar el compuesto del título (0,077 g).

LC-MS (Sistema A) Tr 2,05 minutos. Espectro de masas m/z 436 [MH⁺].

HPLC quiral analítica, eluyente EtOH al 15 % /n-heptano: Tr 23,09 min.

40 Ejemplo 47: N-[[2R)-4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-[(metilsulfonyl)amino]fenil]acetamida

Se preparó el Ejemplo 47 de una manera análoga al Ejemplo 44 utilizando una mezcla de Intermedio 24 (0,023 g) y ácido 4-(metilsulfonylamino)fenilacético (0,025 g) para dar el compuesto del título (0,01 g).

LC-MS (Sistema A) Tr 2,06 minutos. Espectro de masas m/z 436 [MH⁺].

HPLC quiral analítica, eluyente EtOH al 15 % /n-heptano: Tr 18,78 min.

Ejemplo 48: N-[[4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}acetamida

5 Se preparó el Ejemplo 48 de una manera análoga al Ejemplo 44 utilizando una mezcla de Intermedio 24 (0,013 g) y ácido 4-(metilsulfonilamino)fenilacético (0,013 g), con la excepción de que se utilizaron hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol como los reactivos de acoplamiento para dar el compuesto del título (0,019 g).

LC-MS (Sistema A) Tr 2,01 minutos. Espectro de masas m/z 436 [MH⁺].

HPLC quiral analítica, eluyente EtOH al 15 %/n-heptano: Tr 19,40 min y 23,51 min.

Ejemplo 49: N-((2S)-4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il)metil]-2-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}acetamida

10 Se preparó el Ejemplo 49 de una manera análoga al Ejemplo 44 utilizando una mezcla de Intermedio 14 (0,1 g) e Intermedio 18 (0,1 g) para dar el compuesto del título (0,102 g).

LC-MS (Sistema A) Tr 2,23 minutos. Espectro de masas m/z 458 [MH⁺].

HPLC quiral analítica, eluyente EtOH al 20 %/n-heptano: Tr 13,18 min.

Ejemplo 50: N-((2R)-4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il)metil]-2-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}acetamida

15 Se preparó el Ejemplo 50 de una manera análoga al Ejemplo 44 utilizando una mezcla de Intermedio 14A (0,1 g) e Intermedio 18 (0,1 g) para dar el compuesto del título (0,085 g).

LC-MS (Sistema A) Tr 2,27 minutos. Espectro de masas m/z 458 [MH⁺].

HPLC quiral analítica, eluyente EtOH al 20 %/n-heptano: Tr 10,65 min.

Ejemplo 51: N-({4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il}metil)-2-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}acetamida

20 Se preparó el Ejemplo 51 de una manera análoga al Ejemplo 44 utilizando una mezcla de Intermedio 24 (0,007 g) e Intermedio 18 (0,007 g) con la excepción de que se utilizaron hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol como los reactivos de acoplamiento para dar el compuesto del título (0,0077 g).

LC-MS (Sistema A) Tr 2,29 minutos. Espectro de masas m/z 458 [MH⁺].

HPLC quiral analítica, eluyente EtOH al 20 %/n-heptano: Tr 10,67 min y 13,23 min.

Ejemplo 52: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2,6-difluorofenil)acetamida

25 Se preparó el Ejemplo 52 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 1 (0,055 g) y ácido 2,6-difluorofenilacético (0,035 g) para dar el compuesto del título (0,057 g).

LC-MS (Sistema A) Tr 2,70 minutos. Espectro de masas m/z 429 [MH⁺].

Ejemplo 53: N-ciclopropil-3-[2-({4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil)amino]-2-oxoetil]benzamida

30 Una mezcla del Ejemplo 57 (0,300 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,171 g) e hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,098 g) se agitó en N,N-dimetilformamida (6,6 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,190 ml). Se agitó la mezcla a 20 °C hasta que se obtuvo una solución límpida. Se transfirió una porción de la mezcla (1,1 ml) a un matraz, se añadió ciclopropilamina (0,0077 ml), y se agitó la mezcla a 20 °C bajo nitrógeno durante 17 h. Se añadieron metilisocianato de poliestireno (Argonaut Technologies, 0,034 g, carga 1,57 mmol/g) y carbonato de metilpoliestireno y trietilamonio macroporoso (Argonaut Technologies, 0,015 g, carga 3,2 mmol/g), y se continuó la agitación durante 1 h. Se filtró la mezcla, se lavaron las perlas de resina con metanol y los filtrados reunidos se redujeron en volumen hasta aproximadamente 1 ml y se purificaron por extracción en fase sólida (cartucho SCX 2 g), eluyendo con metanol seguido por amoníaco 0,880 al 10 % en metanol. Se aisló el producto por evaporación del disolvente a partir de la fracción básica y después se purificó por extracción en fase sólida (cartucho de gel de sílice Varian Bondelut 5 g), eluyendo sucesivamente con un volumen de columna de diclorometano, cloroformo, éter, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo y metanol, para dar el compuesto del título como una goma incolora (0,034 g).

35 LCMS (sistema A) Tr 2,65 min. Espectro de masas m/z 476, 478 [MH⁺].

Ejemplo 54: N-(((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida

45 El Intermedio 16 (0,077 g) en N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,044 ml) y cloruro de 3,4-diclorobencilo (0,035 ml). Se agitó la mezcla a 22 °C durante 19 h, y se sometió a reparto entre cloroformo (15 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 ml). Se separaron las fases utilizando una frita hidrófoba y la fase orgánica se cargó sobre una columna de extracción en fase sólida (SCX 10 g). Por elución con metanol y después con amoníaco 0,880:metanol 10:90 se obtuvo una goma incolora límpida. La mezcla cruda se

purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (Trikonex Flashtube™ 2008, 8 g), eluyendo con acetato de etilo, para dar el compuesto del título como una goma incolora (0,0023 g).

LC/MS (Sistema A) Tr 2,88 min. Espectro de masas m/z 474 [MH⁺].

HPLC quiral analítica, eluyente EtOH al 10 % /n-heptano, Tr 12,39 min.

- 5 Ejemplo 54 (Procedimiento alternativo): N-[[2S]-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida

Se preparó el Ejemplo 54 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 9 (0,055 g) y ácido 2-fenil-5-metil-4-oxazolilacético (0,050 g) para dar el compuesto del título (0,046 g).

LC-MS (Sistema A) Tr 2,88 minutos. Espectro de masas m/z 474 [MH⁺].

- 10 Ejemplo 55: N-[[2R]-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida

Se preparó el Ejemplo 55 de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 54 utilizando el Intermedio 17 (0,081 g) y cloruro de 3,4-diclorobencilo (0,037 ml) para dar una goma incolora (0,011 g).

LC/MS (Sistema A) Tr 2,87 min. Espectro de masas m/z 474 [MH⁺].

HPLC quiral analítica, eluyente EtOH al 10 % /n-heptano, Tr 9,812 min.

- 15 Ejemplo 55 (Procedimiento alternativo): N-[[2R]-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida

Se preparó el Ejemplo 55 de una manera análoga al Ejemplo 1 utilizando una mezcla de Intermedio 10 (0,055 g) y ácido 2-fenil-5-metil-4-oxazolilacético (0,050 g) para dar el compuesto del título (0,042 g).

LC-MS (Sistema A) Tr 2,88 minutos. Espectro de masas m/z 474 [MH⁺].

- 20 Una mezcla de los ejemplos 54 y 55: HPLC quiral analítica, eluyente EtOH al 10 % /n-heptano, Tr 9,73 y 12,42 min.

Ejemplo 56: 3-[2-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino]-2-oxoetil]benzoato de metilo

- 25 Una mezcla de ácido [3-(metoxicarbonil)fenil]acético (0,200 g), Intermedio 1 (0,284 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,182 g) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,316 g) se agitó en diclorometano (10 ml) y se añadió a la solución N,N-diisopropiletilamina (0,352 ml). Se continuó la agitación a 20 °C bajo nitrógeno durante 8 h. Se purificó la mezcla mediante extracción en fase sólida (cartuchos de gel de sílice Varian Bondelut 2 x 10 g), eluyendo sucesivamente con un volumen de columna de diclorometano, cloroformo, éter, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo y metanol, para dar el compuesto del título como una goma incolora, (0,266 g).

LCMS (sistema A) Tr 2,70 min. Espectro de masas m/z =451, 453 [MH⁺].

- 30 Ejemplo 57: compuesto de ácido 3-[2-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino]-2-oxoetil]benzoico con N,N,N-trietilamina (1:1)

- 35 A una solución del Ejemplo 56 (0,261 g) en una mezcla de agua (4 ml) y metanol (12 ml) se añadió una solución de hidróxido de sodio (0,054 g) en agua (0,5 ml) y se agitó la mezcla a 20 °C durante 72 h. Se ajustó el pH de la mezcla a aproximadamente 6 mediante la adición de ácido clorhídrico 2 N y se purificó la mezcla por extracción en fase sólida (cartucho SCX 10 g), eluyendo con metanol seguido por trietilamina al 10 % en metanol. Por evaporación de la fracción básica a vacío se obtuvo el compuesto del título como una goma incolora, (0,319 g).

LCMS (sistema A) Tr 2,66 min. Espectro de masas m/z 437, 439 [MH⁺].

Ejemplos 58-85

	Nombre	Preparación análoga al	Datos de caracterización
58	2-[3-(acetilamino)fenil]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida	Ejemplo 1	LC-MS (sistema A): Tr 2,33 min Espectro de masas m/z 450 [MH ⁺]
59	trifluoroacetato de 2-(3-acetil-1-benzotien-4-il)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida	Ejemplo 1	LC-MS (sistema A): Tr 2,90 min Espectro de masas m/z 491 [MH ⁺]
60	Compuesto de 2-(5-bromopiridin-3-il)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida con ácido fórmico (1:1)	Ejemplo 1	LC-MS (sistema A): Tr 2,57 min Espectro de masas m/z 474 [MH ⁺]
61	N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2,3-dimetilquinoxalin-6-il)acetamida	Ejemplo 1	LC-MS (sistema A): Tr 2,51 min Espectro de masas m/z 473 [MH ⁺]
62	trifluoroacetato de 2-(4-acetilfenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida	Ejemplo 1	LC-MS (sistema A): Tr 2,57 min Espectro de masas m/z 435 [MH ⁺]
63	2-(4-acetilfenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,57 min Espectro de masas m/z 435 [MH ⁺]
64	trifluoroacetato de N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(4-isobutirilfenil)acetamida	Ejemplo 1	LC-MS (sistema A): Tr 2,84 min Espectro de masas m/z 463 [MH ⁺]
65	trifluoroacetato de 4-[2-({[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}amino)-2-oxoetil]benzoato de metilo	Ejemplo 1	LC-MS (sistema A): Tr 2,65 min Espectro de masas m/z 451 [MH ⁺]
66	4-[2-({[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}amino)-2-oxoetil]benzoato de metilo	Ejemplo 56	LC-MS (sistema A): Tr 2,73 min Espectro de masas m/z 451 [MH ⁺]
67	trifluoroacetato de 2-(4-cianofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida	Ejemplo 1	LC-MS (sistema A): Tr 2,60 min Espectro de masas m/z 418 [MH ⁺]
68	2-(4-cianofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,63 min Espectro de masas m/z 418 [MH ⁺]
69	N-[[{(2S,5R)-4-(3,4-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metil]-2-fenilacetamida	Ejemplo 24 a partir de (2R)-2-aminopropan-1-ol	LC-MS (sistema A): Tr 2,88 min Espectro de masas m/z 407 [MH ⁺]
70	2-(4-clorofenil)-N-[[{(2S,5R)-4-(3,4-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metil]acetamida	Ejemplo 24	LC-MS (sistema A): Tr 3,13 min Espectro de masas m/z 441 [MH ⁺]
71	trifluoroacetato de N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acetamida	Ejemplo 1	LC-MS (sistema A): Tr 2,66 min Espectro de masas m/z 427 [MH ⁺]
72	N-[[{(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-furil)acetamida	Ejemplo 42	LC-MS (sistema A):

			Tr 2,38 min Espectro de masas m/z 383 [MH ⁺] HPLC quirál analítica Eluyente EtOH al 20 %/heptano Tr 9,97 min
73	N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-((4-metilpiperazin-1-il)carbonil)fenil]acetamida	Ejemplo 53	LC-MS (sistema A): Tr 2,25 min Espectro de masas m/z 519 [MH ⁺]
74	4-[2-((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil]-N-[2-dimetilamino]etil]benzamida	Ejemplo 53	LC-MS (sistema A): Tr 2,13 min Espectro de masas m/z 507 [MH ⁺]
75	4-[2-((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil]-N,N-dimetilbenzamida	Ejemplo 53	LC-MS (sistema A): Tr 2,53 min Espectro de masas m/z 464 [MH ⁺]
76	4-[2-((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil]-N-etilbenzamida	Ejemplo 53	LC-MS (sistema A): Tr 2,57 min Espectro de masas m/z 464 [MH ⁺]
77	4-[2-((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil]-N-(2-hidroxietil)benzamida	Ejemplo 53	LC-MS (sistema A): Tr 2,28 min Espectro de masas m/z 480 [MH ⁺]
78	N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]acetamida	Ejemplo 53	LC-MS (sistema A): Tr 2,45 min Espectro de masas m/z 506 [MH ⁺]
79	N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[3-[(dimetilamino)sulfonil]fenil]acetamida	Ejemplo 162	LC-MS (sistema A): Tr 2,66 min Espectro de masas m/z 500 [MH ⁺]
80	N-[[[(2R)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil]acetamida	Ejemplo 42	LC-MS (sistema A): Tr 2,81 min Espectro de masas m/z 500 [MH ⁺] HPLC quirál analítica Eluyente EtOH al 40 %/heptano Tr 13,10 min
81	N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil]acetamida	Ejemplo 162	LC-MS (sistema A): Tr 2,62 min Espectro de masas m/z 500 [MH ⁺]
82	4-[2-((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil]-N-metilbenzamida	Ejemplo 53	LC-MS (sistema A): Tr 2,49 min Espectro de masas m/z 450 [MH ⁺]
83	4-[2-((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil]-N-isopropilbenzamida	Ejemplo 53	LC-MS (sistema A): Tr 2,69 min Espectro de masas m/z 478 [MH ⁺]
84	N-ciclopropil-4-[2-((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil]benzamida	Ejemplo 53	LC-MS (sistema A): Tr 2,61 min Espectro de masas m/z 476 [MH ⁺]
85	4-[2-((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil]-N-(2-metoxietil)benzamida	Ejemplo 53	LC-MS (sistema A): Tr 2,57 min Espectro de masas m/z 494 [MH ⁺]

Ejemplo 86: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)acetamida

5 La resina de poliestireno con 2-(3,5-dimetoxi-4-formilfenoxi)etoximetilo (Novabiochem, carga de 0,9 mmol/g, 1 g) se hinchó con la mínima cantidad de ácido acético al 1 %/N,N-dimetilformamida para formar una suspensión. Se añadió el Intermedio 1 (0,969 g) a esta mezcla en N,N-dimetilformamida (2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 100 min. Se añadió ácido acético al 1 % /N,N-dimetilformamida (10 ml) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (333 mg). Se agitó después la mezcla durante 20 min antes de añadir triacetoxiborohidruro de sodio adicional (0,300 g), y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Después se drenó la solución de reacción y se lavó la resina con (N,N-dimetilformamida: 5 x 10 ml, metanol: 5 x 10 ml, diclorometano: 5 x 10 ml, éter dietílico: 3 x 10 ml). Después se secó la resina a vacío.

15 Se hinchó después la resina (0,100 g) con diclorometano, y se drenó el exceso de disolvente. Se preparó una solución de diisopropilcarbodiimida (0,0705 ml) y ácido bromoacético (0,125 g) en diclorometano/dimetilformamida 1:1 (1 ml), y se agitó durante aproximadamente 5 min, antes de añadirla a la resina. Se agitó después la resina a temperatura ambiente durante 2 h. Se drenó la solución y se lavó la resina con (N,N-dimetilformamida: 5 x 10 ml, metanol: 5 x 10 ml, diclorometano: 5 x 10 ml).

Se preparó una solución de terc-butóxido de potasio (0,050 g) y el azol 5-fenil-1-H-tetrazol (0,131 g) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y se agitó durante 5 min antes de que fuera añadida a la resina. Se calentó la mezcla de reacción a 60 °C y se agitó durante 18 h. Después se drenó la solución de reacción y se lavó la resina con (N,N-dimetilformamida: 5 x 1 ml, metanol: 5 x 1 ml, diclorometano: 5 x 1 ml).

20 Se añadió después a la resina solución de ácido trifluoroacético/diclorometano 1:1 (1 ml), y se agitó la mezcla durante 90 min. Se separó por filtración la resina, se lavó con diclorometano (1 ml), y el filtrado y los lavados reunidos se evaporaron. Se purificó el sólido resultante por HPLC preparativa dirigida por masas para dar el compuesto del título (15 mg).

LC-MS (Sistema A) Tr 2,77 min. Espectro de masas m/z 461 [MH⁺].

25 Ejemplos 87-90

	Nombre	Preparación análoga al	Datos de caracterización
87	2-(4-bromo-1H-imidazol-1-il)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida	Ejemplo 86	LC-MS (sistema A): Tr 2,34 min Espectro de masas m/z 462 [MH ⁺]
88	N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(4-nitrofenil)acetamida	Ejemplo 56	LC-MS (sistema A): Tr 2,92 min Espectro de masas m/z 438 [MH ⁺]
89	N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(3-nitrofenil)acetamida	Ejemplo 56	LC-MS (sistema A): Tr 2,92 min Espectro de masas m/z 438 [MH ⁺]
90	2-[3-(acetilamino)fenil]-N-[[4-(3,4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 2,13 min Espectro de masas m/z 400 [MH ⁺]

Ejemplo 91: N-[[4-(3-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(4-[(metilsulfonil)amino]fenil)acetamida

30 Una mezcla de Intermedio 29 (0,0134 g), ácido {4-[(metilsulfonil)amino]fenil}acético (0,0137 g, compuesto conocido según el documento WO 9929655 A1), 1-hidroxibenzotriazol (0,0097 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,01 ml) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se trató con una solución de hidrocioruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,00138 g) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 24 h. La mezcla se sometió a reparto entre diclorometano (4 ml) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (4 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se aplicó a un cartucho de intercambio iónico (Isolute SCX 2 g, prelavado con metanol). El cartucho SCX se eluyó con metanol (10 ml) seguido por amoníaco 0,880 al 10 % en metanol (10 ml) y las fracciones apropiadas se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como una goma incolora (0,0174 g).

LCMS (sistema A) Tr 2,14 min. Espectro de masas m/z 436 [MH⁺].

Ejemplos 92-134

	Nombre	Preparación análoga al	Datos de caracterización
92	2-[3-(acetilamino)fenil]-N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 2,31 min Espectro de masas m/z 418 [MH ⁺]
93	2-[4-(acetilamino)fenil]-N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 2,10 min Espectro de masas m/z 418 [MH ⁺]
94	N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 2,09 min Espectro de masas m/z 554 [MH ⁺]
95	N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(3-[(metilsulfonil)amino]fenil)acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 2,13 min Espectro de masas m/z 446 [MH ⁺]
96	N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(3-(metilsulfonil)fenil)acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 2,04 min Espectro de masas m/z 439 [MH ⁺]
97	N-[[4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 2,09 min Espectro de masas m/z 437 [MH ⁺]
98	N-[[4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(3-(metilsulfonil)fenil)acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 2,11 min Espectro de masas m/z 437 [MH ⁺]
99	2-[3-(acetilamino)fenil]-N-[[4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 1,95 min Espectro de masas m/z 400 [MH ⁺]
100	2-[4-(acetilamino)fenil]-N-[[4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 1,91 min Espectro de masas m/z 400 [MH ⁺]
101	N-[[4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 2,10 min Espectro de masas m/z 428 [MH ⁺]
102	N-[[4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 2,36 min Espectro de masas m/z 471 [MH ⁺]
103	2-[3-(acetilamino)fenil]-N-[[4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 2,30 min Espectro de masas m/z 450 [MH ⁺]
104	N-[[4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(4-[(metilsulfonil)amino]fenil)acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 2,37 min Espectro de masas m/z 486 [MH ⁺]
105	N-[[4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(4-[[metilamino]carbonil]amino]fenil)acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 2,24 min Espectro de masas m/z 465 [MH ⁺]
106	N-[[4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 2,44 min

			Espectro de masas m/z 478 [MH ⁺]
107	N-({4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il}metil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 2,16 min Espectro de masas m/z 443 [MH ⁺]
108	2-[3-(acetilamino)fenil]-N-({4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il}metil)acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 2,13 min Espectro de masas m/z 422 [MH ⁺]
109	N-({4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il}metil)-2-[4-[(metilsulfonil)amino]fenil]acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 2,18 min Espectro de masas m/z 458 [MH ⁺]
110	N-({4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il}metil)-2-(2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 2,26 min Espectro de masas m/z 450 [MH ⁺]
111	2-[3-(acetilamino)fenil]-N-{{4-(3-clorobencil)morfolin-2-il}metil}acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 2,37 min Espectro de masas m/z 416 [MH ⁺]
112	N-{{4-(3-clorobencil)morfolin-2-il}metil}-2-[4-[(metilsulfonil)amino]fenil]acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 2,37 min Espectro de masas m/z 452 [MH ⁺]
113	2-[4-(acetilamino)fenil]-N-{{4-(3-clorobencil)morfolin-2-il}metil}acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 2,31 min Espectro de masas m/z 416 [MH ⁺]
114	N-{{4-(3-clorobencil)morfolin-2-il}metil}-2-[4-{{(metilamino)carbonil}amino}fenil]acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 2,31 min Espectro de masas m/z 431 [MH ⁺]
115	N-{{4-(3-clorobencil)morfolin-2-il}metil}-2-(2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 2,46 min Espectro de masas m/z 444 [MH ⁺]
116	2-[4-(acetilamino)fenil]-N-{{4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il}metil}acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 2,51 min Espectro de masas m/z 450 [MH ⁺]
117	N-{{4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il}metil}-2-[3-(metilsulfonil)fenil]acetamida	Ejemplo 91	LC-MS (sistema A): Tr 2,43 min Espectro de masas m/z 471 [MH ⁺]
118	2-[4-(aminosulfonil)fenil]-N-{{4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil}acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,37 min Espectro de masas m/z 472 [MH ⁺]
119	2-[2-(acetilamino)fenil]-N-{{4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil}acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,44 min Espectro de masas m/z 450 [MH ⁺]
120	2-(3-cianofenil)-N-{{4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil}acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,64 min Espectro de masas m/z 418 [MH ⁺]
121	N-{{(2S,5R)-4-(2,5-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il}metil}-2-fenilacetamida	Ejemplo 24	LC-MS (sistema A): Tr 2,73 min Espectro de masas m/z 407 [MH ⁺]
122	2-(4-clorofenil)-N-{{(2S,5R)-4-(2,5-diclorobencil)-5-	Ejemplo 24	LC-MS (sistema A):

	metilmorfolin-2-il]metil]acetamida		Tr 3,02 min Espectro de masas m/z 441 [MH ⁺]
123	N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-fluorofenil)acetamida	Ejemplo 1	LC-MS (sistema A): Tr 2,67 min Espectro de masas m/z 411 [MH ⁺]
124	N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2,3-difluorofenil)acetamida	Ejemplo 1	LC-MS (sistema A): Tr 2,75 min Espectro de masas m/z 429 [MH ⁺]
125	N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2,4-difluorofenil)acetamida	Ejemplo 1	LC-MS (sistema A): Tr 2,74 min Espectro de masas m/z 429 [MH ⁺]
126	N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2,5-difluorofenil)acetamida	Ejemplo 1	LC-MS (sistema A): Tr 2,73 min Espectro de masas m/z 429 [MH ⁺]
127	3-[2-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino]-2-oxoetil]-N-(2-metoxietil)benzamida	Ejemplo 53	LC-MS (sistema A): Tr 2,57 min Espectro de masas m/z 494 [MH ⁺]
128	3-[2-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino]-2-oxoetil]-N-etilbenzamida	Ejemplo 53	LC-MS (sistema A): Tr 2,65 min Espectro de masas m/z 464 [MH ⁺]
129	3-[2-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino]-2-oxoetil]-N,N-dimetilbenzamida	Ejemplo 53	LC-MS (sistema A): Tr 2,61 min Espectro de masas m/z 464 [MH ⁺]
130	3-[2-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino]-2-oxoetil]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida	Ejemplo 53	LC-MS (sistema A): Tr 2,27 min Espectro de masas m/z 507 [MH ⁺]
131	N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]acetamida	Ejemplo 53	LC-MS (sistema A): Tr 2,25 min Espectro de masas m/z 519 [MH ⁺]
132	2-(3-aminofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida	Ejemplo 56	LC-MS (sistema A): Tr 2,26 min Espectro de masas m/z 408 [MH ⁺]
133	2-(4-aminofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida	Ejemplo 56	LC-MS (sistema A): Tr 2,29 min Espectro de masas m/z 408 [MH ⁺]
134	hidrocloruro de N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)]acetamida	Ejemplo 54	LC-MS (sistema A): Tr 2,90 min Espectro de masas m/z 474 [MH ⁺]

Ejemplo 135: sal fumarato de N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)]acetamida

- 5 Se disolvió el Ejemplo 54 (1 g) en acetonitrilo (10 ml) y metanol (3 ml). Se añadió ácido fumárico (0,245 g) formando una suspensión. Se calentó la suspensión a reflujo y se mantuvo a reflujo durante 1 h, durante cuyo tiempo la mezcla de reacción se convirtió en una solución. Después de 1 h de calentamiento, se dejó enfriar la solución lentamente hasta 23 °C. Se separó el producto por filtración y se lavó con acetonitrilo (2 x 5 ml), después se secó en una estufa de vacío a 50 °C durante 16 h, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,35 g).

10 ¹H NMR (400MHz, d₆ DMSO) 13δ(2H, v.br.s, COOH de ácido fumárico, 8,03δ(1H, br.t, NH), 7,92-7,87δ(2H, m, CH aromático), 7,56δ(1H d, CH aromático), 7,52-7,46δ(4H, m, CH aromático), 7,27δ(1H, dd, CH aromático), 6,62δ(2H, s,

CH de ácido fumárico), 3,78δ(1H, ddd, CH), 3,53-3,44δ(2H, m, 2xCH), 3,43δ(2H, s, CH₂), 3,35δ(2H, s, CH₂), 3,12δ(2H, br.t, CH₂), 2,68δ(1H, br. dd, CH), 2,56δ(1H, dddd, CH), 2,31 δ(3H, s, CH₃), 2,05δ(1H, ddd, CH), 1,82δ(1H, dd, CH).

Ejemplos 136-138

	Nombre	Preparación análoga al	Datos de caracterización
136	2-[4-(acetilamino)fenil-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida	Ejemplo 139	LC-MS (sistema A): Tr 2,49 min Espectro de masas m/z 450 [MH ⁺]
137	N-{4-[2-((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino)-2-oxoetil]fenil}-2-metilpropanamida	Ejemplo 139	LC-MS (sistema A): Tr 2,77 min Espectro de masas m/z 478 [MH ⁺]
138	N-{3-[2-((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino)-2-oxoetil]fenil}-2-metilpropanamida	Ejemplo 139	LC-MS (sistema A): Tr 2,77 min Espectro de masas m/z 478 [MH ⁺]

5

Ejemplo 139: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-{3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}acetamida

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,022 ml) a una solución en agitación del Ejemplo 132 (0,114 g) en diclorometano (5 ml), y se continuó la agitación a 22 °C durante 2 h. Después de dejar en reposo durante 112 h más, se añadió resina de poliestireno con tris-(2-aminoetil)amina (0,026 g) y se continuó la agitación durante otras 2 h. Se añadió N,N-dimetilformamida (1 ml) y se aplicó la mezcla a un cartucho de intercambio iónico de 10 g (Isolute SCX, preacondicionado con metanol). Por elución con metanol (3 volúmenes de columna) seguido por amoníaco 0,880 al 10 % en metanol (2 volúmenes de columna) y evaporación de la primera fracción básica, se obtuvo un residuo, que se volvió a disolver en diclorometano, se trató con resina de metilsulfonato de poliestireno (3,85 mmol/g, 0,026 g), y se dejó en reposo durante 1 h. Se aplicó la mezcla a un cartucho de 10 g de gel de sílice (Varian Bond Elut, preacondicionado con diclorometano), y se eluyó con 1 volumen de columna de cada uno de diclorometano, cloroformo, éter, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo y metanol. Se evaporó a vacío la fracción apropiada para dar el compuesto del título como una goma incolora (0,115 g).

10

15

LC/MS (sistema A) Tr 2,65 min. Espectro de masas m/z 486 [MH⁺]

Ejemplos 140-150

	Nombre	Preparación análoga al	Datos de caracterización
140	N-[[[(2S,5R)-4-(3,4-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida	Ejemplo 24	LC-MS (sistema A): Tr 2,93 min Espectro de masas m/z 488 [MH ⁺] HPLC analítica en fase normal, Tr 14,31 min.
141	N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-{4-[(metilsulfonyl)amino]fenil}acetamida	Ejemplo 139	LC-MS (sistema A): Tr 2,57 min Espectro de masas m/z 486 [MH ⁺]
142	N-{3-[2-((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino)-2-oxoetil]fenil}-2-(dimetilamino)acetamida	Ejemplo 136	LC-MS (sistema A): Tr 2,29 min Espectro de masas m/z 493 [MH ⁺]
143	2-[4-[bis(metilsulfonyl)amino]fenil]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida	Ejemplo 139	LC-MS (sistema A): Tr 2,62 min Espectro de masas m/z 564, 566 [MH ⁺]
144	N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 3,05 min

			Espectro de masas m/z 490 [MH ⁺]
145	N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,60 min Espectro de masas m/z 492 [MH ⁺]
146	N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[3-(metilsulfonyl)fenil]acetamida	Ejemplo 56	LC-MS (sistema A): Tr 2,61 min Espectro de masas m/z 471 [MH ⁺]
147	N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-(metilsulfonyl)-2-nitrofenil]acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,6 min Espectro de masas m/z 518 [MH ⁺]
148	N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-hidroxifenil)acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,52 min Espectro de masas m/z 409 [MH ⁺]
149	N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,78 min Espectro de masas m/z 460 [MH ⁺]
150	N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-[metil(metilsulfonyl)amino]fenil]acetamida	Ejemplo 151	LC-MS (sistema A): Tr 2,73 min Espectro de masas m/z 500 [MH ⁺]

Ejemplo 151: N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[3-[metil(metilsulfonyl)amino]fenil]acetamida

5 Se añadieron carbonato de potasio (0,035 g) y yodometano (0,015 ml) a una solución en agitación del Ejemplo 139 (0,115 g) en acetona (1 ml), y se continuó la agitación a 22 °C durante 72 h antes de añadir otra porción de yodometano (0,003 ml). Después de agitar durante otras 24 h, se añadieron más yodometano (0,003 ml) y carbonato de potasio (0,007 g), y se agitó la mezcla durante 48 h más. Se aplicó la mezcla en dos porciones iguales a dos cartuchos de intercambio iónico (Isolute SCX 2 g, preacondicionado con metanol). Por elución con metanol (3 volúmenes de columna) seguido por amoníaco 0,880 al 10 % en metanol (2 volúmenes de columna), y evaporación de la primera fracción básica de cada elución a vacío se obtuvo el compuesto del título como una goma de color amarillo pálido (0,038 g).

10 LC/MS (sistema A) Tr 2,73 min. Espectro de masas m/z 500 [MH⁺]

Ejemplos 152-157

	Nombre	Preparación análoga al	Datos de caracterización
152	N-[[2S]-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-4-(metilsulfonyl)butanamida	Ejemplo 44	LC-MS (sistema A): Tr 2,18 min Espectro de masas m/z 423 [MH ⁺]
153	N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[5-metil-2-(5-metiltien-2-il)-1,3-oxazol-4-il]acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,87 min Espectro de masas m/z 494 [MH ⁺]
154	2-[2-amino-4-(metilsulfonyl)fenil]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,36 min Espectro de masas m/z 486 [MH ⁺]
155	N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-tien-2-il-1,3-oxazol-4-il)acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,79 min Espectro de masas m/z 480 [MH ⁺]
156	N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(2-furil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,64 min Espectro de masas m/z 484 [MH ⁺]
157	N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]pent-4-inamida	Ejemplo 1	LC-MS (sistema A): Tr 2,30 min Espectro de masas m/z 355 [MH ⁺]

Ejemplo 158: compuesto de N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-piridin-3-il-1,3-oxazol-4-il)acetamida con ácido fórmico (1:1)

Se añadió N,N'-carbonildiimidazol (15 mg) a una solución en agitación de Intermedio 34 (20 mg) a 22 °C bajo nitrógeno, y se agitó la mezcla a 22 °C durante 1 h. Se añadió el Intermedio 9 (26 mg) y se agitó la mezcla a 22 °C durante 24 h. Se aplicó la mezcla directamente a un cartucho de intercambio iónico con ácido sulfónico (Isolute SCX, 2 g) y se eluyó con metanol seguido por amoníaco 0,880 al 10 % en metanol. Por evaporación de la fracción de amoníaco metanólico se obtuvo una goma (50 mg) que se purificó después mediante extracción en fase sólida sobre gel de sílice (cartucho Varian Bondelut 1 g), eluyendo con cloroformo, éter, acetato de etilo, acetona y metanol para dar una goma (38 mg). La goma se sometió a reparto entre diclorometano y agua, y la capa orgánica se trató con resina de metilisocianato de poliestireno (Argonaut, 95 mg, 1,6 mmol/g). Después de agitar durante 4 h se separó la resina por filtración y se evaporó el filtrado para dar una goma (29 mg), que se purificó después por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:etanol:amoníaco 0,880 100:0:0 - 95:5:0,5, seguido por HPLC preparativa dirigida por masas para dar el compuesto del título (7,6 mg).

LC-MS (Sistema A) Tr 2,48 min.. Espectro de masas m/z 475 [MH⁺].

15 Ejemplos 159-161

	Nombre	Preparación análoga al	Datos de caracterización
159	N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-isopropil-5-metil-1,3-oxazol-4-il)acetamida	Ejemplo 158	LC-MS (sistema A): Tr 2,66 min Espectro de masas m/z 440 [MH ⁺]
160	N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-{4-[(metilamino)sulfonyl]fenil}acetamida	Ejemplo 162	LC-MS (sistema A): Tr 2,50 min Espectro de masas m/z 486 [MH ⁺]
161	N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-{4-[(etilamino)sulfonyl]fenil}acetamida	Ejemplo 162	LC-MS (sistema A): Tr 2,58 min Espectro de masas m/z 500 [MH ⁺]

Ejemplo 162: 2-[3-(aminosulfonyl)fenil]-N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

A una solución en agitación del Intermedio 40 (0,021 g) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (0,015 g), N,N-diisopropiletilamina (0,028 ml) e hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,025 g) seguido por una solución de Intermedio 9 (0,023 g) en N,N-dimetilformamida (1 ml). Se agitó la mezcla durante 4 h a 22 °C, y se aplicó a un cartucho de intercambio iónico (Isolute SCX 2 g, precondicionado con metanol). Por elución con metanol (3 volúmenes de columna) seguido por amoníaco 0,880 al 10 % en metanol (2 volúmenes de columna) y evaporación de la primera fracción básica a vacío se obtuvo un residuo que se volvió a disolver en diclorometano y se aplicó a un cartucho de gel de sílice (Varian Bond Elut 2 g, precondicionado con diclorometano). Por elución con diclorometano, cloroformo, éter, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo y metanol (1 volumen de columna de cada uno), y evaporación a vacío de las fracciones que contienen el producto, se obtuvo el compuesto del título como una goma amarilla (0,026 g).

LCMS (Sistema A) Tr 2,38 min. Espectro de masas m/z 472 [MH⁺].

HPLC quiral analítica en columna Chiralcel OD-H, detección a 230 nm, eluyente EtOH al 25 % / n-heptano, Tr 12,4 min.

Ejemplos 162A-213

	Nombre	Preparación análoga al	Datos de caracterización
162A	2-[3-(aminosulfonyl)fenil]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida	Ejemplo 162 (a partir del intermedio 1)	LC-MS (sistema A): Tr 2,36 min Espectro de masas m/z 472 [MH ⁺] HPLC quiral analítica en columna Chiralcel OD-H, detección a 230 nm, eluyente EtOH al 25 %/n-heptano, Tr 12,5 min y 10,3 min

163	2-{3-[(ciclopropilamino)sulfonyl]fenil}-N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}acetamida	Ejemplo 162	LC-MS (sistema A): Tr 2,66 min Espectro de masas m/z 512 [MH ⁺]
164	N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-{3-[(etilamino)sulfonyl]fenil}acetamida	Ejemplo 162	LC-MS (sistema A): Tr 2,62 min Espectro de masas m/z 500 [MH ⁺]
165	N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-{3-[(metilamino)sulfonyl]fenil}acetamida	Ejemplo 162	LC-MS (sistema A): Tr 2,50 min Espectro de masas m/z 486 [MH ⁺]
166	N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-(5-metil-2-morfolin-4-il-1,3-oxazol-4-il)acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,41 min Espectro de masas m/z 483 [MH ⁺]
167	2-[4-(aminosulfonyl)fenil]-N-[(4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}acetamida	Ejemplo 162	LC-MS (sistema A): Tr 2,34 min Espectro de masas m/z 472 [MH ⁺]
168	2-{4-[(ciclopropilamino)sulfonyl]fenil}-N-[(4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}acetamida	Ejemplo 162	LC-MS (sistema A): Tr 2,65 min Espectro de masas m/z 512 [MH ⁺]
169	2-[2-({4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}amino)-2-oxoetil]-2H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxilato de metilo	Ejemplo 86	LC-MS (sistema A): Tr 2,76 min Espectro de masas m/z 492 [MH ⁺]
170	N-[(4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-{1H-pirrol-2,3-b}piridin-1-il)acetamida	Ejemplo 86	LC-MS (sistema A): Tr 2,59 min Espectro de masas m/z 433 [MH ⁺]
171	N-[(4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-(5-piridin-2-il-2H-tetrazol-2-il)acetamida	Ejemplo 86	LC-MS (sistema A): Tr 2,48 min Espectro de masas m/z 462 [MH ⁺]
172	N-[(4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-(5-piridin-3-il-2H-tetrazol-2-il)acetamida	Ejemplo 86	LC-MS (sistema A): Tr 2,45 min Espectro de masas m/z 462 [MH ⁺]
173	N-[(4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-[5-(3-formilfenil)-2H-tetrazol-2-il]acetamida	Ejemplo 86	LC-MS (sistema A): Tr 2,77 min Espectro de masas m/z 489 [MH ⁺]
174	1-[2-({4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}amino)-2-oxoetil]-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxilato de metilo, compuesto con 1-[2-({4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}amino)-2-oxoetil]-1H-1,2,3-benzotriazol-6-carboxilato de metilo (1:1)	Ejemplo 86	LC-MS (sistema A): Tr 2,66 min Espectro de masas m/z 492 [MH ⁺]
175	N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-[2-(2-furil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,65 min Espectro de masas m/z 464 [MH ⁺]
176	N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-(5-metil-2-tien-2-il-1,3-oxazol-4-il)acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,80 min Espectro de masas m/z 478 [MH ⁺]
177	N-[(2S)-4-[(5-clorotien-2-il]metil]morfolin-2-il]metil}-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,75 min Espectro de masas m/z 446 [MH ⁺]

178	N-(((2S)-4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,97 min Espectro de masas m/z 474 [MH ⁺]
179	N-(((2S)-4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il]metil)-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,82 min Espectro de masas m/z 464 [MH ⁺]
180	N-(((2S)-4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil)-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,54 min Espectro de masas m/z 442 [MH ⁺]
181	N-(((2S)-4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida	Ejemplo 54	LC-MS (sistema A): Tr 2,97 min Espectro de masas m/z 492 [MH ⁺]
182	N-(((2S)-4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il]metil)-2-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,64 min Espectro de masas m/z 432 [MH ⁺]
183	N-(((2S)-4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil)-2-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,39 min Espectro de masas m/z 410 [MH ⁺]
184	N-(((2S)-4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-2-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,86 min Espectro de masas m/z 460 [MH ⁺]
185	N-(((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,59 min Espectro de masas m/z 442 [MH ⁺]
186	N-(((2S)-4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil)-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,63 min Espectro de masas m/z 440 [MH ⁺]
187	N-(((2S)-4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil)-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,64 min Espectro de masas m/z 460 [MH ⁺]
188	N-(((2S)-4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil)-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,68 min Espectro de masas m/z 458 [MH ⁺]
189	N-(((2S)-4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil)-2-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,50 min Espectro de masas m/z 428 [MH ⁺]
190	N-(((2S)-4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil)-2-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,54 min Espectro de masas m/z 426 [MH ⁺]
191	N-(((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida	Ejemplo 54	LC-MS (sistema A): Tr 2,90 min Espectro de masas m/z 492 [MH ⁺]
192	N-(((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-2-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,81 min Espectro de masas m/z 460 [MH ⁺]
193	N-ciclopropil-3-[2-(((2S)-4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino)-2-	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,45 min

	oxoetil]benzamida		Espectro de masas m/z 476 [MH ⁺]
194	3-[2-[[[(2S)-4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]-N-ciclopropilbenzamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,28 min Espectro de masas m/z 447 [MH ⁺]
195	N-ciclopropil-3-[2-[[[(2S)-4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]benzamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,11 min Espectro de masas m/z 425 [MH ⁺]
196	3-[2-[[[(2S)-4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]-N-ciclopropilbenzamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,24 min Espectro de masas m/z 442 [MH ⁺]
197	N-ciclopropil-3-[2-[[[(2S)-4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]benzamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,12 min Espectro de masas m/z 444 [MH ⁺]
198	N-ciclopropil-3-[2-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]benzamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,46 min Espectro de masas m/z 476 [MH ⁺]
199	N-[[[(2S)-4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)]acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,90 min Espectro de masas m/z 461 [MH ⁺]
200	N-[[[(2S)-4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)]acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,42 min Espectro de masas m/z 410 [MH ⁺]
201	N-[[[(2S)-4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)]acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,57 min Espectro de masas m/z 427 [MH ⁺]
202	N-[[[(2S)-4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)]acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,53 min Espectro de masas m/z 429 [MH ⁺]
203	N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[5-metil-2-(3-metil-2-il)-1,3-oxazol-4-il]]acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,95 min Espectro de masas m/z 494 [MH ⁺]
204	N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]]acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,63 min Espectro de masas m/z 492 [MH ⁺]
205	2-[2-(3-clorotien-2-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]-N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,93 min Espectro de masas m/z 514, 516 [MH ⁺]
206	N-[[[(2S)-4-(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il]metil]-2-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)]acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,69 min Espectro de masas m/z 433 [MH ⁺]
207	N-[[[(2S)-4-(3-cianobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]]acetamida	Ejemplo 54	LC-MS (sistema A): Tr 2,55 min Espectro de masas m/z 449 [MH ⁺]
208	N-[[[(2S)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)metil]morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]]acetamida	Ejemplo 54	LC-MS (sistema A): Tr 2,80 min Espectro de masas m/z 468 [MH ⁺]

209	2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]-N-[(2S)-4-(2,3,4-trifluorobencil)morfolin-2-il]metil}acetamida	Ejemplo 54	LC-MS (sistema A): Tr 2,78 min Espectro de masas m/z 478 [MH ⁺]
210	2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]-N-[(2S)-4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil]morfolin-2-il]metil}acetamida	Ejemplo 54	LC-MS (sistema A): Tr 2,89 min Espectro de masas m/z 510 [MH ⁺]
211	N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-{5-metil-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazol-4-il}acetamida	Ejemplo 56	LC-MS (sistema A): Tr 2,62 min Espectro de masas m/z 552 [MH ⁺]
212	N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,97 min Espectro de masas m/z 490 [MH ⁺]
213	N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-(5-metil-2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,51 min Espectro de masas m/z 492 [MH ⁺]

Ejemplo 214: N-[(2S)-4-[3-(4-clorofenil)propil]morfolin-2-il]metil}-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida

Una mezcla de Intermedio 28 (0,04 g), 3-(4-clorofenil)propanal (0,026 g) y ácido acético (0,02 ml) en diclorometano (4 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0,080 g). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 72 h. La mezcla se sometió a reparto entre cloroformo (6 ml) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (6 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se aplicó a un cartucho de intercambio iónico (Isolute SCX de 2 g, prelavado con metanol). Se eluyó el cartucho SCX con metanol (10 ml) seguido por amoníaco 0,880 al 10 % en metanol (10 ml) y las fracciones apropiadas se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como una goma incolora (0,055 g).

10 LCMS (sistema A) Tr 2,65 min. Espectro de masas m/z 486 [MH⁺].

Ejemplos 215-219

	Nombre	Preparación análoga al	Datos de caracterización
215	2-(2-ciclopropil-5-metil-1,3-oxazol-4-il)-N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}acetamida	Ejemplo 158	LC-MS (sistema A): Tr 2,48 min Espectro de masas m/z 438 [MH ⁺]
216	N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-(2-isobutil-5-metil-1,3-oxazol-4-il)acetamida	Ejemplo 158	LC-MS (sistema A): Tr 2,70 min Espectro de masas m/z 454 [MH ⁺]
217	N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-[5-metil-2-(2-metilprop-1-enil)-1,3-oxazol-4-il]acetamida	Ejemplo 158	LC-MS (sistema A): Tr 2,71 min Espectro de masas m/z 452 [MH ⁺]
218	compuesto de N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-(5-metil-2-piridin-2-il-1,3-oxazol-4-il)acetamida con ácido fórmico (1:1)	Ejemplo 158	LC-MS (sistema A): Tr 2,38 min Espectro de masas m/z 475 [MH ⁺]
219	N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-[5-(4-fluorofenil)-2H-tetrazol-2-il]acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 2,85 min Espectro de masas m/z 479 [MH ⁺]

Ejemplo 220: N-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-[5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]acetamida

Una mezcla de Intermedio 38 (0,024 g), Intermedio 9 (0,025 g), y 1-metil-2-pirrolidinona (1 gota) se sometió a irradiación en una estufa de microondas de 600 W a potencia completa durante 4 minutos. Se disolvió la mezcla de

15

- 5 reacción en metanol y se aplicó a un cartucho de intercambio iónico (Isolute SCX 2 g, precondicionado con metanol). Por elución con metanol (3 volúmenes de columna) seguido por amoníaco 0,880 al 10 % en metanol (2 volúmenes de columna) y evaporación de la primera fracción básica a vacío se obtuvo el producto crudo. Por purificación mediante cromatografía rápida Biotage en columna de gel de sílice (cartucho de 8 g), eluyendo con diclorometano/etanol/amoníaco 0,880 100:8:1, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (0,025 g).

LCMS (Sistema A) Tr 2,85 min. Espectro de masas m/z 479, 481 [MH⁺]

Ejemplos 221-224

	Nombre	Preparación análoga al	Datos de caracterización
221	N-(((2S)-4-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)morfolin-2-il)metil)-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida	Ejemplo 54	LC-MS (sistema A): Tr 2,51 min Espectro de masas m/z 482 [MH ⁺]
222	4-{4-[2-(((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)amino]-2-oxoetil]-5-metil-1,3-oxazol-4-il}-N,N-dimetilbenzamida	Ejemplo 56	LC-MS (sistema A): Tr 2,50 min Espectro de masas m/z 545 [MH ⁺]
223	2-{2-[4-(acetilamino)fenil]-5-metil-1,3-oxazol-4-il}-N-(((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)acetamida	Ejemplo 56	LC-MS (sistema A): Tr 2,54 min Espectro de masas m/z 531 [MH ⁺]
224	N-(((2S)-4-(1,2,3-benzotiadiazol-6-ilmetil)morfolin-2-il)metil)-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida	Ejemplo 214	LC-MS (sistema A): Tr 2,59 min Espectro de masas m/z 482 [MH ⁺]

Ejemplo 225: N-(((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)pentanamida

- 10 Una solución de Intermedio 9 (0,028 g) en diclorometano (2 ml) que contenía una suspensión de polivinil-piridina (0,1 g) se trató con cloruro de valerilo (0,018 ml), y se agitó la mezcla a 20 °C durante 16 h. Se añadió resina eliminadora de poliestireno con tris(2-aminoetil)amina (Argonaut Technologies, 4,46 mmol/g; 0,067 g), y se agitó la mezcla a 20 °C durante 2 h. Se filtró la mezcla y se aplicó el filtrado directamente a un cartucho de gel de sílice (Varian Bond Elut 1 g). Por elución con cloroformo, éter, y acetato de etilo se obtuvo el compuesto del título (0,0225 g).
- 15 LC-MS (Sistema A) Tr 2,43 minutos. Espectro de masas m/z 359 [MH⁺].

Ejemplos 226-238

	Nombre	Preparación análoga al	Datos de caracterización
226	N-(((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)-4-metilpentanamida	Ejemplo 225	LC-MS (sistema A): Tr 2,58 min Espectro de masas m/z 373 [MH ⁺]
227	N-({4-[3-(3,4-diclorofenil)propil]morfolin-2-il}metil)-2-fenoxiacetamida	Ejemplo 1	LC-MS (sistema A): Tr 2,76 min Espectro de masas m/z 437 [MH ⁺]
228	trifluoroacetato de 2-ciclohexil-N-{{4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil}-acetamida	Ejemplo 1	LC-MS (sistema A): Tr 2,81 min Espectro de masas m/z 399 [MH ⁺]
229	2-(4-clorofenil)-N-{{4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil}propanamida	Ejemplo 1	LC-MS (sistema A): Tr 3,00 min Espectro de masas m/z 443 [MH ⁺]
230	N-{{4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil}-2-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)acetamida	Ejemplo 1	LC-MS (sistema A): Tr 2,39 min Espectro de masas m/z 450 [MH ⁺]

231	2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]-N-((2S)-4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]morfolin-2-il)metil}acetamida	Ejemplo 54	LC-MS (sistema A): Tr 2,58 min Espectro de masas m/z 470 [MH ⁺]
232	N-((2S)-4-[(3-cloro-1-benzotien-2-il)metil]morfolin-2-il)metil)-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida	Ejemplo 54	LC-MS (sistema A): Tr 3,46 min Espectro de masas m/z 514 [MH ⁺]
233	2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]-N-((2S)-4-(2-metilpro-2-enil)morfolin-2-il)metil}acetamida	Ejemplo 54	LC-MS (sistema A): Tr 2,37 min Espectro de masas m/z 488 [MH ⁺]
234	2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]-N-((2S)-4-(1-feniletil)morfolin-2-il)metil}acetamida	Ejemplo 54	LC-MS (sistema A): Tr 2,48 min Espectro de masas m/z 438 [MH ⁺]
235	N-((2S)-4-(3-ciano-4-fluorobencil)morfolin-2-il)metil)-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida	Ejemplo 54	LC-MS (sistema A): Tr 2,59 min Espectro de masas m/z 467 [MH ⁺]
236	N-((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)-2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1,3-oxazol-4-il]acetamida	Ejemplo 41	LC-MS (sistema A): Tr 3,16 min Espectro de masas m/z 520 [MH ⁺]
237	N-((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil}ciclopropano-carboxamida	Ejemplo 226	LC-MS (sistema A): Tr 2,22 min Espectro de masas m/z 343 [MH ⁺]
238	N-((2S)-4-[2-(3-clorofenoxi)etil]morfolin-2-il)metil)-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida	Ejemplo 54	LC-MS (sistema A): Tr 2,72 min Espectro de masas m/z 488 [MH ⁺]

Ejemplo 239: N-((2S)-4-(3,4-diclorobenzoil)morfolin-2-il)metil)-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida

- 5 Se agitó a 20 °C durante 10 min una mezcla de Intermedio 12 (0,015 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,0097 g), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,012 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,027 ml) en N,N-dimetilformamida (2 ml). Se trató la mezcla con Intermedio 31 (0,023 g) y se agitó a 20 °C durante 96 h. Se aplicó la mezcla secuencialmente a un cartucho de intercambio iónico con ácido sulfónico (SCX 1 g, prelavado con metanol) y a un cartucho Isolute^R de extracción en fase sólida con aminopropilo (1 g), eluyendo ambos cartuchos con metanol (5 ml). Se eliminó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título como una goma amarilla (0,032 g).

LCMS (sistema A) Tr 3,3 min. Espectro de masas m/z 506 [MH⁺]

- 10 Ejemplo 240: 4-[3-(((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)amino]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el Ejemplo 240 de una manera análoga al Ejemplo 44 a partir de ácido 3-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoico.

LC-MS (Sistema A) Tr 2,89 minutos. Espectro de masas m/z 514 [MH⁺]

Datos biológicos

- 15 Los compuestos de los ejemplos se ensayaron en ensayos de unión a CCR-3 y/o de quimiotaxia de los eosinófilos (ensayos (a) y (b)) y se obtuvieron los siguientes resultados:

Ejemplo	Ensayo de unión a CCR-3 (pIC50)	Ensayo de quimiotaxia de los eosinófilos para CCR (fpKi)
2		6,51
3		7,15
5	7,11	
6	6,86	
7	7,82	

ES 2 527 688 T3

8	6,84	
10	6,80	
12		6,82
13	6,62	
14	6,47	
17		6,24
19	6,08	
22	6,96	
25	7,22	
27		7,39
31	6,28	
32		7,32
35	6,81	
37		7,97
38	7,00	
39		8,31
41		7,99
42		9,32
44	8,17	
45	7,88	
46	7,14	
49		8,07
53	8,39	
54	7,62	7,96
55	6,40	
162	7,9	8,2

Los compuestos de los ejemplos 1, 4, 9, 11, 15-16, 18, 20-21, 23-24, 26, 28-30, 33-34, 36, 40, 43, 47-48, 50-52, 56-161 y 163-240 se ensayaron también en el ensayo de unión a CCR-3 (ensayo (a)) y se alcanzó un valor de pIC50 superior a 5,0.

- 5 A lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra 'comprender', y variaciones tales como 'comprende' y 'comprendiendo', se entenderá que implica la inclusión de un número entero o etapa o grupo de enteros establecidos pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de enteros o etapas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (1) o una de sus sales fisiológicamente aceptables, seleccionado de la lista que consiste en:

- N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-fenilacetamida;
- 5 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acetamida, sal con ácido fórmico (1:1);
N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(3-fluorofenil)acetamida;
N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(4-fluorofenil)acetamida;
N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida;
N-[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(3,4-difluorofenil)acetamida;
- 10 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil]acetamida, sal con ácido fórmico (1.1);
2-(3-clorofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(4-metilfenil)acetamida;
4-[2-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino]-2-oxoetil]benzamida;
2-(4-clorofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
- 15 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-(dimetilamino)fenil]acetamida, sal con ácido fórmico (1:1);
N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2,5-diclorofenil)acetamida;
N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida;
N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(3,4-diclorofenil)acetamida;
2-(2-clorofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
- 20 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2,4-diclorofenil)acetamida;
N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)acetamida;
N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2,6-diclorofenil)acetamida;
N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-fenoxiacetamida;
- 25 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(4-metoxifenil)acetamida;
2-(4-clorofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)-5,5-dimetilmorfolin-2-il]metil]acetamida;
N-[[4-(3,4-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metil]-2-fenilacetamida;
N-[[4-(3,4-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metil]-2-fenilacetamida;
2-(4-clorofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metil]acetamida;
- 30 2-(4-clorofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metil]acetamida;
N-([4-(3,4-diclorofenil)propil]morfolin-2-il]metil)-2-fenilacetamida;
trifluoroacetato de 2-(4-clorofenil)-N-[[4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
trifluoroacetato de 1-(4-clorofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]ciclopropanocarboxamida;
N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetamida;
- 35 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-tien-3-ilacetamida;
N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)acetamida;

- 2-(4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-furil)acetamida;
- 5 N-[[2S]-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acetamida;
 N-[[2R]-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
 N-[[2S]-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
 N-[[2R]-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
- 10 N-[[2S]-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)acetamida;
 N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}acetamida;
 N-[[2S]-4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}acetamida;
 N-[[2R]-4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}acetamida;
 N-[[4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}acetamida;
- 15 N-[[2S]-4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il]metil]-2-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}acetamida;
 N-[[2R]-4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il]metil]-2-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}acetamida;
 N-[[4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il]metil]-2-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2,6-difluorofenil)acetamida;
 N-ciclopropil-3-[2-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]benzamida;
- 20 N-[[2S]-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 N-[[2R]-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 3-[2-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]benzoato de metilo;
 compuesto de ácido 3-[2-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]benzoico con N,N,N-trietilamina (1:1);
- 25 2-[3-(acetilamino)fenil]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 trifluoroacetato de 2-(3-acetil-1-benzotien-4-il)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 compuesto de 2-(5-bromopiridin-3-il)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida con ácido fórmico (1:1);
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2,3-dimetilquinoxalin-6-il)acetamida;
 trifluoroacetato de 2-(4-acetilfenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
- 30 2-(4-acetilfenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 trifluoroacetato de N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(4-isobutirilfenil)acetamida;
 trifluoroacetato de 4-[2-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]benzoato de metilo;
 4-[2-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]benzoato de metilo;
 trifluoroacetato de 2-(4-cianofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
- 35 2-(4-cianofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 N-[[2S,5R]-4-(3,4-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metil]-2-fenilacetamida;
 2-(4-clorofenil)-N-[[2S,5R]-4-(3,4-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metil]acetamida;

- trifluoroacetato de N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acetamida;
 N-[[2(S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-furil)acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-{{(4-metilpiperazin-1-il)carbonil}fenil}acetamida;
 4-[2-{{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}amino}-2-oxoetil]-N-[2-dimetilaminoetil]benzamida;
 5 4-[2-{{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}amino}-2-oxoetil]-N,N-dimetilbenzamida;
 4-[2-{{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}amino}-2-oxoetil]-N-etilbenzamida;
 4-[2-{{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}amino}-2-oxoetil]-N-(2-hidroxietyl)benzamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]acetamida;
 N-[[2(S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-{3-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}acetamida;
 10 N-[[2(R)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}acetamida;
 N-[[2(S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}acetamida;
 4-[2-{{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}amino}-2-oxoetil]-N-metilbenzamida;
 4-[2-{{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}amino}-2-oxoetil]-N-isopropilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-[2-{{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}amino}-2-oxoetil]benzamida;
 15 4-[2-{{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}amino}-2-oxoetil]-N-(2-metoxietyl)benzamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)acetamida;
 2-(4-bromo-1H-imidazol-1-il)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(4-nitrofenil)acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(3-nitrofenil)acetamida;
 20 2-[3-(acetilamino)fenil]-N-[[4-(3,4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 N-[[4-(3-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(4-[(metilsulfonil)amino]fenil)acetamida;
 2-[3-(acetilamino)fenil]-N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 2-[4-(acetilamino)fenil]-N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
 25 N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(3-[(metilsulfonil)amino]fenil)acetamida;
 N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(3-(metilsulfonil)fenil)acetamida;
 N-[[4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acetamida;
 N-[[4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(3-(metilsulfonil)fenil)acetamida;
 2-[3-(acetilamino)fenil]-N-[[4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 30 2-[4-(acetilamino)fenil]-N-[[4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 N-[[4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
 N-[[4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acetamida;
 2-[3-(acetilamino)fenil]-N-[[4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 N-[[4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}acetamida;
 35 N-[[4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(4-{{(metilamino)carbonil}amino}fenil)acetamida;
 N-[[4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida;

- N-({4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il}metil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acetamida;
 2-[3-(acetilamino)fenil]-N-({4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il}metil)acetamida;
 N-({4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il}metil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}acetamida;
 N-({4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il}metil)-2-(2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
- 5 2-[3-(acetilamino)fenil]-N-{{4-(3-clorobencil)morfolin-2-il}metil}acetamida;
 N-{{4-(3-clorobencil)morfolin-2-il}metil}-2-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}acetamida;
 2-[4-(acetilamino)fenil]-N-{{4-(3-clorobencil)morfolin-2-il}metil}acetamida;
 N-{{4-(3-clorobencil)morfolin-2-il}metil}-2-(4-[[metilamino]carbonil]amino)fenil}acetamida;
 N-{{4-(3-clorobencil)morfolin-2-il}metil}-2-(2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
- 10 2-[4-(acetilamino)fenil]-N-{{4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il}metil}acetamida;
 N-{{4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il}metil}-2-[3-(metilsulfonil)fenil]acetamida;
 2-[4-(aminosulfonil)fenil]-N-{{4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil}acetamida;
 2-[2-(acetilamino)fenil]-N-{{4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil}acetamida;
 2-(3-cianofenil)-N-{{4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil}acetamida;
- 15 N-[[2S,5R]-4-(2,5-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metil}-2-fenilacetamida;
 2-(4-clorofenil)-N-[[2S,5R]-4-(2,5-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metil}acetamida;
 N-{{4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil}-2-(2-fluorofenil)acetamida;
 N-{{4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil}-2-(2,3-difluorofenil)acetamida;
 N-{{4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil}-2-(2,4-difluorofenil)acetamida;
- 20 N-{{4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil}-2-(2,5-difluorofenil)acetamida;
 3-[2-({4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil)amino]-2-oxoetil]-N-(2-metoxietil)benzamida;
 3-[2-({4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil)amino]-2-oxoetil]-N-etilbenzamida;
 3-[2-({4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil)amino]-2-oxoetil]-N,N-dimetilbenzamida;
 3-[2-({4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil)amino]-2-oxoetil]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida;
- 25 N-{{4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil}-2-[3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]acetamida;
 2-(3-aminofenil)-N-{{4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil}acetamida;
 2-(4-aminofenil)-N-{{4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil}acetamida;
 hidrocioruro de N-[[2S]-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 N-[[2S]-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida, sal fumarato;
- 30 2-[4-(acetilamino)fenil]-N-{{4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil}acetamida;
 N-{{4-[2-({4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil)amino]-2-oxoetil]fenil}-2-metilpropanamida;
 N-{{3-[2-({4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil)amino]-2-oxoetil]fenil}-2-metilpropanamida;
 N-{{4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil}-2-[3-[(metilsulfonil)amino]fenil]acetamida;
 N-[[2S,5R]-4-(3,4-diclorobencil)-5-metilmorfolin-2-il]metil}-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
- 35 N-{{4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil}-2-[4-[(metilsulfonil)amino]fenil]acetamida;
 N-{{3-[2-({4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il}metil)amino]-2-oxoetil]fenil}-2-(dimetilamino)acetamida;

- 2-{4-[bis(metilsulfonyl)amino]fenil}-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[3-(metilsulfonyl)fenil]acetamida;
- 5 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-(metilsulfonyl)-2-nitrofenil]acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-hidroxifenil)acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-[metil(metilsulfonyl)amino]fenil]acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[3-[metil(metilsulfonyl)amino]fenil]acetamida;
- 10 N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-4-(metilsulfonyl)butanamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[5-metil-2-(5-metiltien-2-il)-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
 2-[2-amino-4-(metilsulfonyl)fenil]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-tien-2-il-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(2-furil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
- 15 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]pent-4-inamida;
 compuesto de N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-piridin-3-il-1,3-oxazol-4-il)acetamida con ácido fórmico (1:1);
 N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-isopropil-5-metil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-[(metilamino)sulfonyl]fenil]acetamida;
- 20 N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[4-[(etilamino)sulfonyl]fenil]acetamida;
 2-[3-(aminosulfonyl)fenil]-N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 2-[3-(aminosulfonyl)fenil]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 2-[3-[(ciclopropilamino)sulfonyl]fenil]-N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[3-[(etilamino)sulfonyl]fenil]acetamida;
- 25 N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[3-[(metilamino)sulfonyl]fenil]acetamida;
 N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-morfolin-4-il-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 2-[4-(aminosulfonyl)fenil]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 2-[4-[(ciclopropilamino)sulfonyl]fenil]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
 2-[2-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]-2H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxilato de metilo;
- 30 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-{1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il}acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-piridin-2-il-2H-tetrazol-2-il)acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-piridin-3-il-2H-tetrazol-2-il)acetamida;
 N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[5-(3-formilfenil)-2H-tetrazol-2-il]acetamida;
- 35 1-[2-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxilato de metilo,
 compuesto con 1-[2-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]-1H-1,2,3-benzotriazol-6-carboxilato de metilo (1:1);
 N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(2-furil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
 N-[[2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-tien-2-il-1,3-oxazol-4-il)acetamida;

- N-(((2S)-4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il)metil)-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 N-(((2S)-4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 N-(((2S)-4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il)metil)-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
 N-(((2S)-4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il)metil)-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
 5 N-(((2S)-4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
 N-(((2S)-4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il)metil)-2-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 N-(((2S)-4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il)metil)-2-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 N-(((2S)-4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)-2-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 N-(((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 10 N-(((2S)-4-(3-clorobencil)morfolin-2-il)metil)-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 N-(((2S)-4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il)metil)-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
 N-(((2S)-4-(3-clorobencil)morfolin-2-il)metil)-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
 N-(((2S)-4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il)metil)-2-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 N-(((2S)-4-(3-clorobencil)morfolin-2-il)metil)-2-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 15 N-(((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
 N-(((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)-2-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;
 N-ciclopropil-3-[2-(((2S)-4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)amino]-2-oxoetil]benzamida;
 3-[2-(((2S)-4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il)metil)amino]-2-oxoetil]-N-ciclopropilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[2-(((2S)-4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il)metil)amino]-2-oxoetil]benzamida;
 20 3-[2-(((2S)-4-(3-clorobencil)morfolin-2-il)metil)amino]-2-oxoetil]-N-ciclopropilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[2-(((2S)-4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il)metil)amino]-2-oxoetil]benzamida;
 N-ciclopropil-3-[2-(((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)amino]-2-oxoetil]benzamida;
 N-(((2S)-4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)-2-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)acetamida;
 N-(((2S)-4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il)metil)-2-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)acetamida;
 25 N-(((2S)-4-(3-clorobencil)morfolin-2-il)metil)-2-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)acetamida;
 N-(((2S)-4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il)metil)-2-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)acetamida;
 N-(((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)-2-[5-metil-2-(3-metiltien-2-il)-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
 N-(((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)-2-[2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
 2-[2-(3-clorotien-2-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]-N-(((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)acetamida;
 30 N-(((2S)-4-(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il)metil)-2-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)acetamida;
 N-(((2S)-4-(3-cianobencil)morfolin-2-il)metil)-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
 N-(((2S)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)metil]morfolin-2-il)metil)-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
 2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]-N-(((2S)-4-(2,3,4-trifluorobencil)morfolin-2-il)metil)acetamida;
 2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]-N-(((2S)-4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil]morfolin-2-il)metil)acetamida;
 35 N-(((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)-2-[5-metil-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazol-4-il]acetamida;
 N-(((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)-2-(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)acetamida;

- N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)]acetamida;
- N-[[[(2S)-4-[3-(4-clorofenil)propil]morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]]acetamida;
- 2-(2-ciclopropil-5-metil-1,3-oxazol-4-il)-N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
- N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(2-isobutil-5-metil-1,3-oxazol-4-il)]acetamida;
- 5 N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[5-metil-2-(2-metilprop-1-enil)-1,3-oxazol-4-il]]acetamida;
- compuesto de N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(5-metil-2-piridin-2-il-1,3-oxazol-4-il)]acetamida con ácido fórmico (1:1);
- N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[5-(4-fluorofenil)-2H-tetrazol-2-il]]acetamida;
- N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]]acetamida;
- 10 N-[[[(2S)-4-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]]acetamida;
- 4-[4-[2-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]-5-metil-1,3-oxazol-4-il]-N,N-dimetilbenzamida;
- 2-[2-[4-(acetilamino)fenil]-5-metil-1,3-oxazol-4-il]-N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
- N-[[[(2S)-4-(1,2,3-benzotiadiazol-6-ilmetil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]]acetamida;
- N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]pentanamida;
- 15 N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-4-metilpentanamida;
- N-[[4-[3-(3,4-diclorofenil)propil]morfolin-2-il]metil]-2-fenoxiacetamida;
- trifluoroacetato de 2-ciclohexil-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-acetamida;
- 2-(4-clorofenil)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]propanamida;
- N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)]acetamida;
- 20 2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]-N-[[[(2S)-4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]morfolin-2-il]metil]acetamida;
- N-[[[(2S)-4-[3-cloro-1-benzotien-2-il]metil]morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]]acetamida;
- 2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]-N-[[[(2S)-4-(2-metilpro-2-enil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
- 2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]-N-[[[(2S)-4-(1-feniletil)morfolin-2-il]metil]acetamida;
- N-[[[(2S)-4-(3-ciano-4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]]acetamida;
- 25 N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1,3-oxazol-4-il]]acetamida;
- N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]ciclopropano-carboxamida;
- N-[[[(2S)-4-[2-(3-clorofenoxi)etil]morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]]acetamida;
- N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobenzoil)morfolin-2-il]metil]-2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]]acetamida; y
- 4-[3-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.
- 30 2. Un compuesto de la fórmula (1) según la reivindicación 1, que es 2-[3-(aminosulfonil)fenil]-N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida o un solvato de la misma.
3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en mezcla con uno o más diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 35 4. Un compuesto de la fórmula (1) como se define en la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para uso como producto farmacéutico.
5. El uso de un compuesto de la fórmula (1) como se define en la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.