

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 529**

51 Int. Cl.:

C07D 265/30 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2012 E 12727633 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2718271**

54 Título: **Derivados de benzamida sustituida**

30 Prioridad:

10.06.2011 EP 11169441

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

24.09.2015

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

GALLEY, GUIDO;
NORCROSS, ROGER;
PFLIEGER, PHILIPPE y
TRUSSARDI, RENÉ

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

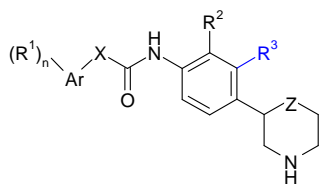
ES 2 546 529 T3

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 benzamida sustituida

5 La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula



en la que:

10 R^1 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido por halógeno o $C(O)NH_2$, o es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, ciano o alcoxi inferior sustituido por halógeno, o es 2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, o es 6-(trifluorometil)-pirazin-2-ilo o 5-(trifluorometil)pirazin-2-ilo o es 6-(trifluorometil)pirimidin-4-ilo, o es 6-(trifluorometil)-piridin-3-ilo, o es 5-cianopirazin-2-ilo o es 2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilo;

15 n es el número 1 ó 2

R^2 es halógeno, alquilo inferior o ciano y R^3 es hidrógeno, o

R^2 es hidrógeno y R^3 es halógeno, alquilo inferior o ciano;

X es un enlace, $-NR'$ -, $-CH_2NH$ - o $-CHR'$ -;

R' es hidrógeno o alquilo inferior;

20 Z es un enlace, $-CH_2$ - u $-O$ -;

Ar es fenilo o es heteroarilo elegido entre el grupo formado por 1H-indazol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 1H-pirazol-5-ilo;

y el compuesto (S)-N-(3-fluoro-4-(morfolin-2-il)fenil)-5-trifluorometil)pirazin-2-carboxamida,

o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente apropiada de los mismos.

25

La invención incluye todas las mezclas racémicas, todos los enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes.

La presente invención abarca además todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

30 La WO 2011/023795 describe derivados de (tio)morfolina con una estructura similar a la del presente invento con afinidad a receptores SIP. El problema que ha de resolverse es diferente al del presente invento.

Ahora se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I tienen buena afinidad con los receptores asociados con las aminas traza (TAARs), en especial con el TAAR1. Estos compuestos pueden utilizarse para el tratamiento de la depresión, los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos psicóticos como son la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas, por ejemplo la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la hipertensión, el abuso de sustancias y los trastornos metabólicos, por ejemplo los trastornos de ingestión de comida, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipidemia, los trastornos de consumo y asimilación de energía, los trastornos y malfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano y los trastornos cardiovasculares.

45 Algunos de los efectos fisiológicos (es decir, efectos cardiovasculares, hipotensión, inducción de sedación) que se han publicado para los compuestos que pueden fijarse sobre los receptores adrenérgicos (WO 02/076950, WO 97/12874 o EP 0717 037), pueden considerarse efectos secundarios no deseables en el caso de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, antes descritas. Por lo tanto, sería deseable obtener medicamentos que tengan selectividad para el receptor TAAR1 frente a los receptores adrenérgicos. Los objetos de la presente invención poseen selectividad para el receptor TAAR1 con preferencia sobre los receptores adrenérgicos, en particular una buena selectividad frente a los receptores adrenérgicos alfa-1 y alfa-2 humanos y murinos.

55 Las aminas biogénicas clásicas (serotonina, norepinefrina, epinefrina, dopamina, histamina) desempeñan roles importantes como neurotransmisores del sistema nervioso central y periférico [1]. Su síntesis y almacenaje, así como su degradación y reabsorción después de la liberación, están estrechamente regulados. Se sabe que el desequilibrio en los niveles de las aminas biogénicas provoca la alteración de la función cerebral en muchos estados patológicos [2-5]. Un segundo grupo de compuestos amínicos endógenos, las llamadas aminas traza (TAs) se solapan significativamente con las aminas biogénicas clásicas en lo que respecta a la estructura, metabolismo y localización subcelular. Las TAs incluyen a la p-tiramina, β -feniletilamina, triptamina y octopamina, que están

presentes en el sistema nervioso de los mamíferos por lo general en niveles más bajos que las aminas biogénicas clásicas [6].

Su desregulación se ha asociado con varias enfermedades psiquiátricas, por ejemplo la esquizofrenia y la depresión [7] y con otros estados patológicos, por ejemplo el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, los dolores de cabeza de tipo migraña, la enfermedad de Parkinson, el abuso de sustancias y los trastornos de ingestión de comida [8, 9].

Durante mucho tiempo se ha formulado como hipótesis la existencia de los receptores específicos de las TA en base a los sitios de fijación de las TA de alta afinidad anatómicamente discretos en el SNC de los humanos y de otros mamíferos [10, 11]. Se cree, por tanto, que los efectos farmacológicos de las TAs están mediados por los mecanismos bien conocidos de las aminas biogénicas clásicas, ya sea desencadenando su liberación, ya sea inhibiendo su reabsorción o provocando su "reacción cruzada" con sus sistemas receptores [9, 12, 13]. Este panorama cambió significativamente con la reciente identificación de diversos componentes del nuevo grupo de los GPCRs, los receptores asociados con las aminas traza (TAARs) [7, 14]. Hay 9 genes TAAR en los humanos (incluidos 3 pseudo-genes) y 16 genes en los ratones (incluido 1 pseudogén). Los genes de TAAR no contienen intrones (salvo una excepción: el TAAR2 contiene 1 intrón) y están ubicados en sitios contiguos dentro del mismo segmento cromosómico. La relación filo-genética de los genes de receptor, de acuerdo con la comparación de similitudes del farmacóforo GPCR en profundidad y los datos farmacológicos, sugieren que estos receptores forman tres subgrupos distintos [7, 14]. El TAAR1 está en un primer subgrupo de cuatro genes (TAAR1-4) altamente conservados entre humanos y roedores. Las TAs activan a los TAAR1 través de los Gas. Se ha demostrado que la desregulación de los TAs contribuye a la etiología de varias enfermedades, por ejemplo la depresión, la psicosis, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, el abuso de sustancias, la enfermedad de Parkinson, el dolor de cabeza de tipo migraña, los trastornos de ingestión de comida, los trastornos metabólicos y por ello los ligandos de TAAR1 tienen un potencial elevado para el tratamiento de estas enfermedades.

Por consiguiente, existe un amplio interés por mejorar los conocimientos acerca de los receptores asociados con las aminas traza.

Referencias citadas

- 1 Deutch, A.Y. y Roth, R.H., Neurotransmitters, en: Fundamental Neuroscience (2ª ed.) (Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Roberts, J.L. y Squire, L.R., coords.), pp. 193-234, Academic Press, 1999;
- 2 Wong, M.L. y Licinio, J., Research and tratamiento approaches to depression; Nat. Rev. Neurosci. 2, 343-351, 2001;
- 3 Carlsson, A. y col., Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence; Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 41, 237-260, 2001;
- 4 Tuite, P. y Riss, J., Recent developments in the pharmacological tratamiento of Parkinson's disease; Expert Opin. Investig. Drugs 12, 1335-1352, 2003;
- 5 Castellanos, F.X. y Tannock, R., Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes; Nat. Rev. Neurosci. 3, 617-628, 2002;
- 6 Usdin, Earl y Sandler, Merton, coordinadores; Psychopharmacology Series, vol. 1: Trace Amines and the Brain [actas de un grupo de estudio de la 14ª convención anual del American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico] (1976);
- 7 Lindemann, L. y Hoener, M., A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family; Trends in Pharmacol. Sci. 26, 274-281, 2005;
- 8 Branchek, T.A. y Blackburn, T.P., Trace amine receptors as targets for novel therapeutics: legend, myth and fact. Curr. Opin. Pharmacol. 3, 90-97, 2003;
- 9 Premont, R.T. y col., Following the trace of elusive amines; Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 98, 9474-9475, 2001;
- 10 Mousseau, D.D. y Butterworth, R.F., A high-affinity [3H] tryptamine binding site in human brain; Prog. Brain Res. 106, 285-291, 1995;
- 11 McCormack, J.K. y col., Autoradiographic localization of tryptamine binding sites in the rat and dog central nervous system; J. Neurosci. 6, 94-101, 1986;
- 12 Dyck, L.E., Release of some endogenous trace amines from rat striatal slices in the presence and absence of a monoamine oxidase inhibitor; Life Sci. 44, 1149-1156, 1989;
- 13 Parker, E.M. y Cubeddu, L.X., Comparative effects of amphetamine, phenylethylamine and related drugs on dopamine efflux, dopamine uptake and mazindol binding; J. Pharmacol. Exp. Ther. 245, 199-210, 1988;
- 14 Lindemann, L. y col., Trace amine associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors; Genomics 85, 372-385, 2005.

Son objetos de la presente invención los nuevos compuestos de la fórmula I y (S)-N-(3-fluoro-4-(morfolin-2-il)fenil)-5-trifluorometil)pirazin-2-carboxamida, y sus sales farmacéuticamente aceptables, su empleo para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades relacionadas con la función biológica de los receptores asociados con las aminas traza, su obtención y los medicamentos basados en un compuesto según la invención para el control o la prevención de enfermedades tales como la depresión, los trastornos de ansiedad, el trastorno

bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos psicóticos como la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, el abuso de sustancias y los trastornos metabólicos como son los trastornos de ingestión de comida, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipidemia, los trastornos de consumo y asimilación de energía, los trastornos y malfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano y los trastornos cardiovasculares.

Las indicaciones preferidas para el uso de los compuestos de la presente invención son la depresión, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la ansiedad, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) y la diabetes.

Tal como se emplea aquí, el término "alquilo inferior" indica un grupo saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo el metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferidos son grupos que tienen 1 - 4 átomos de carbono.

Tal como se emplea aquí, el término "alcoxi inferior" indica un grupo, en el que el resto alquilo tiene el significado definido antes y está unido a través de un átomo de oxígeno.

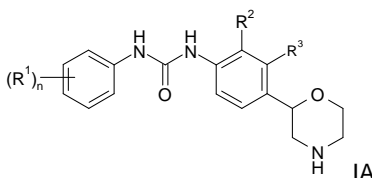
El término "halógeno" indica cloro, yodo, flúor o bromo.

Tal como se emplea aquí, el término "alquilo inferior sustituido por halógeno" indica un grupo saturado de cadena lineal o ramifica que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, definido antes con el término "alquilo inferior", en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un átomo de halógeno. Un átomo de halógeno preferido es el flúor. Son ejemplos de estos grupos el CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ o CH₂CHF₂.

Tal como se emplea aquí, el término "alcoxi inferior sustituido por halógeno" indica un grupo alcoxi recién definido y en el que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por halógeno, por ejemplo OCH₃, OCHF₂, OCH₂F, OCH₂CF₃ o OCH₂CHF₂.

El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales formadas por reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Una forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula IA



en la que:

R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido por halógeno o C(O)NH₂, o es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, ciano o alcoxi inferior sustituido por halógeno, o es 2,2-difluorbenzo[d]-[1,3]dioxol-5-ilo, o es 6-(trifluormetil)pirazin-2-ilo o 5-(trifluormetil)pirazin-2-ilo o es 6-(trifluormetil)-pirimidin-4-ilo, o es 6-(trifluormetil)piridin-3-ilo, o es 5-cianopirazin-2-ilo o es 2-(trifluormetil)pirimidin-4-ilo;

n es el número 1 ó 2;

R² es halógeno, alquilo inferior o ciano y R³ es hidrógeno, o

R² es hidrógeno y R³ es halógeno, alquilo inferior o ciano;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente apropiada de los mismos, por ejemplo los compuestos siguientes:

1-(3-ciano-fenil)-3-((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea

1-(3-ciano-fenil)-3-((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea

(RS)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(3-cianofenil)urea

(S)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(3-cianofenil)urea

(R)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(3-cianofenil)urea

1-(3-ciano-5-fluor-fenil)-3-((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea

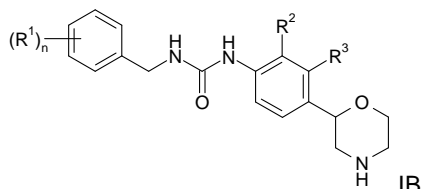
1-(3-ciano-4-fluor-fenil)-3-((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea

(S)-1-(5-ciano-2-metoxifenil)-3-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)urea

(R)-1-(5-ciano-2-metoxifenil)-3-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)urea

- (R)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)urea
 (S)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)urea
 (R)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(5-ciano-2-(difluor-metoxi)fenil)urea
 (S)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(5-ciano-2-(difluor-metoxi)fenil)urea
 5 1-(5-ciano-2-fluor-fenil)-3-((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea
 1-((R)-2-bromo-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-urea
 1-((S)-2-bromo-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-urea
 1-(3-ciano-5-fluor-fenil)-3-((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea
 1-((R)-2-bromo-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(5-ciano-2-difluor-metoxi-fenil)-urea
 10 1-((S)-2-bromo-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(5-ciano-2-difluor-metoxi-fenil)-urea
 (R)-1-(3-ciano-2-fluorfenil)-3-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)urea
 (R)-1-(3-ciano-4-fluorfenil)-3-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)urea
 1-(5-ciano-2-difluormetoxi-fenil)-3-((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea
 1-(5-ciano-2-difluormetoxi-fenil)-3-((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea
 15 (S)-1-(5-ciano-2-etoxifenil)-3-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)urea o
 (R)-1-(5-ciano-2-etoxifenil)-3-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)urea.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula IB



20 en la que:

R^1 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido por halógeno o $C(O)NH_2$, o es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, ciano o alcoxi inferior sustituido por halógeno, o es 2,2-difluorbenzo[d]-[1,3]dioxol-5-ilo, o es 6-(trifluorometil)pirazin-2-ilo o 5-(trifluorometil)pirazin-2-ilo o es 6-(trifluorometil)-pirimidin-4-ilo, o es 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo, o es 5-cianopirazin-2-ilo o es 2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilo;

n es el número 1 ó 2;

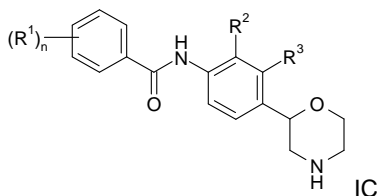
R^2 es halógeno, alquilo inferior o ciano y R^3 es hidrógeno, o

R^2 es hidrógeno y R^3 es halógeno, alquilo inferior o ciano;

30 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente apropiada de los mismos, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 1-(3-ciano-bencil)-3-((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea
 1-(3-ciano-bencil)-3-((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea
 (R)-1-(3-(difluormetoxi)bencil)-3-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)urea o
 35 (S)-1-(3-(difluormetoxi)bencil)-3-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)urea.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula IC



40 en la que:

R^1 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido por halógeno o $C(O)NH_2$, o es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, ciano o alcoxi inferior sustituido por halógeno, o es 2,2-difluorbenzo[d]-[1,3]dioxol-5-ilo, o es 6-(trifluorometil)pirazin-2-ilo o 5-(trifluorometil)pirazin-2-ilo o es 6-(trifluorometil)-pirimidin-4-ilo, o es 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo, o es 5-cianopirazin-2-ilo o es 2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilo;

n es el número 1 ó 2;

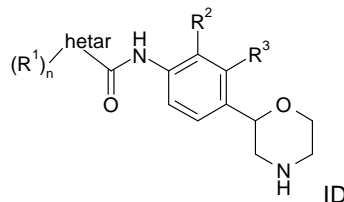
R^2 es halógeno, alquilo inferior o ciano y R^3 es hidrógeno, o

R^2 es hidrógeno y R^3 es halógeno, alquilo inferior o ciano;

50 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente apropiada de los mismos; por ejemplo el compuesto siguiente:

(S)-4-cloro-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)benzamida.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula ID



5

en la que:

R^1 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido por halógeno o $C(O)NH_2$, o es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, ciano o alcoxi inferior sustituido por halógeno, o es 2,2-difluorbenzo[d]-[1,3]dioxol-5-ilo, o es 6-(trifluormetil)pirazin-2-ilo o 5-(trifluormetil)pirazin-2-ilo o es 6-(trifluormetil)-pirimidin-4-ilo, o es 6-(trifluormetil)piridin-3-ilo, o es 5-cianopirazin-2-ilo o es 2-(trifluormetil)pirimidin-4-ilo;

n es el número 1 ó 2;

R^2 es halógeno, alquilo inferior o ciano y R^3 es hidrógeno, o

R^2 es hidrógeno y R^3 es halógeno, alquilo inferior o ciano;

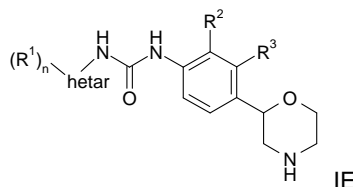
hetar se elige entre el grupo formado por 1H-indazol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 1H-pirazol-5-ilo;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente apropiada de los mismos, por ejemplo los compuestos siguientes:

(R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-amida del ácido 6-fluor-1H-indazol-3-carboxílico
 (S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-amida del ácido 6-fluor-1H-indazol-3-carboxílico
 ((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-amida del ácido 1-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico
 ((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-amida del ácido 1-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico
 ((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-amida del ácido 2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-carboxílico
 (RS)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (R)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 ((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-amida del ácido 2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-carboxílico
 2-cloro-N-((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-6-metoxi-isonicotinamida
 2-cloro-N-((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-6-metoxi-isonicotinamida
 (RS)-N-(2-ciano-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamida
 (S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamida
 (R)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (R)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (R)-6-cloro-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)nicotinamida
 (S)-6-cloro-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)nicotinamida
 6-cloro-N-((R)-2-metil-4-morfolin-2-il-fenil)-nicotinamida
 (S)-1-(3-(difluormetoxi)fenil)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-(difluormetoxi)fenil)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-4-ciano-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)picolinamida
 (R)-4-ciano-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)picolinamida
 (S)-6-ciano-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)picolinamida
 (S)-1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (R)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-2-(trifluormetil)iso-nicotinamida
 (R)-2-etoxi-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)isonicotinamida
 (R)-6-etoxi-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)nicotinamida
 (R)-1-(4-(difluormetoxi)fenil)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-2-(trifluormetil)-isonicotinamida
 (S)-2-etoxi-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)isonicotinamida
 (S)-6-etoxi-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)nicotinamida
 (S)-1-(4-(difluormetoxi)fenil)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (R)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-2-etoxiisonicotinamida
 (R)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-etoxiisonicotinamida
 (R)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-(difluormetoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-2-etoxiisonicotinamida
 (S)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-etoxiisonicotinamida
 (S)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-(difluormetoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

- (R)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-cianopicolinamida
 (S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-cianopicolinamida
 (S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-5-cianopicolinamida
 (R)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-5-cianopicolinamida
 5 (S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-cianonicotinamida
 (R)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-cianonicotinamida
 (S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-(difluormetoxi)fenil)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 10 (S)-4-cloro-6-ciano-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-picolinamida
 (S)-2-ciano-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metoxi-isonicotinamida
 (S)-1-(4-ciano-2-fluorfenil)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-ciano-2-fluor-fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-ciano-2-fluorfenil)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 15 (S)-1-(4-cianofenil)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-2-ciano-6-metiliso-nicotinamida
 (S)-2-ciano-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metiliso-nicotinamida
 (S)-N4-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metilpiridina-2,4-dicarboxamida
 (S)-2-ciano-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metiliso-nicotinamida
 20 (S)-6-cloro-N4-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)piridina-2,4-dicarboxamida
 (S)-6-etil-N4-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)piridina-2,4-dicarboxamida
 (S)-N4-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metilpiridina-2,4-dicarboxamida
 (S)-N4-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metilpiridina-2,4-dicarboxamida
 (S)-N4-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metoxipiridina-2,4-dicarboxamida
 25 (S)-2-ciano-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metoxiiso-nicotinamida
 (S)-N4-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metilpiridina-2,4-dicarboxamida
 (S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-2-ciano-6-metiliso-nicotinamida
 (S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-2-ciano-6-metoxiiso-nicotinamida
 (S)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(6-(trifluormetil)-pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 30 (S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(6-(trifluormetil)-pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(6-(trifluormetil)-pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(6-(trifluormetil)-pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(6-(trifluormetil)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(6-(trifluormetil)-piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 35 (S)-1-(5-cianopirazin-2-il)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(2-(trifluormetil)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-4-cloro-6-ciano-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-picolinamida
 (S)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(5-(trifluormetil)-pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-5-ciano-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metil-picolinamida
 40 (S)-5-ciano-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metil-picolinamida
 (S)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-5-(trifluormetil)-pirazina-2-carboxamida o
 (S)-6-etoxi-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)nicotinamida.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula IE
 45



en la que:

- 50 R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido por halógeno o C(O)NH₂, o es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, ciano o alcoxi inferior sustituido por halógeno, o es 2,2-difluorbenzo[d]-[1,3]dioxol-5-ilo, o es 6-(trifluormetil)pirazin-2-ilo o 5-(trifluormetil)pirazin-2-ilo o es 6-(trifluormetil)-pirimidin-4-ilo, o es 6-(trifluormetil)piridin-3-ilo, o es 5-cianopirazin-2-ilo o es 2-(trifluormetil)pirimidin-4-ilo;
 55 n es el número 1 ó 2;
 R² es halógeno, alquilo inferior o ciano y R³ es hidrógeno, o
 R² es hidrógeno y R³ es halógeno, alquilo inferior o ciano;

hetar se elige entre el grupo formado por 1H-indazol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 1H-pirazol-5-ilo;

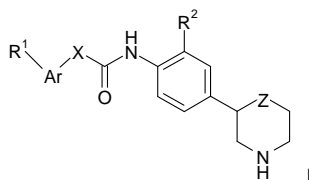
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente apropiada de los mismos, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 5 1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea
 1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea
 1-((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-urea
 1-((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-urea
 (RS)-1-(2-cloro-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(6-cloro-piridin-3-il)-urea
 (S)-1-(2-cloro-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(6-cloro-piridin-3-il)-urea
 10 (R)-1-(2-cloro-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(6-cloro-piridin-3-il)-urea
 (RS)-1-(2-bromo-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(6-cloropiridin-3-il)urea
 (RS)-1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-(2-cloro-4-pirrolidin-3-il-fenil)-urea
 (R)-1-(6-cloropiridin-3-il)-3-(2-metil-4-(morfolin-2-il)fenil)urea
 (R)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(6-(trifluorometil)-piridin-3-il)urea
 15 (S)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(6-(trifluorometil)-piridin-3-il)urea
 1-((S)-2-cloro-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-urea
 1-((R)-2-cloro-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-urea
 (S)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(5-(trifluorometil)-piridin-2-il)urea
 (R)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(5-(trifluorometil)-piridin-2-il)urea
 20 (R)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(5-cloropiridin-2-il)urea
 (S)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(5-cloropiridin-2-il)urea
 (R)-1-(2-bromo-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(6-cianopiridin-3-il)urea
 (S)-1-(2-bromo-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(6-cianopiridin-3-il)urea
 25 1-((R)-2-bromo-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(6-cloro-piridin-3-il)-urea
 1-((S)-2-bromo-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(6-cloro-piridin-3-il)-urea
 1-((S)-2-bromo-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-urea o
 1-((R)-2-bromo-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-urea.

30 Otros objetos de la presente invención son los compuestos de la fórmula I, en la que Z es un enlace o -CH₂-, por ejemplo los compuestos siguientes:

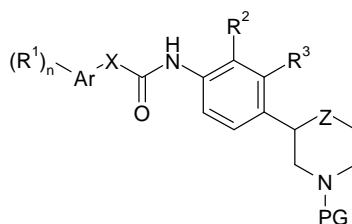
- (RS)-1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-(2-cloro-4-pirrolidin-3-il-fenil)-urea
 (RS)-1-(2-cloro-4-(piperidin-3-il)fenil)-3-(6-cloropiridin-3-il)urea o
 (RS)-6-cloro-N-(2-cloro-4-piperidin-3-il-fenil)-nicotinamida.

35 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula

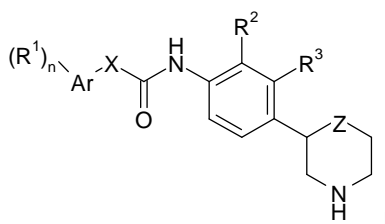


en la que:

- 40 R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior o es fenilo, opcionalmente sustituido por halógeno;
 R² es halógeno, alquilo inferior o ciano;
 X es un enlace, -NR', -CH₂NH- o -CHR'-;
 R' es hidrógeno o alquilo inferior;
 45 Z es un enlace, -CH₂- u -O-;
 Ar es fenilo o heteroarilo elegido entre el grupo formado por 1H-indazol-3-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 1H-pirazol-5-ilo;
 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente apropiada de los mismos.
- 50 Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos conocidos de la técnica, por ejemplo, por procesos descritos a continuación; dicho proceso consiste en:
- a) eliminar el grupo protector de N de los compuestos de la fórmula



para generar un compuesto de la fórmula



5

en la que PG es un grupo protector de N elegido entre $-C(O)O$ -tert-butilo y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

10

La obtención de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede efectuarse por métodos de síntesis sucesivos o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se representan en los siguientes esquemas 1-7 y en la descripción de 138 ejemplos específicos. Los expertos ya conocen los métodos necesarios para efectuar la reacción y purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes e índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados definidos anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

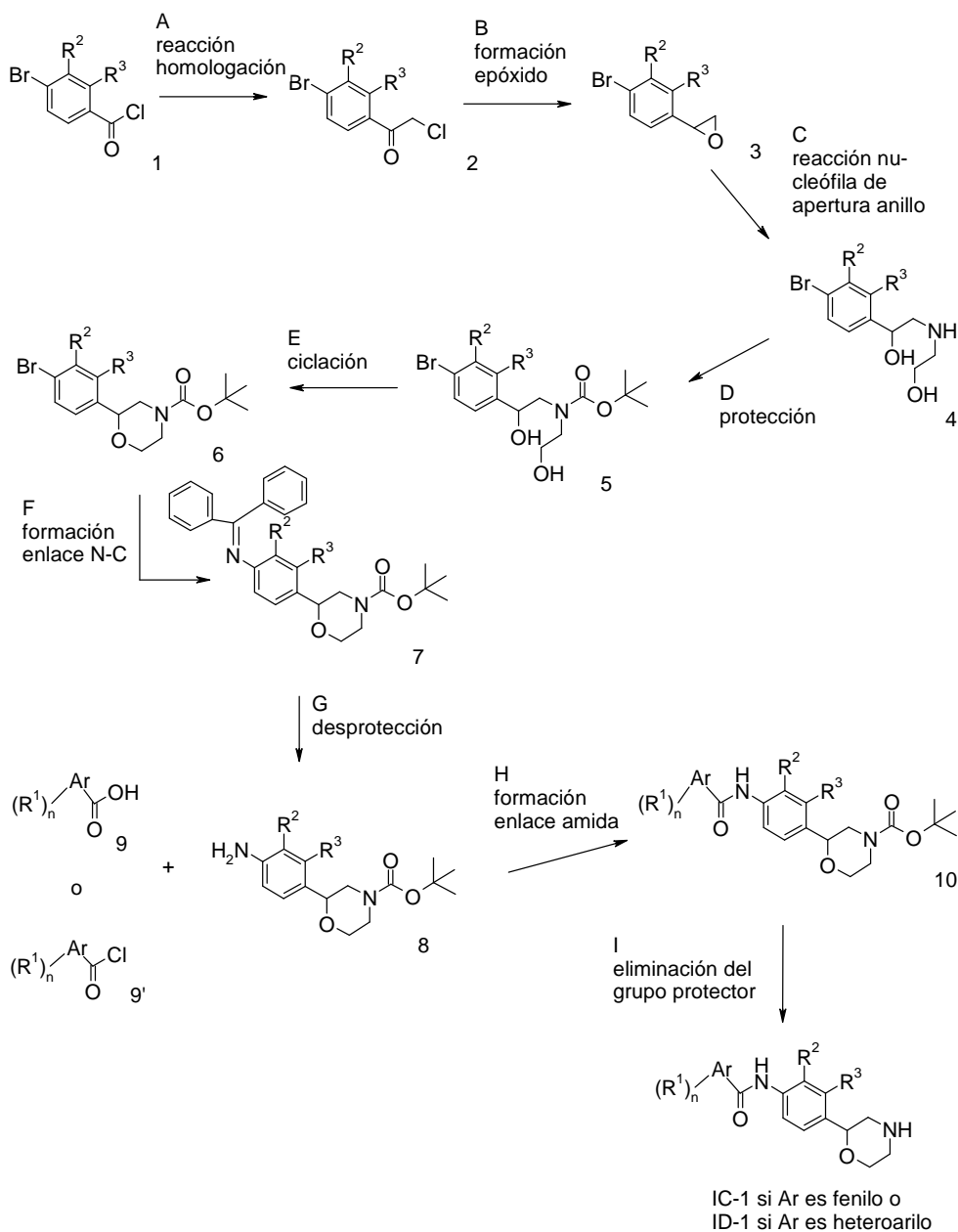
15

Con mayor detalle, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos que se indican a continuación, por métodos que se indican en los ejemplos o por métodos similares. Los expertos ya conocen las condiciones apropiadas para cada paso de reacción individual. El orden de la reacción no se limita al representado en los esquemas de 1 a 7, sino que, en función de los materiales de partida y de su reactividad correspondiente, podrá alterarse a voluntad el orden de los pasos de reacción. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos similares a los descritos a continuación, por métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos o por métodos ya conocidos de la técnica.

20

25

Procedimiento general
Esquema 1



5 Los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente; R² es F o Cl y R³ es hidrógeno o R² es hidrógeno y R³ es F o Cl.

10 Paso A: Puede obtenerse la alfa-cloro-cetona 2 por una reacción de homologación del cloruro de acilo 1 que implica un tratamiento sucesivo, en primer lugar con (trimetilsilil)-diazometano y después con ácido clorhídrico concentrado. La reacción se lleva a cabo empleando como disolvente una mezcla de acetonitrilo, THF y éter de dietilo, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente.

15 Las condiciones preferidas son: mezclar los reactivos a 0-5°C, dejar que reaccionen a temperatura ambiente durante 30 minutos en el primer paso; y mezclar los reactivos a 0-5°C y dejar que reaccionen a temperatura ambiente durante 30 minutos en el segundo paso.

20 Paso B: La formación de epóxido puede realizar por un proceso gradual que implica la reducción de la alfa-cloro-cetona 2 por tratamiento con un agente reductor, por ejemplo el NaBH₄ o LiBH₄ en un disolvente, por ejemplo MeOH, EtOH, THF, dioxano, y después la ciclación del alfa-cloro-alcohol resultante por tratamiento con una base, por ejemplo metóxido sódico, etóxido sódico, tert-butóxido potásico o carbonato de cesio en el mismo disolvente.

Las condiciones preferidas son: NaBH_4 en etanol de 5°C a temperatura ambiente durante 1 hora y posterior tratamiento con metóxido sódico a temperatura ambiente durante 16 horas y después a 40°C durante 1 hora.

- 5 Paso C: La reacción de apertura nucleófila del anillo puede realizarse por tratamiento del epóxido 3 con 2-amino-etanol, opcionalmente en presencia de una base orgánica, por ejemplo la trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metil-morfolina, en un disolvente orgánico polar no prótico, por ejemplo éter, THF, dioxano o TBME.

10 Las condiciones preferidas son: emplear un exceso de 2-aminoetanol como base en THF, a temperatura ambiente durante 16 horas.

- 15 Paso D: La protección selectiva del grupo amino del amino-alcohol 4 puede realizarse por tratamiento con carbonato de di-tert-butilo, opcionalmente en presencia de una base orgánica, por ejemplo la trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina, en disolventes halogenados, por ejemplo diclorometano o 1,2-dicloroetano, o disolventes etéreos, por ejemplo éter de dietilo, dioxano, THF o TBME.

Las condiciones preferidas son: diclorometano en ausencia de una base, a temperatura ambiente durante 16 horas.

- 20 Paso E: La ciclación puede efectuarse por un proceso gradual que incluye la formación del éster sulfonato por tratamiento del diol 5 con un equivalente de cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina, en disolventes etéreos, por ejemplo éter de dietilo, dioxano, THF o TBME, y posterior ciclación por tratamiento con una base no nucleófila, por ejemplo tert-butóxido potásico o 2-metil-2-butóxido potásico, en disolventes etéreos, por ejemplo éter de dietilo, dioxano, THF o TBME.

- 25 Las condiciones preferidas para el primer paso son: trietilamina en THF, mezclar los reactivos a $0-5^\circ\text{C}$ y dejar que reaccionen a temperatura ambiente durante 30 minutos, después separación del producto secundario clorhidrato de trietilamina por filtración. Las condiciones preferidas para el segundo paso son: 2-metil-2-butóxido potásico en THF, mezclar los reactivos a $0-5^\circ\text{C}$ y dejar que reaccionen a temperatura ambiente durante 1 hora.

- 30 Paso F: La formación del enlace C-N puede llevarse a cabo por tratamiento del compuesto 6 con benzofenona-imina en presencia de un catalizador de paladio o de cobre, un ligando y una base, en disolventes por ejemplo dioxano, DME, THF, tolueno, DMF y DMSO, a una temperatura elevada, por ejemplo efectuando una reacción de Buchwald-Hartwig catalizada con paladio.

- 35 Las condiciones preferidas son: una cantidad catalíticamente suficiente de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), cantidad catalítica de (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y tert-butóxido sódico en dioxano a 100°C durante 1 hora.

- 40 Paso G: La eliminación del grupo protector de nitrógeno del compuesto 7 puede efectuarse por hidrogenación con hidrógeno a presión normal o elevada, o por hidrogenación de transferencia empleando el formiato amónico o ciclohexadieno como fuente de hidrógeno, con un catalizador por ejemplo PtO_2 , Pd-C o níquel Raney en disolventes por ejemplo MeOH, EtOH, H_2O , dioxano, THF, HOAc, EtOAc CH_2Cl_2 , CHCl_3 , DMF o sus mezclas.

- 45 Las condiciones preferidas son: formiato amónico en presencia de paladio sobre carbón, en MeOH a 60°C durante 1 hora.

Si se desea se puede separar la mezcla racémica de la amina quiral 8 en sus enantiómeros constituyentes efectuando una HPLC quiral.

- 50 Paso H: La formación del enlace amida puede realizarse con una reacción de condensación entre la amina 8 y un compuesto ácido carboxílico 9 en presencia de un reactivo de condensación, por ejemplo DCC, EDC, TBTU o HATU, en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina, N,N-diiso-propiletilamina o N-metilmorfolina, en disolventes halogenados, por ejemplo diclorometano o 1,2-dicloroetano, o en disolventes etéreos, por ejemplo éter de dietilo, dioxano, THF, DME o TBME.

- 55 Las condiciones preferidas son: TBTU con N-metil-morfolina en THF a $50-60^\circ\text{C}$ durante 18-48 horas.

- 60 Como alternativa, la formación del enlace amídico puede realizarse por una reacción de condensación entre la amina 8 y un compuesto cloruro de acilo 9' en disolventes halogenados, por ejemplo diclorometano o 1,2-dicloroetano, o disolventes etéreos, por ejemplo éter de dietilo, dioxano, THF, DME o TBME, en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.

Las condiciones preferidas son: trietilamina en THF a temperatura ambiente durante 18 horas.

Si se desea puede prepararse "in situ" el compuesto cloruro de acilo 9' a partir del correspondiente ácido carboxílico 9 por tratamiento con cloruro de oxalilo en disolventes halogenados, por ejemplo diclorometano o 1,2-dicloro-etano, o disolventes etéreos, por ejemplo éter de dietilo, dioxano, THF, DME o TBME, en presencia de un catalizador, por ejemplo DMF.

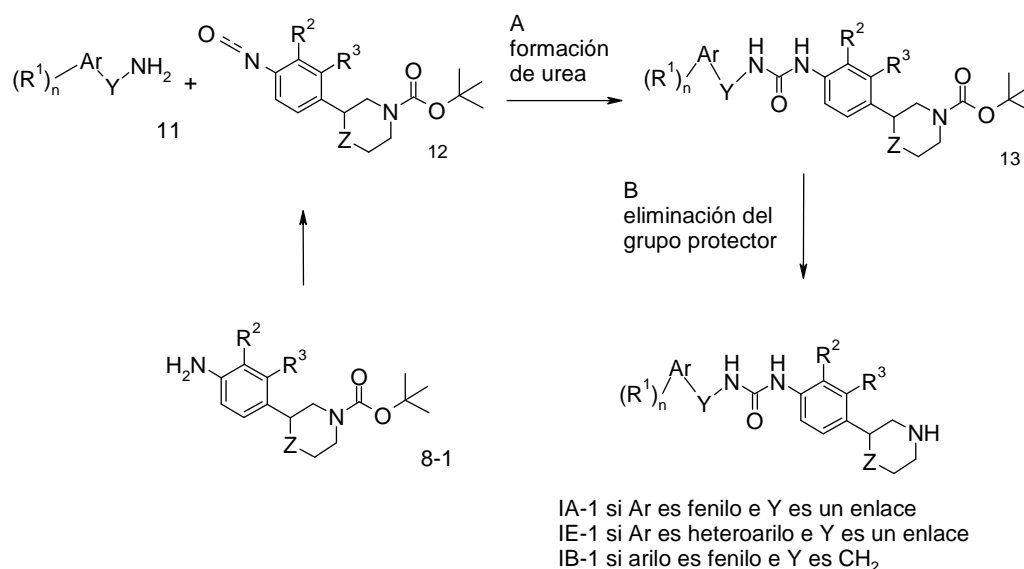
5 Las condiciones preferidas son: dicloroetano a temperatura ambiente durante 1 hora.

10 Paso I: La eliminación del grupo BOC protector de N puede efectuarse con ácidos inorgánicos, por ejemplo HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o ácidos orgánicos, por ejemplo CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico, en disolventes, por ejemplo CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O, entre 0 y 80°C.

Las condiciones preferidas son: CF₃COOH en acetonitrilo acuoso a 80°C durante 5 horas o HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante 16 horas.

15 Si se desea se puede separar la mezcla racémica de compuestos morfolina IC-1 o ID-1 en sus enantiómeros constituyentes efectuando una HPLC quiral.

Esquema 2



20 Los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente; R² es F o Cl y R³ es hidrógeno o R² es hidrógeno y R³ es F o Cl; e Y es un enlace o -CH₂-.

25 Paso A: La formación de urea puede realizarse por un procedimiento de dos pasos en un solo reactor, que implica en primer lugar la conversión de la amina 8-1 en el correspondiente isocianato 12 y posterior reacción "in situ" de este isocianato con el compuesto amina 11.

30 La formación del isocianato puede realizarse por tratamiento de la amina 8-1 con trifosgeno, difosgeno o fosgeno, en disolventes halogenados, por ejemplo diclorometano o 1,2-dicloroetano, en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, o una base inorgánica, por ejemplo carbonato sódico o carbonato potásico.

35 Las condiciones preferidas para la formación del isocianato 12 son: el trifosgeno y carbonato sódico en una mezcla de diclorometano y agua, a temperatura ambiente, durante 2-3 horas, y posterior tratamiento con la amina 11 en la misma mezcla de disolventes a temperatura ambiente durante 2 horas.

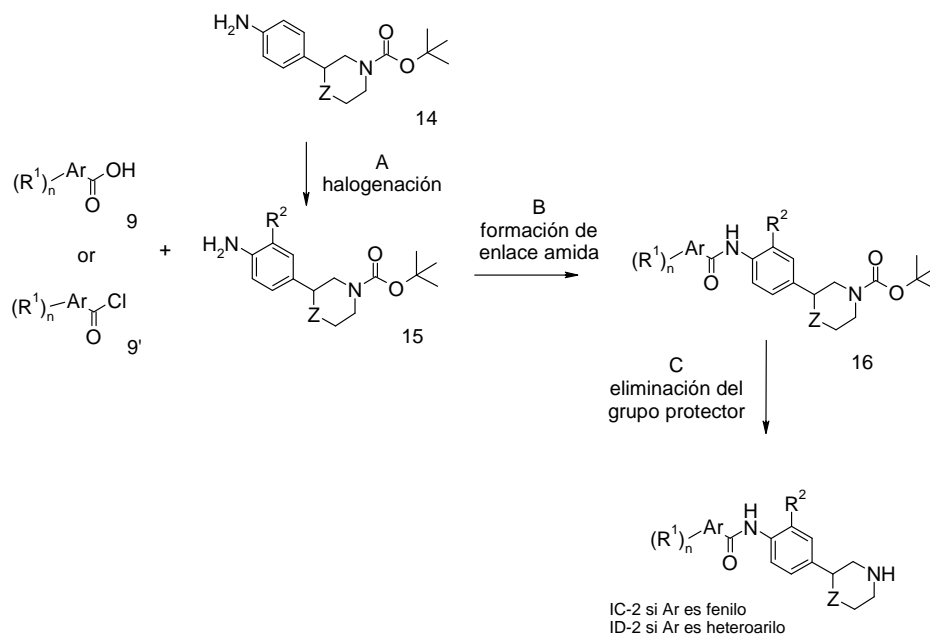
40 Paso B: La eliminación del grupo BOC protector de N puede efectuarse con ácidos inorgánicos, por ejemplo HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o ácidos orgánicos, por ejemplo CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico, en disolventes, por ejemplo CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O, entre 0 y 80°C.

Las condiciones preferidas son: CF₃COOH en acetonitrilo acuoso a 80°C durante 3 horas o HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante 16 horas.

Si se desea puede separarse la mezcla racémica de compuestos de morfolina IA-1, IE-1 o IB-1 en sus enantiómeros constituyentes efectuando una HPLC quiral.

Esquema 3

5



Los sustituyentes tienen los significados definidos previamente; R^2 es Cl, Br o I y Z es un enlace, $-\text{CH}_2-$ u O.

10 Paso A: Los compuestos anilina 14 pueden halogenarse de forma regioselectiva por reacción con un equivalente de agente halogenante, por ejemplo la N-clorosuccinimida, N-bromo-succinimida o N-yodosuccinimida. Los ejemplos de anilinas 14 apropiadas incluyen a los derivados de pirrolidina, en los que Z es un enlace [CAS 908334-28-1], los derivados de piperidina en los que Z es $-\text{CH}_2-$ [CAS 875798-79-1] y los derivados de morfolina en los que Z es O [CAS 1002726-96-6].

15

La reacción se lleva a cabo en disolventes orgánicos polares no próticos, por ejemplo DMF o NMP.

Las condiciones preferidas son: NBS en DMF a temperatura ambiente durante 15 minutos o NCS en DMF a 70°C durante 1 hora.

20

Paso B: La formación del enlace amídico puede realizarse por una reacción de condensación entre la amina 15 y un compuesto ácido carboxílico 9 en presencia de un reactivo de condensación, por ejemplo DCC, EDC, TBTU o HATU, en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina, N,N-diiso-propiletilamina o N-metilmorfolina, en disolventes halogenados, por ejemplo diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéreos, por ejemplo éter de dietilo, dioxano, THF, DME o TBME.

25

Las condiciones preferidas son: TBTU con N-metil-morfolina en THF a $50-60^\circ\text{C}$ durante 18-48 horas.

Como alternativa, la formación del enlace amídico puede realizarse por una reacción de condensación entre la amina 15 y un compuesto cloruro de acilo 9' en disolventes halogenados, por ejemplo diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéreos, por ejemplo éter de dietilo, dioxano, THF, DME o TBME, en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.

30

Las condiciones preferidas son: trietilamina en THF a temperatura ambiente durante 18 horas.

35

Si se desea, el compuesto cloruro de acilo 9' puede obtenerse "in situ" a partir del correspondiente ácido carboxílico 9 por tratamiento con cloruro de oxalilo en disolventes halogenados, por ejemplo diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéreos, por ejemplo éter de dietilo, dioxano, THF, DME o TBME, en presencia de un catalizador, por ejemplo DMF.

40

Las condiciones preferidas son: dicloroetano a temperatura ambiente durante 1 hora.

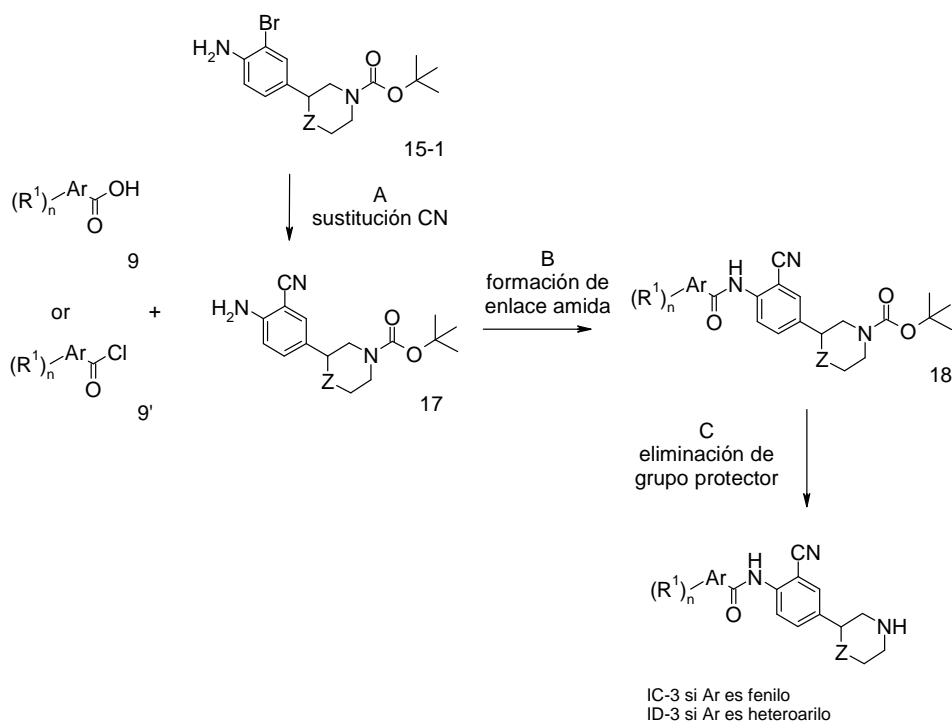
Paso C: Se puede efectuar la eliminación del grupo BOC protector de N con ácidos inorgánicos, por ejemplo HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o ácidos orgánicos, por ejemplo CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico, en disolventes por ejemplo CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O, entre 0 y 80°C.

5 Las condiciones preferidas son: CF₃COOH en acetonitrilo acuoso a 80°C durante 5 horas o HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante 16 horas.

Si se desea se puede separar la mezcla racémica de los compuestos morfolina IC-2 o ID-2 en sus enantiómeros constituyentes efectuando una HPLC quiral.

10

Esquema 4



15 Los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente; R² es CN y Z es un enlace, -CH₂- u O.

Paso A: Se pueden obtener los compuestos nitrilo aromáticos 17 por reacción de los compuestos aromáticos bromados 15-1 con sales cianuro metálico, por ejemplo cianuro potásico, cianuro sódico o cianuro de cobre (I), opcionalmente en presencia de un catalizador de paladio.

20

La reacción se lleva a cabo en disolventes orgánicos polares no próticos, por ejemplo DMF o NMP, a una temperatura elevada.

Las condiciones preferidas son: CuCN en NMP a 160°C durante 5 horas.

25

Paso B: La formación del enlace amídico puede realizarse por una reacción de condensación entre la amina 17 y un compuesto ácido carboxílico 9 en presencia de un reactivo de condensación, por ejemplo DCC, EDC, TBTU o HATU, en presencia de una base orgánica, por ejemplo la trietilamina, N,N-diiso-propiletilamina o N-metilmorfolina, en disolventes halogenados, por ejemplo diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéreos, por ejemplo éter de dietilo, dioxano, THF, DME o TBME.

30

Las condiciones preferidas son: TBTU con N-metil-morfolina en THF a 50-60°C durante 18-48 horas.

Como alternativa, la formación del enlace amídico puede realizarse por una reacción de condensación entre la amina 17 y un compuesto cloruro de acilo 9' en disolventes halogenados, por ejemplo diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéreos, por ejemplo éter de dietilo, dioxano, THF, DME o TBME, en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.

35

Las condiciones preferidas son: trietilamina en THF a temperatura ambiente durante 2 horas.

Si se desea se puede obtener "in situ" el compuesto cloruro de acilo 9' a partir del correspondiente ácido carboxílico 9 por tratamiento con cloruro de oxalilo en disolventes halogenados, por ejemplo diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéreos, por ejemplo éter de dietilo, dioxano, THF, DME o TBME, en presencia de un catalizador, por ejemplo DMF.

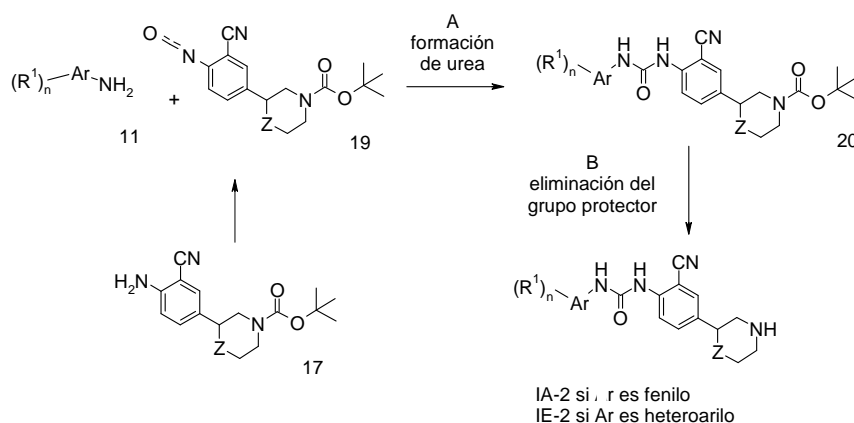
Las condiciones preferidas son: dicloroetano a temperatura ambiente durante 1 hora.

Paso C: Se puede efectuar la eliminación del grupo BOC protector de N con ácidos inorgánicos, por ejemplo HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o ácidos orgánicos, por ejemplo CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico, en disolventes, por ejemplo CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O, entre 0 y 80°C.

Las condiciones preferidas son: CF₃COOH en acetonitrilo acuoso a 80°C durante 5 horas o HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante 16 horas.

Si se desea se puede separar la mezcla racémica de los compuestos morfolina IC-3 y ID-3 en sus enantiómeros constituyentes efectuando una HPLC quiral.

Esquema 5



Los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, Z es un enlace, -CH₂- u O.

Paso A: Puede realizarse la formación de urea por un procedimiento de dos pasos en un solo reactor, que implica en primer lugar convertir la amina 17 en el correspondiente isocianato 19 y posterior reacción "in situ" de este isocianato con el compuesto amina 11.

La formación del isocianato puede realizarse por tratamiento de la amina 17 con trifosgeno, difosgeno o fosgeno en disolventes halogenados, por ejemplo diclorometano o 1,2-dicloroetano, en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina o N,N-diisopropiletilamina o una base inorgánica, por ejemplo carbonato sódico o carbonato potásico.

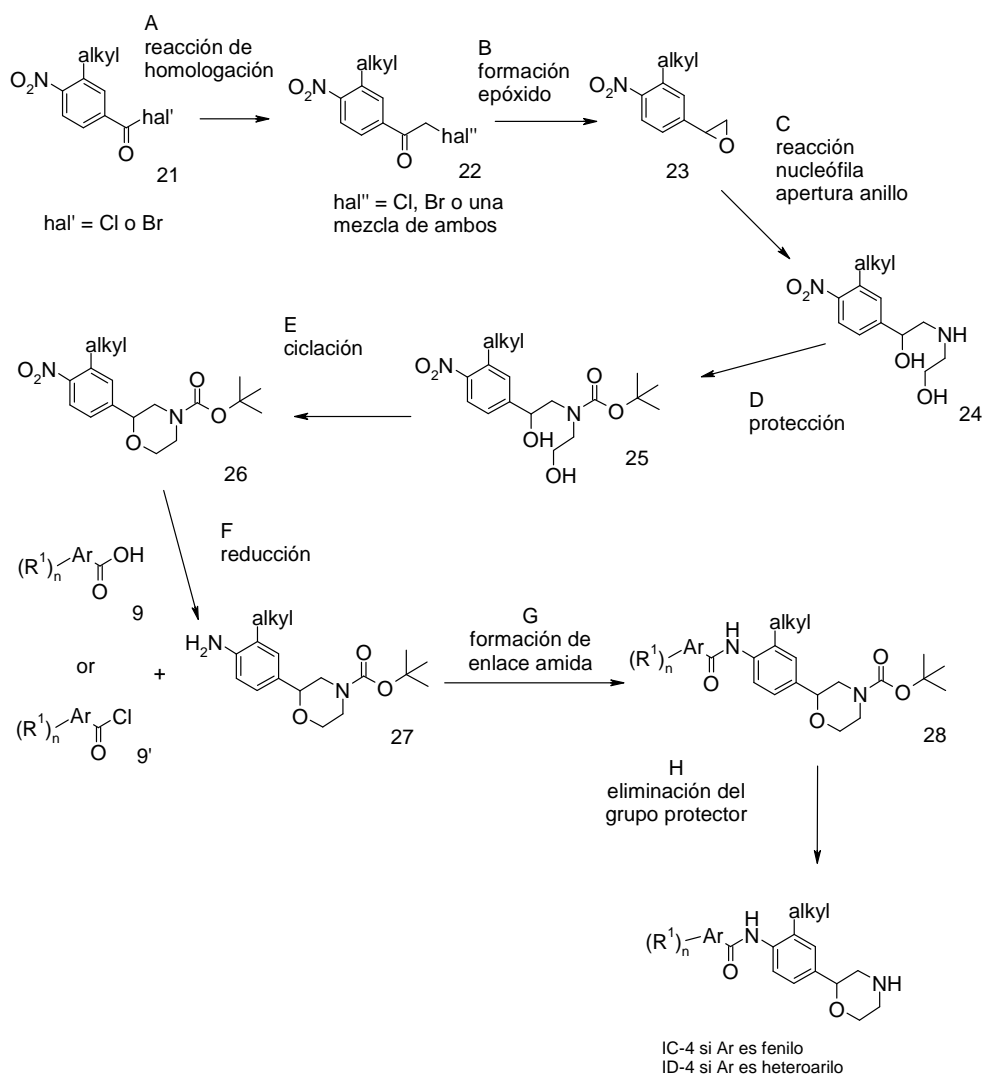
Las condiciones preferidas para formación del isocianato 19 son: trifosgeno y carbonato sódico en una mezcla de diclorometano y agua a temperatura ambiente durante 3 horas, y posterior tratamiento con la amina 11 en la misma mezcla de disolventes a temperatura ambiente durante 24-48 horas.

Paso B: Se puede efectuar la eliminación del grupo BOC protector de N con ácidos inorgánicos, por ejemplo HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o ácidos orgánicos, por ejemplo CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en disolventes, por ejemplo CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O, entre 0 y 80°C.

Las condiciones preferidas son: CF₃COOH en acetonitrilo acuoso a 80°C durante 4 horas o HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante 16 horas.

Si se desea, la mezcla racémica de compuestos morfolina IA-2 y IE-2 puede separarse en sus enantiómeros constituyentes efectuando una HPLC quiral.

Esquema 6



5

Los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

10 Paso A: Se pueden obtener las alfa-halo-cetonas 22 por una reacción de homologación de un haluro de acilo 21 [p.ej. $hal' = \text{cloro}$ y alquilo = metilo, CAS 35675-46-8] que implica un tratamiento sucesivo, en primer lugar con (trimetilsilil)-diazometano y después con ácido bromhídrico o ácido clorhídrico concentrados. La reacción se lleva a cabo empleando como disolvente una mezcla de acetonitrilo, THF y hexano, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente.

15 Las condiciones preferidas son: mezclar los reactivos a 0-5°C y dejar que reaccionen a temperatura ambiente durante 1 hora en el primer paso, y mezclar los reactivos a 0-5°C y dejar que reaccionen a temperatura ambiente durante 30 minutos en el segundo paso.

20 Paso B: La formación de epóxido puede realizarse por un proceso gradual que implica la reducción de las alfa-halo-cetonas 22 por tratamiento con un agente reductor, por ejemplo $NaBH_4$ o $LiBH_4$ en a disolvente, por ejemplo MeOH, EtOH, THF, dioxano, y posterior ciclación del alfa-halo-alcohol resultante por tratamiento con una base, por ejemplo metóxido sódico, etóxido sódico, tert-butóxido potásico o carbonato de cesio en el mismo disolvente.

Las condiciones preferidas son: $NaBH_4$ en etanol entre 5°C y temperatura ambiente durante 1 hora y posterior tratamiento con metóxido sódico a temperatura ambiente durante 16 horas.

25 Paso C: La apertura nucleófila del anillo puede realizarse por tratamiento del epóxido 23 con 2-aminoetanol, opcionalmente en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina, en un disolvente orgánico polar no prótico, por ejemplo éter, THF, dioxano o TBME.

Las condiciones preferidas son: emplear un exceso de 2-aminoetanol como base en THF a temperatura ambiente durante 16 horas.

5 Paso D: Puede efectuarse la protección selectiva del grupo amino de aminoalcohol 24 por tratamiento con carbonato de di-tert-butilo, opcionalmente en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina, en disolventes halogenados, por ejemplo diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéreos, por ejemplo éter de dietilo, dioxano, THF o TBME.

10 Las condiciones preferidas son: THF en ausencia de una base a temperatura ambiente durante 16 horas.

15 Paso E: Puede realizarse la ciclación por un proceso gradual que implica la formación del éster sulfonato por tratamiento del diol 25 con un equivalente de cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina, en disolventes etéreos, por ejemplo éter de dietilo, dioxano, THF o TBME, y posterior ciclación por tratamiento con una base no nucleófila, por ejemplo tert-butóxido potásico o 2-metil-2-butóxido potásico, en disolventes etéreos, por ejemplo éter de dietilo, dioxano, THF o TBME.

20 Las condiciones preferidas para el primer paso son: trietilamina en THF, mezclar los reactivos a 0-5°C y dejar que reaccionen a temperatura ambiente durante 1 hora, después separar el producto secundario clorhidrato de trietilamina por filtración. Las condiciones preferidas para el segundo paso son: 2-metil-2-butóxido potásico en THF, mezclar los reactivos a 0-5°C y dejar que reaccionen a temperatura ambiente durante 30 minutos.

25 Paso F: Puede efectuarse la reducción del grupo nitro del compuesto 26 por hidrogenación con hidrógeno a presión normal o elevada o por hidrogenación de transferencia empleando formiato amónico o ciclohexadieno como fuente de hidrógeno con un catalizador, por ejemplo PtO₂, Pd-C o níquel Raney, en disolventes, por ejemplo MeOH, EtOH, H₂O, dioxano, THF, HOAc, EtOAc CH₂Cl₂, CHCl₃, DMF o sus mezclas.

30 Las condiciones preferidas son: formiato amónico en presencia de paladio sobre carbón en MeOH a 60°C durante 1 hora.

35 Paso G: La formación del enlace amídico puede realizarse por una reacción de condensación entre la amina 27 y un compuesto ácido carboxílico 9 en presencia de un reactivo de condensación, por ejemplo DCC, EDC, TBTU o HATU en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina, N,N-diiso-propiletilamina o N-metilmorfolina- en disolventes halogenados- por ejemplo diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéreos- por ejemplo éter de dietilo, dioxano, THF, DME o TBME.

Las condiciones preferidas son: TBTU con N-metil-morfolina en THF a 50-60°C durante 18-48 horas.

40 Como alternativa, la formación del enlace amídico puede realizarse por una reacción de condensación entre la amina 27 y un compuesto cloruro de acilo 9' en disolventes halogenados, por ejemplo diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéreos, por ejemplo éter de dietilo, dioxano, THF, DME o TBME, en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.

45 Las condiciones preferidas son: trietilamina en THF a temperatura ambiente durante 2 horas.

50 Si se desea se puede obtener "in situ" el compuesto cloruro de acilo 9 a partir del correspondiente ácido carboxílico 9 por tratamiento con cloruro de oxalilo en disolventes halogenados, por ejemplo diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéreos, por ejemplo éter de dietilo, dioxano, THF, DME o TBME, en presencia de un catalizador, por ejemplo DMF.

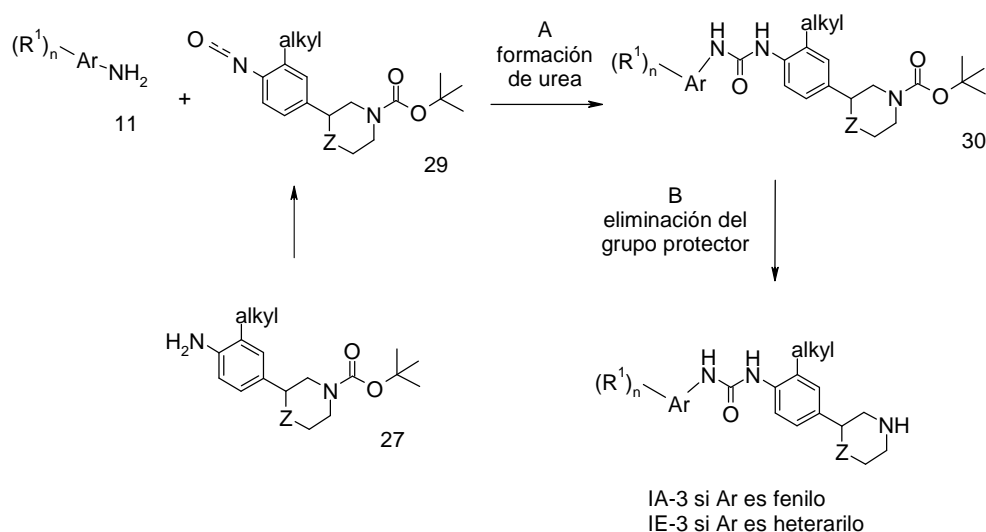
Las condiciones preferidas son: dicloroetano a temperatura ambiente durante 1 hora.

55 Paso H: Se puede efectuar la eliminación del grupo BOC protector de N con ácidos inorgánicos, por ejemplo HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o ácidos orgánicos, por ejemplo CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico, en disolventes, por ejemplo CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O, entre 0 y 80°C.

Las condiciones preferidas son: CF₃COOH en acetonitrilo acuoso a 80°C durante 4 horas o HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante 16 horas.

60 Si se desea se puede separar la mezcla racémica de compuestos morfolina IC-4 y ID-4 en sus enantiómeros constituyentes efectuando una HPLC quiral.

Esquema 7



5

Los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente; X es NH, R² es alquilo y Z es O.

Paso A: La formación de urea puede realizarse por un procedimiento de dos pasos en un solo reactor que implicar en primer lugar convertir la amina 27 en el correspondiente isocianato 29 y posterior reacción "in situ" de este isocianato con el compuesto amina 11.

La formación del isocianato puede realizarse por tratamiento de la amina 27 con trifosgeno, difosgeno o fosgeno en disolventes halogenados, por ejemplo diclorometano o 1,2-dicloroetano, en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina o N,N-diisopropiletilamina o una base inorgánica, por ejemplo carbonato sódico o carbonato potásico.

Las condiciones preferidas para formación del isocianato 29 son trifosgeno y carbonato sódico en una mezcla de diclorometano y agua a temperatura ambiente durante 2-3 horas, y posterior tratamiento con la amina 11 en la misma mezcla de disolventes a temperatura ambiente durante 2 horas.

Paso B: Se puede efectuar la eliminación del grupo BOC protector de N con ácidos inorgánicos, por ejemplo HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o ácidos orgánicos, por ejemplo CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico, en disolventes, por ejemplo CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O, entre 0 y 80°C.

Las condiciones preferidas son: CF₃COOH en acetonitrilo acuoso a 80°C durante 3 horas o HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante 16 horas.

Si se desea se puede separar la mezcla racémica de los compuestos morfolina IA-3 y IE-3 en sus enantiómeros constituyentes efectuando una HPLC quiral.

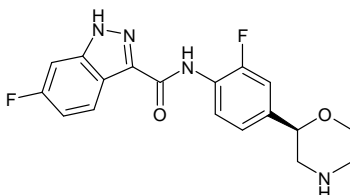
Aislamiento y purificación de los compuestos
 El aislamiento y purificación de los compuestos y de los compuestos intermedios aquí descritos puede efectuarse, si se desea, por cualquier procedimiento idóneo de separación o purificación, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía de columna, cromatografía de capa fina, cromatografía de capa gruesa, cromatografía de líquidos preparativa de alta presión o de baja presión o por una combinación de estos procedimientos. Las ilustraciones específicas de los procedimientos idóneos de separación y aislamiento pueden encontrarse en relación con las obtenciones y ejemplos que siguen. Sin embargo, como es obvio, pueden utilizarse también otros procedimientos equivalentes de separación y aislamiento. Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la fórmula I pueden separarse por HPLC quiral. Las mezclas racémicas de los compuestos intermedios quirales pueden separarse también por HPLC quiral.

Salas de los compuestos de la fórmula I
 Los compuestos de la fórmula I son básicos y pueden convertirse en las correspondientes sales de adición de ácido. La conversión puede realizarse por tratamiento por lo menos con una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, por ejemplo del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o de ácidos orgánicos, por ejemplo de ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido

oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Por ejemplo, se disuelve la base libre en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo en éter de dietilo, acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol y similares, y se añade el ácido en un disolvente similar. Se mantiene la temperatura entre 0°C y 50°C. La sal resultante precipita espontáneamente y puede disolverse en un disolvente menos polar.

Ejemplo 1

((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-amida del ácido 6-fluor-1H-indazol-3-carboxílico



a) 2-cloro-1-(4-bromo-3-fluor-fenil)-etanona

A una solución agitada del cloruro de 4-bromo-3-fluorbenzoílo (5,6 g, CAS 695188-21-7) en acetonitrilo (30 ml) y THF (30 ml) se le añade por goteo a 0-5°C el (trimetilsilil)diazometano (13,7 ml, solución 2 M en éter de dietilo). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min. Según indica el análisis por CCF, la reacción ha finalizado. Se le añade por goteo a 0-5°C durante 10 minutos el ácido clorhídrico (3,81 ml, acuoso al 37 %) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 minutos más. Se vierte la mezcla reaccionante sobre EtOAc y se extrae sucesivamente con una solución acuosa de Na₂CO₃, agua y una solución saturada de salmuera. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío, obteniéndose la 2-cloro-1-(4-bromo-3-fluor-fenil)-etanona (5,67 g) en forma de sólido amarillo que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (EI): 203 ([{Br⁸¹}M-CH₂Cl]⁺), 201 ([{Br⁷⁹}M-CH₂Cl]⁺), 175 ([{Br⁸¹}M-CH₂Cl-CO]⁺), 173 ([{Br⁷⁹}M-CH₂Cl-CO]⁺).

b) (RS)-2-(4-bromo-3-fluor-fenil)-oxirano

A una solución agitada de la 2-cloro-1-(4-bromo-3-fluor-fenil)-etanona (6,16 g) en etanol (100 ml) se le añade en porciones a 5°C durante 5 min el NaBH₄ (788 mg). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora, formándose una solución ligeramente amarilla. Según indica el análisis por CCF, la reacción ha finalizado. Se le añade metóxido sódico (562 mg) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Según indica el análisis por CCF todavía queda una pequeña cantidad restante del material de partida y por eso se agita la mezcla reaccionante a 40°C durante 1 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae dos veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose el (RS)-2-(4-bromo-3-fluor-fenil)-oxirano (4,69 g) en forma de aceite amarillo que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

c) (RS)-1-(4-bromo-3-fluor-fenil)-2-(2-hidroxi-etil-amino)-etanol

A una solución agitada del (RS)-2-(4-bromo-3-fluor-fenil)-oxirano (4,69 g) en THF (11 ml) se le añade el 2-aminoetanol (13,2 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre salmuera y se extrae dos veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose el (RS)-1-(4-bromo-3-fluor-fenil)-2-(2-hidroxi-etil-amino)-etanol (5,37 g) en forma de aceite viscoso amarillo que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ISP): 280,2 ([{Br⁸¹}M+H]⁺), 278,1 ([{Br⁷⁹}M+H]⁺).

d) (RS)-[2-(4-bromo-3-fluor-fenil)-2-hidroxi-etil]-(2-hidroxi-etil)-carbamato de tert-butilo

A una solución agitada del (RS)-1-(4-bromo-3-fluor-fenil)-2-(2-hidroxi-etil-amino)-etanol (5,37 g) en diclorometano (60 ml) se le añade Boc₂O (4,00 g) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con diclorometano. Se lava la fase orgánica sucesivamente con HCl acuoso 1 M, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y una solución saturada de salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice; gradiente: MeOH del 0 al 10 % en diclorometano), obteniéndose el (RS)-[2-(4-bromo-3-fluor-fenil)-2-hidroxi-etil]-(2-hidroxi-etil)-carbamato de tert-butilo (3,89 g, 45 % en 4 pasos) en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ISP): 380,1 ([{Br⁸¹}M+H]⁺), 378,2 ([{Br⁷⁹}M+H]⁺).

e) (RS)-2-(4-bromo-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada del (RS)-[2-(4-bromo-3-fluor-fenil)-2-hidroxi-etil]-(2-hidroxi-etil)-carbamato de tert-butilo (3,88 g) y la trietilamina (1,71 ml) en THF (40 ml) se le añade por goteo a 0-5°C el cloruro de metanosulfonilo (873 µl). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min, formándose una suspensión blanca. Se filtra la mezcla reaccionante para eliminar el clorhidrato de la trietilamina, lavando el filtro con THF (6 ml). Se enfría el líquido filtrado a 0-5°C y se le añade el 2-metil-2-butóxido potásico (9,05 ml, solución 1,7 M en tolueno). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora, se vierte sobre agua y se extrae dos veces con EtOAc. Se

reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice; gradiente: EtOAc del 0 al 30 % en hexanos), obteniéndose el (RS)-2-(4-bromo-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (1,73 g, 47 %) en forma de aceite viscoso anaranjado. EM (ISP): 306,1 ([{Br⁸¹}M+H-C₄H₈]⁺), 304,1 ([{Br⁷⁹}M+H-C₄H₈]⁺), 262,0 ([{Br⁸¹}M+H-C₄H₈-CO₂]⁺), 260,1 ([{Br⁷⁹}M+H-C₄H₈-CO₂]⁺).

f) (RS)-2-[4-(benzhidrilideno-amino)-3-fluor-fenil]-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada del (RS)-2-(4-bromo-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (1,57 g) y benzofenona-imina (1,15 ml) en tolueno (40 ml) se le añade tert-butóxido sódico (691 mg). Se purga la mezcla reaccionante con argón durante 10 min. Se le añaden el (R)-(+)-2,2'-bis(di-fenilfosfina)-1,1'-binaftilo (280 mg) y el tris(di-bencilidenoacetona)dipaladio(0) (120 mg), se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante 1 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae dos veces con EtOAc. Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice; gradiente: EtOAc del 0 al 30 % en hexanos), obteniéndose el (RS)-2-[4-(benzhidrilideno-amino)-3-fluor-fenil]-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (2,215 g, rendimiento cuantitativo) en forma de aceite viscoso amarillo. EM (ISP): 461,3 ([M+H]⁺), 405,4 ([M+H-C₄H₈]⁺), 361,3 ([M+H-C₄H₈-CO₂]⁺).

g) (RS)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada del (RS)-2-[4-(benzhidrilideno-amino)-3-fluor-fenil]-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (2,21 g) en metanol (40 ml) se le añade el formiato amónico (4,54 g). Se desgasifica la mezcla reaccionante haciendo burbujear argón a través de la mezcla durante varios minutos. Se le añade paladio al 10 % sobre carbón activado (255 mg) y se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 1 hora. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite, se vierte el líquido filtrado sobre NaOH acuoso 1 M y se extrae dos veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice; gradiente: EtOAc del 0 al 30 % en hexanos), obteniéndose el (RS)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (1,42 g, 74 %) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 319,2 ([M+Na]⁺), 297,3 ([M+H]⁺), 241,2 ([M+H-C₄H₈]⁺), 197,2 ([M+H-C₄H₈-CO₂]⁺).

h) (+)-(R)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo

Se separan los enantiómeros del (RS)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo por HPLC quiral (columna: Chiralpak AD, 5 x 50 cm; eluyente: isopropanol al 10 % en heptano; presión: 18 bares; caudal: 35 ml/min) y se obtienen:

(+)-(R)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (146 mg, sólido ligeramente amarillo), tiempo de retención = 62 min.

(-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (153 mg, sólido blanco mate), tiempo de retención = 74 min.

i) (R)-2-{3-fluor-4-[(6-fluor-1H-indazol-3-carbonil)-amino]-fenil}-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo

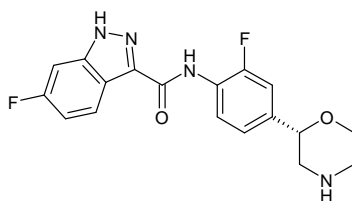
A una suspensión agitada del (+)-(R)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (40 mg) en THF (6 ml) y DMF (2 ml) se le añaden sucesivamente la N-metilmorfolina (0,12 ml), el TBTU (128 mg) y el ácido 6-fluor-1H-indazol-3-carboxílico (47 mg, CAS 129295-30-3) y se calienta la mezcla a 50°C durante 24 h y a 60°C durante 18 h. Se concentra la mezcla con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: heptano en EtOAc), obteniéndose el (R)-2-{3-fluor-4-[(6-fluor-1H-indazol-3-carbonil)-amino]-fenil}-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (15 mg, 24 %) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 476,1 ([M+NH₄]⁺), 459,1 ([M+H]⁺), 403,1 ([M+H-C₄H₈]⁺).

j) ((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-amida del ácido 6-fluor-1H-indazol-3-carboxílico

A una solución agitada del ácido trifluoroacético (38 µl) en agua (1,5 ml) se le añade una solución del (R)-2-{3-fluor-4-[(6-fluor-1H-indazol-3-carbonil)-amino]-fenil}-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (15 mg) en acetonitrilo (0,5 ml). Se sella el reactor que contiene la mezcla reaccionante y se agita la mezcla a 80°C durante 5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se vierte sobre NaOH acuoso 1 M y se extrae la mezcla resultante dos veces con EtOAc. Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; gradiente: MeOH/EtOAc/heptano), obteniéndose la ((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-amida del ácido 6-fluor-1H-indazol-3-carboxílico (9 mg, 77 %) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 359,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 2

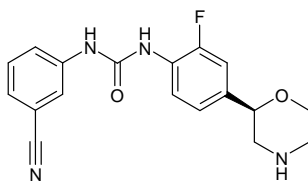
((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-amida del ácido 6-fluor-1H-indazol-3-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en el paso (i). Sólido blanco. EM (ISP): 359,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 3

1-(3-ciano-fenil)-3-((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea

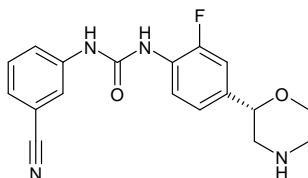


a) (R)-2-{4-[3-(3-ciano-fenil)-ureido]-3-fluor-fenil}-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo
 A una solución agitada del (+)-(R)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (60 mg, ejemplo 1h) en diclorometano (2 ml) se le añade trifosgeno (22 mg). Se le añade una solución de carbonato sódico (43 mg) en agua (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Según el análisis por CCF, todo el material de partida ha reaccionado. Se le añade el 3-amino-benzonitrilo (48 mg, CAS 2237-30-1) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas más. Según el análisis por CCF, la reacción ha finalizado. Se vierte la mezcla reaccionante sobre diclorometano y se extrae con agua. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: EtOAc del 0 al 80 % en hexanos), obteniéndose el (R)-2-{4-[3-(3-ciano-fenil)-ureido]-3-fluor-fenil}-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (95 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 439,2 ([M-H]).

b) 1-(3-ciano-fenil)-3-((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea
 A una solución agitada del ácido trifluoroacético (216 µl) en agua (4,5 ml) se le añade una solución del (R)-2-{4-[3-(3-ciano-fenil)-ureido]-3-fluor-fenil}-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (85 mg) en acetonitrilo (2 ml). Se sella el reactor que contiene la mezcla reaccionante y se agita la mezcla a 80°C durante 3 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se vierte sobre NaOH acuoso 1 M y se extrae la mezcla resultante dos veces con EtOAc. Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; gradiente: heptano/EtOAc/MeOH), obteniéndose la 1-(3-ciano-fenil)-3-((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea (45 mg, 61 %) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 341,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 4

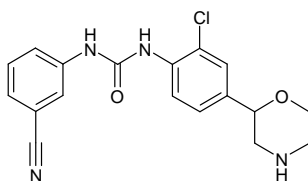
1-(3-ciano-fenil)-3-((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 empleando el (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en el paso (a). Sólido blanco. EM (ISP): 341,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 5

(RS)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(3-ciano-fenil)urea



a) 1-(4-bromo-3-clorofenil)-2-cloroetanona

5 A una solución agitada del cloruro de 4-bromo-3-clorobenzoilo (11 g, CAS 21900-32-3) en acetonitrilo (50 ml) y THF (50 ml) se le añade por goteo a 0-5°C el (trimetilsilil)diazometano (26,0 ml, solución 2 M en éter de dietilo). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min. Según indica el análisis por CCF, la reacción ha finalizado. Se le añade por goteo a 0-5°C durante 20 minutos el ácido clorhídrico (7,22 ml, acuoso al 37 %) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 minutos más. Se vierte la mezcla reaccionante sobre EtOAc y se extrae sucesivamente con una solución acuosa de Na₂CO₃, agua y una solución saturada de salmuera.

10 Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío, obteniéndose la 1-(4-bromo-3-clorofenil)-2-cloroetanona (11,0 g, 95 %) en forma de sólido ligeramente marrón, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (EI): 221 ([{Br⁸¹Cl³⁷}M-CH₂Cl]⁺), 219 ([{Br⁷⁹Cl³⁷/Br⁸¹Cl³⁵}M-CH₂Cl]⁺), 217 ([{Br⁷⁹Cl³⁵}M-CH₂Cl]⁺), 193 ([{Br⁸¹Cl³⁷}M-CH₂Cl-CO]⁺), 191 ([{Br⁷⁹Cl³⁷/Br⁸¹Cl³⁵}M-CH₂Cl-CO]⁺), 189 ([{Br⁷⁹Cl³⁵}M-CH₂Cl-CO]⁺).

15 b) (RS)-2-(4-bromo-3-clorofenil)oxirano

A una solución agitada de la 1-(4-bromo-3-clorofenil)-2-cloroetanona (18,4 g) en etanol (200 ml) se le añade en porciones a 5°C durante 5 min el NaBH₄ (2,23 g). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 90 min, formándose una solución ligeramente amarilla. Según indica el análisis por CCF, la reacción ha finalizado. Se añade metóxido sódico (1,59 g) y se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 4 h. Según indica el análisis por CCF, la reacción ha finalizado. Se vierte la mezcla reaccionante sobre TBME y se extrae con una solución saturada de salmuera. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío, obteniéndose el (RS)-2-(4-bromo-3-clorofenil)oxirano (15,2 g) en forma de aceite marrón que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

25 c) (RS)-1-(4-bromo-3-clorofenil)-2-(2-hidroxi-etil-amino)etanol

A una solución agitada del (RS)-2-(4-bromo-3-cloro-fenil)oxirano (15,2 g) en THF (40 ml) se le añade el 2-amino-etanol (35,1 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 7 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre salmuera y se extrae dos veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose el (RS)-1-(4-bromo-3-clorofenil)-2-(2-hidroxi-etil-amino)etanol (19,0 g) en forma de aceite amarillo que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ISP): 298,1 ([{Br⁸¹Cl³⁷}M+H]⁺), 296,0 ([{Br⁷⁹Cl³⁷/Br⁸¹Cl³⁵}M+H]⁺), 293,9 ([{Br⁷⁹Cl³⁵}M+H]⁺).

30 d) (RS)-2-(4-bromo-3-clorofenil)-2-hidroxi-etil(2-hidroxi-etil)carbamato de tert-butilo

A una solución agitada del (RS)-1-(4-bromo-3-cloro-fenil)-2-(2-hidroxi-etil-amino)etanol (19,0 g) en THF (200 ml) se le añade a 0°C el Boc₂O (14,1 g) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre acetato de etilo y se extrae sucesivamente con NaOH acuoso 1 M y una solución saturada de salmuera. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice; MeOH/diclorometano = 1/20), obteniéndose el (RS)-2-(4-bromo-3-clorofenil)-2-hidroxi-etil(2-hidroxi-etil)-carbamato de tert-butilo (12,7 g, 47 % en 3 pasos) en forma de aceite amarillo. EM (ISP): 397,9 ([{Br⁸¹Cl³⁷}M+H]⁺), 395,9 ([{Br⁷⁹Cl³⁷/Br⁸¹Cl³⁵}M+H]⁺), 393,9 ([{Br⁷⁹Cl³⁵}M+H]⁺), 341,9 ([{Br⁸¹Cl³⁷}M+H-C₄H₈]⁺), 339,9 ([{Br⁷⁹Cl³⁷/Br⁸¹Cl³⁵}M+H-C₄H₈]⁺), 338,0 ([{Br⁷⁹Cl³⁵}M+H-C₄H₈]⁺).

40 e) (RS)-2-(4-bromo-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada del (RS)-2-(4-bromo-3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil(2-hidroxi-etil)carbamato de tert-butilo (12,7 g) y la trietilamina (6,72 ml) en THF (150 ml) se le añade por goteo a 0-5°C el cloruro de metanosulfonilo (2,76 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora, formándose una suspensión blanca. Se filtra la mezcla reaccionante para eliminar el clorhidrato de la trietilamina, lavando el filtro con THF (20 ml). Se enfría el líquido filtrado a 0-5°C y se le añade 2-metil-2-butóxido potásico (28,4 ml, solución 1,7 M en tolueno). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min, se vierte sobre EtOAc y se extrae sucesivamente con HCl acuoso diluido, agua y una solución saturada de salmuera. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice; gradiente: EtOAc del 0 al 50 % en hexanos), obteniéndose el (RS)-2-(4-bromo-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (9,32 g, 77 %) en forma de aceite amarillo. EM (ISP): 324,0 ([{Br⁸¹Cl³⁷}M+H-C₄H₈]⁺), 321,9 ([{Br⁷⁹Cl³⁷/Br⁸¹Cl³⁵}M+H-C₄H₈]⁺), 319,8 ([{Br⁷⁹Cl³⁵}M+H-C₄H₈]⁺).

55 f) (RS)-2-(3-cloro-4-(difenilmetilenoamino)fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada del (RS)-2-(4-bromo-3-cloro-fenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (0,50 g) y la benzofenona-imina (253 mg) en tolueno (5 ml) se le añade tert-butóxido sódico (204 mg). Se purga la mezcla reaccionante con argón durante 10 min. Se le añaden el (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (82,7 mg) y el tris(di-bencilidenoacetona)dipaladio(0) (36,5 mg) y se calienta la mezcla reaccionante a 90°C durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre EtOAc y se extrae sucesivamente con HCl acuoso diluido, agua y una solución

saturada de salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice; gradiente: EtOAc del 0 al 50 % en hexanos), obteniéndose el (RS)-2-(3-cloro-4-(difenilmetilenoamino)-fenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (639 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de aceite amarillo. EM (ISP): 479,1 ($\{^{\text{Cl}^{37}}\text{M}+\text{H}\}^+$), 477,1 ($\{^{\text{Cl}^{35}}\text{M}+\text{H}\}^+$).

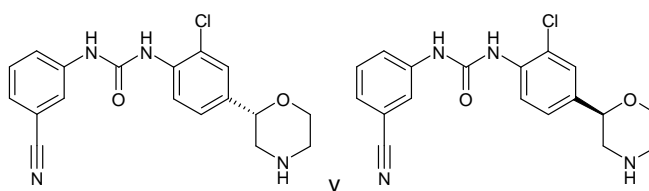
5 g) (RS)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo
A una solución agitada del (RS)-2-(3-cloro-4-(difenil-metilenoamino)fenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (0,63 g) en metanol (8 ml) se le añaden el acetato sódico (325 mg) y el clorhidrato de la hidroxilamina (202 mg). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 horas y a 60°C durante 5 horas. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice; gradiente: EtOAc del 0 al 70 % en hexanos), obteniéndose el (RS)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (345 mg, 84 %) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 337,2 ($\{^{\text{Cl}^{37}}\text{M}+\text{Na}\}^+$), 335,1 ($\{^{\text{Cl}^{35}}\text{M}+\text{Na}\}^+$), 314,9 ($\{^{\text{Cl}^{37}}\text{M}+\text{H}\}^+$), 313,0 ($\{^{\text{Cl}^{35}}\text{M}+\text{H}\}^+$), 259,1 ($\{^{\text{Cl}^{37}}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8\}^+$), 257,1 ($\{^{\text{Cl}^{35}}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8\}^+$).

15 h) (RS)-2-(3-cloro-4-(3-(3-cianofenil)ureido)fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo
A una solución agitada del (RS)-2-(4-amino-3-cloro-fenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (70 mg) en diclorometano (2 ml) se le añade el trifosgeno (25 mg). Se le añade una solución de carbonato sódico (47 mg) en agua (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Según el análisis por CCF, todo el material de partida ha reaccionado. Se añade el 3-aminobenzo-nitrilo (53 mg, CAS 2237-30-1) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas más. Según el análisis por CCF, la reacción ha finalizado. Se vierte la mezcla reaccionante sobre diclorometano y se extrae con agua. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: EtOAc del 0 al 30 % en hexanos), obteniéndose el (RS)-2-(3-cloro-4-(3-(3-cianofenil)ureido)-fenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (114 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido amorfo blanco. EM (ISP): 457,2 ($\{^{\text{Cl}^{37}}\text{M}-\text{H}\}^+$), 455,2 ($\{^{\text{Cl}^{35}}\text{M}-\text{H}\}^+$).

i) (RS)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(3-ciano-fenil)urea
A una solución agitada del ácido trifluoracético (225 μl) en agua (4,5 ml) se le añade una solución del (RS)-2-(3-cloro-4-(3-(3-cianofenil)ureido)fenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (114 mg) en acetonitrilo (2 ml). Se sella el reactor que contiene la mezcla reaccionante y se agita la mezcla a 80°C durante 3 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se vierte sobre NaOH acuoso 1 M y se extrae la mezcla resultante dos veces con EtOAc. Se secan las fases orgánicas con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; gradiente: heptano/ EtOAc/MeOH), obteniéndose la (RS)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(3-cianofenil)urea (58 mg, 72 %) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 359,1 ($\{^{\text{Cl}^{37}}\text{M}+\text{H}\}^+$), 357,1 ($\{^{\text{Cl}^{35}}\text{M}+\text{H}\}^+$).

Ejemplos 6 y 7

(S)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(3-ciano-fenil)urea y (R)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(3-cianofenil)urea

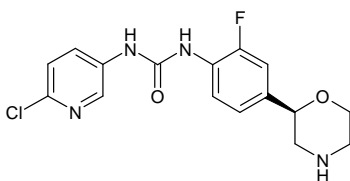


Se separan los enantiómeros de la (RS)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(3-ciano-fenil)urea (49 mg, ejemplo 5) por HPLC quiral (columna: Chiralpak AD, 5 x 50 cm; eluyente: etanol al 40 % en heptano; presión: 18 bares; caudal: 35 ml/min) y se obtienen:

45 (+)-(S)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(3-ciano-fenil)urea (27 mg, sólido blanco mate); tiempo de retención = 60 min. EM (ISP): 359,1 ($\{^{\text{Cl}^{37}}\text{M}+\text{H}\}^+$), 357,1 ($\{^{\text{Cl}^{35}}\text{M}+\text{H}\}^+$).
(-)-(R)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(3-ciano-fenil)urea (26 mg, sólido blanco mate); tiempo de retención = 75 min. EM (ISP): 359,1 ($\{^{\text{Cl}^{37}}\text{M}+\text{H}\}^+$), 357,1 ($\{^{\text{Cl}^{35}}\text{M}+\text{H}\}^+$).

Ejemplo 8

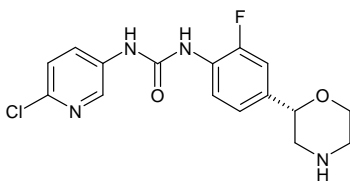
1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 empleando la 6-cloropiridina-3-amina (CAS 5350-93-6) en lugar del 3-aminobenzonitrilo en el paso (a). Sólido blanco. EM (ISP): 353,1 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 351,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 9

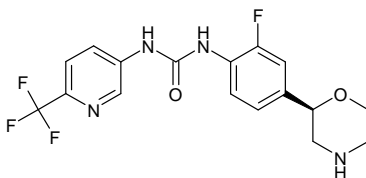
1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 empleando el (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y la 6-cloropiridina-3-amina (CAS 5350-93-6) en lugar del 3-aminobenzonitrilo en el paso (a). Sólido blanco. EM (ISP): 353,1 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 351,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 10

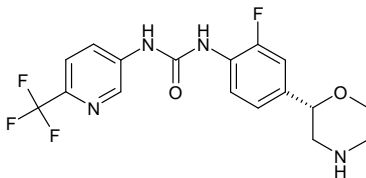
1-((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-urea



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 empleando la 6-(trifluorometil)piridina-3-amina (CAS 106877-33-2) en lugar del 3-aminobenzonitrilo en el paso (a). Sólido blanco. EM (ISP): 385,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 11

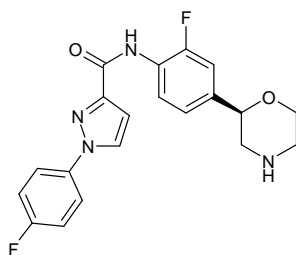
1-((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(6-trifluor-metil-piridin-3-il)-urea



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 empleando el (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y la 6-(trifluorometil)piridina-3-amina (CAS 106877-33-2) en lugar del 3-aminobenzonitrilo en el paso (a). Sólido blanco. EM (ISP): 385,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 12

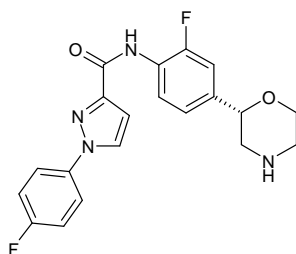
((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-amida del ácido 1-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (CAS 1152535-34-6) en lugar del ácido 6-fluor-1H-indazol-3-carboxílico en el paso (i). Sólido blanco. EM (ISP): 385,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 13

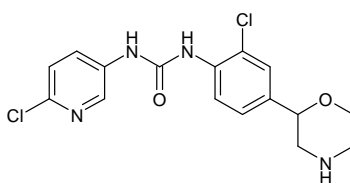
((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-amida del ácido 1-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y el ácido 1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (CAS 1152535-34-6) en lugar del ácido 6-fluor-1H-indazol-3-carboxílico en el paso (i). Sólido blanco. EM (ISP): 385,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 14

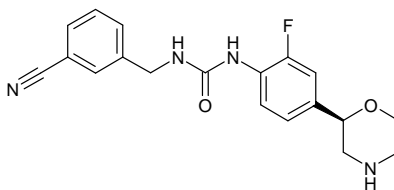
(RS)-1-(2-cloro-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(6-cloro-piridin-3-il)-urea



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 5 empleando la 6-cloropiridina-3-amina (CAS 5350-93-6) en lugar del 3-aminobenzonitrilo en el paso (h). Sólido blanco mate. EM (ISP): 371,1 ([³⁷Cl]⁺M+H]⁺), 368,9 ([³⁷Cl³⁵]-M+H]⁺), 367,1 ([³⁵Cl]⁺M+H]⁺).

Ejemplo 15

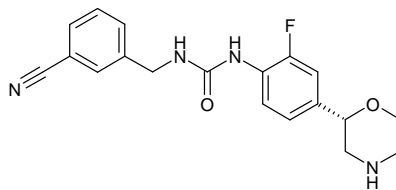
1-(3-ciano-bencil)-3-((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 empleando el 3-(aminometil)benzonitrilo (CAS 10406-24-3) en lugar del 3-aminobenzonitrilo en el paso (a). Sólido amorfo blanco mate. EM (ISP): 355,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 16

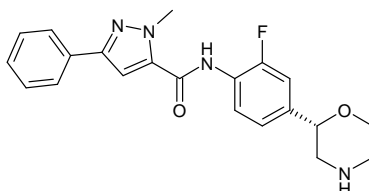
35 1-(3-ciano-bencil)-3-((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 empleando el (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y el 3-(aminometil)benzonitrilo (CAS 10406-24-3) en lugar del 3-aminobenzonitrilo en el paso (a). Sólido blanco. EM (ISP): 385,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 17

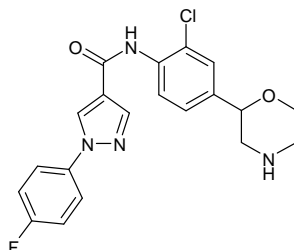
- 10 ((S)-2-fluor-4-(morfolin-2-il-fenil)-amida del ácido 2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-carboxílico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y el ácido 1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-carboxílico (CAS 10250-64-3) en lugar del ácido 6-fluor-1H-indazol-3-carboxílico en el paso (i). Sólido blanco. EM (ISP): 381,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 18

- 20 (RS)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



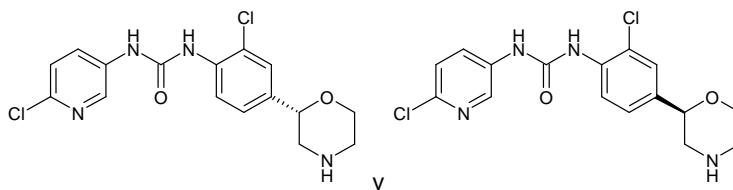
- 25 a) (RS)-2-(3-cloro-4-(1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo
A una suspensión agitada del ácido 1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (69 mg, CAS 138907-81-0) en dicloroetano (2 ml) se le añaden el cloruro de oxalilo (67 µl) y la DMF (2 gotas). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en THF (1 ml) y se añade por goteo la solución resultante a una solución agitada del (RS)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (80 mg, ejemplo 5g) y la trietilamina (178 µl) en THF (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: EtOAc del 0 al 50 % en heptano), obteniéndose el (RS)-2-(3-cloro-4-(1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (102 mg, 80 %) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 520,3 ([{Cl³⁷}-M+NH₄]⁺), 518,2 ([{Cl³⁵}-M+NH₄]⁺), 503,1 ([{Cl³⁷}-M+H]⁺), 501,1 ([{Cl³⁵}-M+H]⁺), 447,1 ([{Cl³⁷}-M+H-C₄H₈]⁺), 445,1 ([{Cl³⁵}-M+H-C₄H₈]⁺).

- 35 b) (RS)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
A una solución agitada del ácido trifluoroacético (200 µl) en agua (4,5 ml) se le añade una solución del (RS)-2-(3-cloro-4-(1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (100 mg) en acetonitrilo (3 ml). Se sella el matraz que contiene la mezcla reaccionante y se agita la mezcla a 80°C durante 5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se vierte sobre NaOH acuoso 1 M y se extrae la mezcla resultante dos veces con EtOAc. Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; gradiente: MeOH/EtOAc/heptano),

obteniéndose la (RS)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (77 mg, 96 %) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 403,1 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 401,0 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplos 19 y 20

- 5 (S)-1-(2-cloro-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(6-cloro-piridin-3-il)-urea y (R)-1-(2-cloro-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(6-cloro-piridin-3-il)-urea

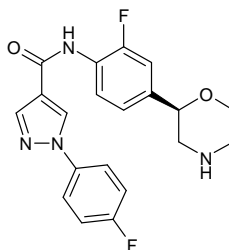


- 10 Se separan los enantiómeros de la (RS)-1-(2-cloro-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(6-cloro-piridin-3-il)-urea (42 mg, ejemplo 14) por HPLC quiral (columna: Chiralpak AD, 5 x 50 cm; eluyente: etanol al 40 % en heptano; presión: 18 bares; caudal: 35 ml/min) y se obtienen:

- 15 (+)-(S)-1-(2-cloro-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(6-cloro-piridin-3-il)-urea (14 mg, sólido ligeramente amarillo); tiempo de retención = 21 min. EM (ISP): 371,1 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 368,9 ($[[\text{Cl}^{37}\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$), 367,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).
 (-)-(R)-1-(2-cloro-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(6-cloro-piridin-3-il)-urea (13 mg, sólido blanco); tiempo de retención = 30 min. EM (ISP): 371,1 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 368,9 ($[[\text{Cl}^{37}\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$), 367,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 21

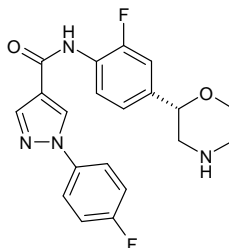
- 20 (R)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (CAS 138907-81-0) en lugar del ácido 6-fluor-1H-indazol-3-carboxílico en el paso (i). Sólido blanco. EM (ISP): 385,1 ($[[\text{M}+\text{H}]^+]$).

Ejemplo 22

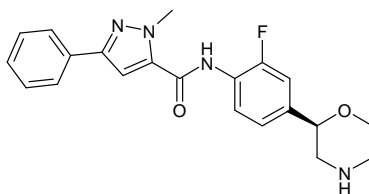
- 30 (S)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y el ácido 1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (CAS 138907-81-0) en lugar del ácido 6-fluor-1H-indazol-3-carboxílico en el paso (i). Sólido blanco. EM (ISP): 385,1 ($[[\text{M}+\text{H}]^+]$).

Ejemplo 23

- 40 ((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-amida del ácido 2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-carboxílico



a) (R)-2-(3-fluor-4-((2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino)-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo

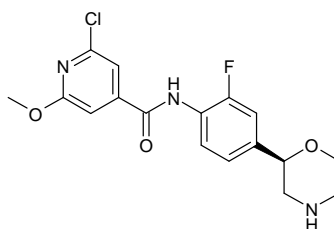
5 A una suspensión agitada del ácido 1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-carboxílico (46 mg, CAS 10250-64-3) en dicloroetano (2 ml) se le añaden el cloruro de oxalilo (44 μ l) y DMF (2 gotas). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en THF (1 ml) y se añade por goteo la solución resultante a una solución agitada del (+)-(R)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (50 mg, ejemplo 1h) y la trietilamina (118 μ l) en THF (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: EtOAc del 0 al 50 % en heptano), obteniéndose el (R)-2-(3-fluor-4-((2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino)-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (81 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 503,1 ([M+Na]⁺), 481,3 ([M+H]⁺), 425,2 ([M+H-C₄H₈]⁺).

b) ((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-amida del ácido 2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-carboxílico

15 A una solución agitada del ácido trifluoroacético (124 μ l) en agua (4 ml) se le añade una solución del (R)-2-(3-fluor-4-((2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino)-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (78 mg) en acetonitrilo (2 ml). Se sella el matraz que contiene la mezcla reaccionante y se agita la mezcla a 80°C durante 4 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se vierte sobre NaOH acuoso 1 M y se extrae la mezcla resultante dos veces con EtOAc. Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; gradiente: EtOAc/heptano), obteniéndose la ((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-amida del ácido 2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-carboxílico (49 mg, 79 %) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 381,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 24

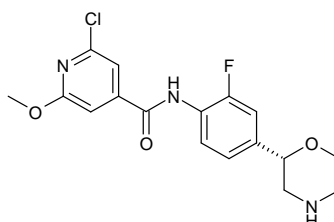
25 2-cloro-N-((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-6-metoxi-isonicotinamida



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 23 empleando el ácido 2-cloro-6-metoxiisonicotínico (CAS 15855-06-8) en lugar del ácido 1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-carboxílico en el paso (a). Sólido blanco. EM (ISP): 368,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 366,2 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

Ejemplo 25

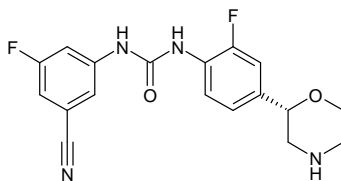
35 2-cloro-N-((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-6-metoxi-isonicotinamida



40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 23 empleando el (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y el ácido 2-cloro-6-metoxiisonicotínico (CAS 15855-06-8) en lugar del ácido 1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-carboxílico en el paso (a). Sólido blanco. EM (ISP): 368,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 366,1 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

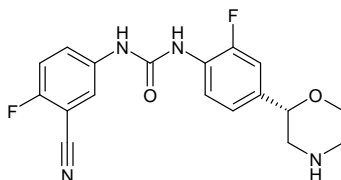
Ejemplo 26

1-(3-ciano-5-fluor-fenil)-3-((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea



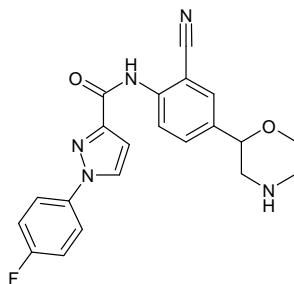
- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 empleando el (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y el 5-amino-3-fluorbenzonitrilo (CAS 210992-28-2) en lugar del 3-aminobenzonitrilo en el paso (a). Sólido blanco mate. EM (ISP): 359,2 ([M+H]⁺).

10 Ejemplo 27
1-(3-ciano-4-fluor-fenil)-3-((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 empleando el (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y el 5-amino-2-fluorbenzonitrilo (CAS 53312-81-5) en lugar del 3-aminobenzonitrilo en el paso (a). Sólido blanco. EM (ISP): 359,2 ([M+H]⁺).

20 Ejemplo 28
(RS)-N-(2-ciano-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida



- 25 a) (RS)-2-(4-amino-3-bromofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo
A una solución agitada del (RS)-2-(4-aminofenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (3,07 g, CAS-1002726-96-6) en DMF (30 ml) se le añade el NBS (1,96 g) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min. Se vierte la mezcla reaccionante sobre EtOAc y se extrae sucesivamente con agua y con una solución saturada de salmuera. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío, obteniéndose el (RS)-2-(4-amino-3-bromofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (4,0 g, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido ligeramente marrón que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ISP): 359,0 ([{Br⁸¹}M+H]⁺), 357,0 ([{Br⁷⁹}M+H]⁺), 303,0 ([{Br⁸¹}M+H-C₄H₈]⁺), 301,0 ([{Br⁷⁹}M+H-C₄H₈]⁺).
- 30
- 35 b) (RS)-2-(4-amino-3-cianofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo
A una solución agitada del (RS)-2-(4-amino-3-bromo-fenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (3,76 g) en NMP (30 ml) se le añade el CuCN (1,77 g) y se agita la mezcla reaccionante a 160°C durante 5 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se vierte sobre EtOAc. Se filtra la suspensión resultante a través de un vidrio sinterizado y se extrae el líquido filtrado sucesivamente con agua y con una solución saturada de salmuera. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice; gradiente: EtOAc del 0 al 60 % en heptano), obteniéndose el (RS)-2-(4-amino-3-cianofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (659 mg, 21 %) en forma de sólido amarillo. EM (ISP): 321,2 ([M+NH₄]⁺), 304,2 ([M+H]⁺).
- 40

c) (RS)-2-(3-ciano-4-(1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)fenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo

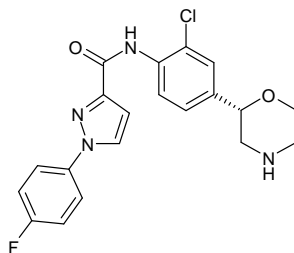
A una suspensión agitada del ácido 1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (52 mg, CAS 1152535-34-6) en dicloroetano (2 ml) se le añaden el cloruro de oxalilo (61 μ l) y la DMF (2 gotas). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en THF (1 ml) y se añade por goteo la solución resultante a una solución agitada del (RS)-2-(4-amino-3-cianofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (70 mg) y la trietilamina (161 μ l) en THF (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO_2 ; gradiente: EtOAc del 0 al 50 % en heptano), obteniéndose el (RS)-2-(3-ciano-4-(1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)fenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (49 mg, 43 %) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 514,2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 509,2 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 492,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 436,2 ($[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$).

d) (RS)-N-(2-ciano-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida

A una solución agitada del ácido trifluoroacético (84 μ l) en agua (4,5 ml) se le añade una solución del (RS)-2-(3-ciano-4-(1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (41 mg) en acetonitrilo (2 ml). Se sella el matraz que contiene la mezcla reaccionante y se agita la mezcla a 80°C durante 5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se vierte sobre NaOH acuoso 1 M y se extrae la mezcla resultante dos veces con EtOAc. Se secan las fases orgánicas con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (SiO_2 ; gradiente: metanol del 0 al 10 % en diclorometano), obteniéndose la (RS)-N-(2-ciano-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (20 mg, 61 %) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 392,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 29

(S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida



a) (+)-(R)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y (-)-(S)-2-(4-amino-3-cloro-fenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo

Se separan los enantiómeros del (RS)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (2,00 g, ejemplo 5g) por HPLC quiral (columna: Chiralpak AD, 5 x 50 cm; eluyente: isopropanol al 10 % en heptano; presión: 18 bares; caudal: 35 ml/min) y se obtienen:

(+)-(R)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (894 mg, sólido blanco); tiempo de retención = 60 min. EM (ISP): 337,2 ($[\text{Cl}^{37}\text{M}+\text{Na}]^+$), 335,1 ($[\text{Cl}^{35}\text{M}+\text{Na}]^+$), 315,0 ($[\text{Cl}^{37}\text{M}+\text{H}]^+$), 313,0 ($[\text{Cl}^{35}\text{M}+\text{H}]^+$), 259,2 ($[\text{Cl}^{37}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$), 257,1 ($[\text{Cl}^{35}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$).

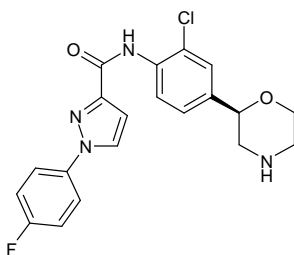
(-)-(S)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (934 mg, sólido blanco); tiempo de retención = 76 min. EM (ISP): 337,1 ($[\text{Cl}^{37}\text{M}+\text{Na}]^+$), 335,0 ($[\text{Cl}^{35}\text{M}+\text{Na}]^+$), 314,7 ($[\text{Cl}^{37}\text{M}+\text{H}]^+$), 313,0 ($[\text{Cl}^{35}\text{M}+\text{H}]^+$), 259,0 ($[\text{Cl}^{37}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$), 257,0 ($[\text{Cl}^{35}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$).

b) (S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 18 empleando el (-)-(S)-2-(4-amino-3-clorofenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en lugar del (RS)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y el ácido 1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (CAS 1152535-34-6) en lugar del ácido 1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxílico en el paso (a). Sólido blanco. EM (ISP): 403,1 ($[\text{Cl}^{37}\text{M}+\text{H}]^+$), 401,1 ($[\text{Cl}^{35}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 30

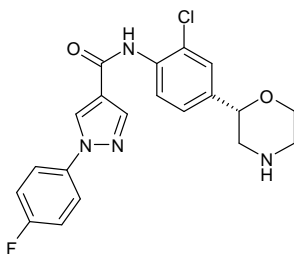
(R)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 18 empleando el (+)-(R)-2-(4-amino-3-clorofenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 29a) en lugar del (RS)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y el ácido 1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (CAS 1152535-34-6) en lugar del ácido 1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxílico en el paso (a). Sólido blanco. EM (ISP): 403,1 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 401,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 31

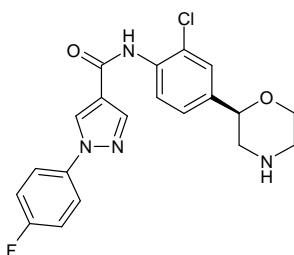
(S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 18 empleando el (-)-(S)-2-(4-amino-3-clorofenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 29a) en lugar del (RS)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en el paso (a). Sólido blanco. EM (ISP): 403,1 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 401,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 32

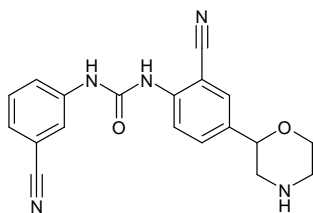
(R)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 18 empleando el (+)-(R)-2-(4-amino-3-clorofenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 29a) en lugar del (RS)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en el paso (a). Sólido blanco. EM (ISP): 403,1 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 401,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 33

(RS)-1-(2-ciano-4-[3-(3-ciano-fenil)-ureido]-fenil)-3-(3-ciano-fenil)-urea



a) (RS)-2-{3-ciano-4-[3-(3-ciano-fenil)-ureido]-fenil}-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo

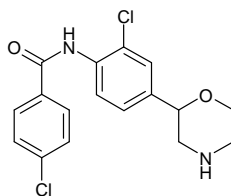
A una solución agitada del (RS)-2-(4-amino-3-ciano-fenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (70 mg, ejemplo 28b) en diclorometano (2 ml) se le añade el trifosgeno (25 mg). Se le añade una solución de carbonato sódico (49 mg) en agua (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas. Según el análisis por CCF, todo el material de partida ha reaccionado. Se le añade el 3-amino-benzonitrilo (28 mg, CAS 2237-30-1) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 40 horas más. Según el análisis por CCF, la reacción ha finalizado. Se vierte la mezcla reaccionante sobre diclorometano y se extrae con agua. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: EtOAc del 0 al 100 % en hexanos), obteniéndose el (RS)-2-{3-ciano-4-[3-(3-ciano-fenil)-ureido]-fenil}-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (16 mg, 16 %) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 392,2 ([M+H-C₄H₈]⁺), 348,2 ([M+H-C₄H₈-CO₂]⁺).

b) (RS)-1-(2-ciano-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(3-ciano-fenil)-urea

A una solución agitada del ácido trifluoracético (22 µl) en agua (3 ml) se le añade una solución del (RS)-2-{3-ciano-4-[3-(3-ciano-fenil)-ureido]-fenil}-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (13 mg) en acetonitrilo (1,5 ml). Se sella el matraz que contiene la mezcla reaccionante y se agita la mezcla a 80°C durante 4 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se vierte sobre NaOH acuoso 1 M y se extrae la mezcla resultante dos veces con EtOAc. Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; gradiente: heptano/EtOAc/MeOH), obteniéndose la (RS)-1-(2-ciano-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(3-ciano-fenil)-urea (6 mg, 52 %) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ISP): 348,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 34

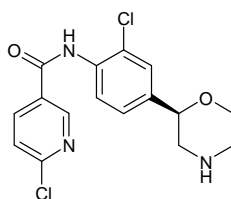
(S)-4-cloro-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)benzamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 18 empleando el ácido 4-cloro-benzoico (CAS 74-11-3) en lugar del ácido 1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxílico en el paso (a). Sólido blanco. EM (ISP): 355,2 ([³⁷Cl]M+H]⁺), 353,1 ([³⁷Cl³⁵]M+H]⁺), 351,2 ([³⁵Cl]M+H]⁺).

Ejemplo 35

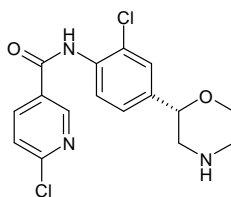
(R)-6-cloro-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-nicotinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 18 empleando el (+)-(R)-2-(4-amino-3-clorofenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 29a) en lugar del (RS)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y el ácido 6-cloronicotínico (CAS 5326-23-8) en lugar del ácido 1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxílico en el paso (a). Sólido blanco. EM (ISP): 356,2 ([³⁷Cl]M+H]⁺), 354,1 ([³⁷Cl³⁵]M+H]⁺), 352,2 ([³⁵Cl]M+H]⁺).

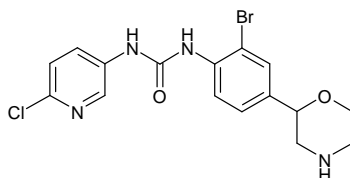
Ejemplo 36

(S)-6-cloro-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-nicotinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 18 empleando el (-)-(S)-2-(4-amino-3-clorofenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 29a) en lugar del (RS)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y el ácido 6-cloronicotínico (CAS 5326-23-8) en lugar del ácido 1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxílico en el paso (a). Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 356,2 ($\{[Cl^{37}]M+H\}^+$), 354,1 ($\{[Cl^{37}Cl^{35}]M+H\}^+$), 352,2 ($\{[Cl^{35}]M+H\}^+$).

Ejemplo 37
(RS)-1-(2-bromo-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(6-cloro-piridin-3-il)urea



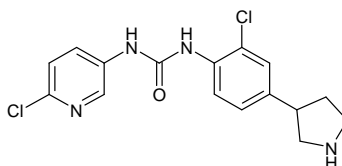
a) (RS)-2-{3-bromo-4-[3-(6-cloro-piridin-3-il)-ureido]-fenil}-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada del (RS)-2-(4-amino-3-bromo-fenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (100 mg, ejemplo 28a) en diclorometano (2 ml) se le añade el trifosgeno (31 mg). Se le añade una solución de carbonato sódico (59 mg) en agua (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Según el análisis por CCF, todo el material de partida ha reaccionado. Se le añade una solución de la 6-cloropiridina-3-amina (36 mg, CAS 5350-93-6) en diclorometano (2 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas más. Según el análisis por CCF, la reacción ha finalizado. Se vierte la mezcla reaccionante sobre diclorometano y se extrae con agua. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO_2 ; gradiente: EtOAc del 0 al 80 % en heptanos), obteniéndose el (RS)-2-{3-bromo-4-[3-(6-cloro-piridin-3-il)-ureido]-fenil}-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (47 mg, 33 %) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): 515,2 ($\{[Cl^{37}Br^{81}]M+H\}^+$), 513,2 ($\{[Cl^{37}Br^{79} \text{ o } Cl^{35}Br^{81}]M+H\}^+$), 511,0 ($\{[Cl^{35}Br^{79}]M+H\}^+$), 459,0 ($\{[Cl^{37}Br^{81}]M+H-C_4H_8\}^+$), 457,0 ($\{[Cl^{37}Br^{79} \text{ o } Cl^{35}Br^{81}]M+H-C_4H_8\}^+$), 454,9 ($\{[Cl^{35}Br^{79}]M+H-C_4H_8\}^+$).

b) (RS)-1-(2-bromo-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(6-cloro-piridin-3-il)urea

A una solución agitada del ácido trifluoroacético (90 μ l) en agua (6 ml) se le añade una solución del (RS)-2-{3-bromo-4-[3-(6-cloro-piridin-3-il)-ureido]-fenil}-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (46 mg) en acetonitrilo (2 ml). Se sella el matraz que contiene la mezcla reaccionante y se agita la mezcla a 80°C durante 5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se vierte sobre NaOH acuoso 1 M y se extrae la mezcla resultante dos veces con EtOAc. Se secan las fases orgánicas con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; gradiente: heptano/ EtOAc/MeOH), obteniéndose la (RS)-1-(2-bromo-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(6-cloropiridin-3-il)urea (25 mg, 68 %) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): 415,0 ($\{[Cl^{37}Br^{81}]M+H\}^+$), 413,0 ($\{[Cl^{37}Br^{79} \text{ o } Cl^{35}Br^{81}]M+H\}^+$), 411,0 ($\{[Cl^{35}Br^{79}]M+H\}^+$).

Ejemplo 38
(RS)-1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-(2-cloro-4-pirrolidin-3-il-fenil)-urea



a) (RS)-3-(4-amino-3-clorofenil)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada del 3-(4-aminofenil)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (2,00 g, CAS-908334-28-1) en DMF (15 ml) se le añade NCS (1,07 g) y se agita la mezcla a 70°C durante 1 hora. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se vierte sobre EtOAc y se extrae sucesivamente con agua y con una solución saturada de salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO_2 ; gradiente: EtOAc del 0 al 55 % en hexanos), obteniéndose el (RS)-3-(4-amino-3-clorofenil)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,16 g, 51 %) en forma de aceite amarillo que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ISP): 299,0 ($\{[Cl^{37}]M+H\}^+$), 297,2 ($\{[Cl^{35}]M+H\}^+$), 243,0 ($\{[Cl^{37}]M+H-C_4H_8\}^+$), 241,1 ($\{[Cl^{35}]M+H-C_4H_8\}^+$).

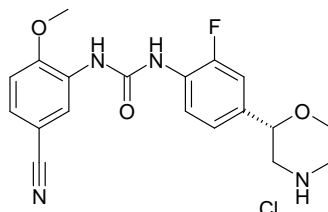
b) (RS)-3-{3-cloro-4-[3-(6-cloro-piridin-3-il)-ureido]-fenil}-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada del (RS)-3-(4-amino-3-cloro-fenil)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (70 mg) en diclorometano (2 ml) se le añade el trifosgeno (26 mg). Se le añade una solución de carbonato sódico (50 mg) en agua (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Según el análisis por CCF,

todo el material de partida ha reaccionado. Se le añade la 6-cloro-piridina-3-amina (31 mg, CAS 5350-93-6) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 horas más. Según el análisis por CCF, la reacción ha finalizado. Se vierte la mezcla reaccionante sobre diclorometano y se extrae con agua. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: EtOAc del 0 al 100 % en heptanos), obteniéndose el (RS)-3-{3-cloro-4-[3-(6-cloro-piridin-3-il)-ureido]-fenil}-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (71 mg, 67 %) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): 399,2 ([{Cl³⁷}M+H-C₄H₈]⁺), 397,2 ([{Cl³⁷Cl³⁵}M+H-C₄H₈]⁺), 395,0 ([{Cl³⁵}M+H-C₄H₈]⁺), 355,2 ([{Cl³⁷}M+H-C₄H₈-CO₂]⁺), 353,2 ([{Cl³⁷Cl³⁵}M+H-C₄H₈-CO₂]⁺), 351,2 ([{Cl³⁵}M+H-C₄H₈-CO₂]⁺).

- 10 c) (RS)-1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-(2-cloro-4-pirrolidin-3-il-fenil)-urea
A una suspensión agitada del (RS)-3-{3-cloro-4-[3-(6-cloro-piridin-3-il)-ureido]-fenil}-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (68 mg) en diclorometano (6 ml) se le añade el ácido trifluoracético (92 µl) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 34 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre NaOH acuoso 1 M y se extrae la mezcla resultante dos veces con EtOAc. Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; gradiente: heptano/EtOAc/MeOH), obteniéndose la (RS)-1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-(2-cloro-4-pirrolidin-3-il-fenil)-urea (9 mg, 17 %) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): 355,1 ([{Cl³⁷}M+H]⁺), 353,1 ([{Cl³⁷Cl³⁵}M+H]⁺), 351,2 ([{Cl³⁵}M+H]⁺).

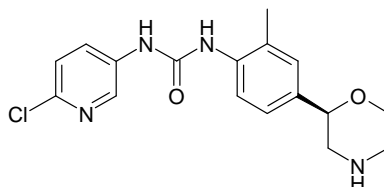
- 20 Ejemplo 39
clorhidrato de la (S)-1-(5-ciano-2-metoxifenil)-3-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)urea



- 25 a) (S)-2-{4-[3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-ureido]-3-fluor-fenil}-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo
De modo similar al ejemplo 3, paso a) empleando el (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 1h) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y el 3-amino-4-metoxibenzonitrilo (CAS 60979-25-1). EM (ISP): 415,1 ([M+H-C₄H₈]⁺)

- 30 b) clorhidrato de la (S)-1-(5-ciano-2-metoxifenil)-3-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)urea
A una solución del (S)-2-{4-[3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-ureido]-3-fluor-fenil}-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (97 mg, 106 µmoles, 1,00 equiv.) en THF (4 ml) se le añade HCl 4 M en dioxano (0,773 ml, 3,09 mmoles, 15 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 5 h. A la mezcla enfriada se le añade acetato de etilo, se filtra la suspensión y se seca con alto vacío, obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido blanco mate (63 mg, 75 %). EM (ISP): 369,1 ([M+H]⁺).

- 35 Ejemplo 40
(R)-1-(6-cloropiridin-3-il)-3-(2-metil-4-(morfolin-2-il)fenil)urea



- 40 a) 2-bromo-1-(3-metil-4-nitrofenil)etanona y 2-cloro-1-(3-metil-4-nitrofenil)etanona
A una solución agitada del cloruro de 3-metil-4-nitrobenzoilo (5,85 g, CAS 35675-46-8) en acetonitrilo (70 ml) y THF (70 ml) se le añade por goteo a 0-5°C el (trimetilsilil)diazometano (16,5 ml, solución 2 M en hexano). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora. Según indica el análisis por CCF, la reacción ha finalizado. Se le añade por goteo a 0-5°C el ácido bromhídrico (9,29 g) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min. Se vierte la mezcla reaccionante sobre EtOAc y se extrae sucesivamente con una solución acuosa de Na₂CO₃, agua y una solución saturada de salmuera. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío, obteniéndose una mezcla aprox. 1:1 de la 2-bromo-1-(3-metil-4-nitrofenil)etanona y la 2-cloro-1-(3-metil-4-nitrofenil)etanona (6,23 g) en forma de sólido marrón, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (EI): 163,9 ([M₁-CH₂Cl]⁺ y [M₂-CH₂Br]⁺).

b) (RS)-2-(3-metil-4-nitrofenil)oxirano

A una suspensión agitada de la mezcla de la 2-bromo-1-(3-metil-4-nitrofenil)etanona y la 2-cloro-1-(3-metil-4-nitrofenil)etanona (6,23 g) en etanol (100 ml) se le añade en porciones a 5°C durante 5 min el NaBH₄ (913 mg). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora, formándose una solución amarilla oscura. Según indica el análisis por CCF, la reacción ha finalizado. Se le añade metóxido sódico (652 mg) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Según indica el análisis por CCF todavía queda una pequeña cantidad restante del material de partida y por eso se agita la mezcla reaccionante a 40°C durante 1 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre EtOAc y se extrae con una solución saturada de salmuera. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío, obteniéndose el (RS)-2-(3-metil-4-nitrofenil)oxirano (4,63 g, 94 % en 2 pasos) en forma de aceite amarillo. EM (EI): 179 (M⁺), 164 ([M-CH₃]⁺), 162 [M-OH]⁺, 132 [M-OH-NO]⁺, 103, 77.

c) (RS)-2-(2-Hidroxietilamino)-1-(3-metil-4-nitro-fenil)etanol

A una solución agitada del (RS)-2-(3-metil-4-nitro-fenil)oxirano (4,63 g) en THF (15 ml) se le añade el 2-aminoetanol (15,5 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre EtOAc/THF (1:1) y se extrae con una solución saturada de salmuera. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío, obteniéndose el (RS)-2-(2-hidroxietilamino)-1-(3-metil-4-nitrofenil)etanol (6,84 g, rendimiento cuantitativo) en forma de aceite marrón que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ISP): 241,1 ([M+H]⁺).

d) (RS)-2-hidroxi-2-(3-metil-4-nitrofenil)etil(2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo

A una solución agitada del (RS)-2-(2-hidroxietilamino)-1-(3-metil-4-nitrofenil)etanol (6,84 g) en THF (50 ml) se le añade Boc₂O (6,52 g) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice; gradiente: heptano/CH₂Cl₂/MeOH), obteniéndose el (RS)-2-hidroxi-2-(3-metil-4-nitrofenil)etil(2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo (6,55 g, 74 % en 2 pasos) en forma de aceite amarillo. EM (ISP): 385,2 ([M+HCOO]⁺).

e) (RS)-2-(3-metil-4-nitrofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada del (RS)-2-hidroxi-2-(3-metil-4-nitrofenil)etil(2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo (6,55 g) y la trietilamina (3,22 ml) en THF (50 ml) se le añade por goteo a 0-5°C el cloruro de metanosulfonilo (1,65 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min, formándose una suspensión amarilla. Según indica el análisis por CCF todavía queda una pequeña cantidad restante del material de partida y por eso se le añaden más partes parte alícuotas de trietilamina (0,5 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 min más y se filtra para separar el clorhidrato de la trietilamina, lavando el filtro con THF (20 ml). Se enfría el líquido filtrado a 0-5°C y se le añade el 2-metil-2-butóxido potásico (17,0 ml, solución 1,7 M en tolueno). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min, se vierte sobre EtOAc y se extrae sucesivamente con agua y con una solución saturada de salmuera. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice; gradiente: EtOAc del 0 al 70 % en hexanos), obteniéndose el (RS)-2-(3-metil-4-nitrofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (2,21 g, 36 %) en forma de aceite amarillo. EM (ISP): 223,1 ([M+H-C₅H₈O₂]⁺).

f) (RS)-2-(4-amino-3-metilfenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada del (RS)-2-(3-metil-4-nitro-fenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (2,21 g) en metanol (100 ml) se le añade el formiato amónico (6,48 g). Se desgasifica la mezcla reaccionante haciendo burbujear argón a través de la mezcla durante varios minutos. Se le añade paladio al 10 % sobre carbón activado (219 mg) y se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 1 hora. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se concentra con vacío. Se recoge el residuo en EtOAc y se extrae sucesivamente con agua y con una solución saturada de salmuera. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío, obteniéndose el (RS)-2-(4-amino-3-metilfenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (1,99 g, 99 %) en forma de aceite incoloro. EM (EI): 292 (M⁺), 235 ([M-C₄H₉]⁺), 219 ([M-C₄H₉O]⁺), 191, 136, 57 ([C₄H₉]⁺).

g) (R)-2-(4-amino-3-metilfenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y (S)-2-(4-amino-3-metilfenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo

Se separan los enantiómeros del (RS)-2-(4-amino-3-metilfenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (1,18 g) por HPLC quiral (columna: Chiralpak AD, 5 x 50 cm; eluyente: isopropanol al 5 % en heptano; presión: 18 bares; caudal: 35 ml/min) y se obtienen:

(+)-(R)-2-(4-amino-3-metilfenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (453 mg, aceite amarillo); tiempo de retención = 120 min.

(-)-(S)-2-(4-amino-3-metilfenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (464 mg, aceite amarillo); tiempo de retención = 152 min.

h) (R)-2-(4-(3-(6-cloropiridin-3-il)ureido)-3-metil-fenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada del (+)-(R)-2-(4-amino-3-metil-fenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (99 mg) en diclorometano (3 ml) se le añade una solución de carbonato sódico (72 mg) en agua (3 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade el trifosgeno (37 mg). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 hora. Según el análisis por CCF, todo el material de partida ha reaccionado. Se le añade la 6-cloropiridina-3-amina (48 mg, CAS

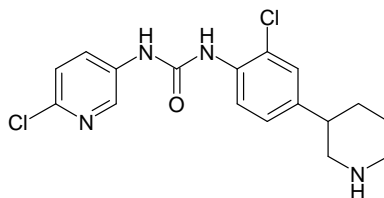
5350-93-6) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora más. Según el análisis por CCF, la reacción ha finalizado. Se vierte la mezcla reaccionante sobre diclorometano y se extrae con agua. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO_2 ; gradiente: EtOAc del 0 al 70 % en hexanos), obteniéndose el (R)-2-(4-(3-(6-cloropiridin-3-il)ureido)-3-metilfenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (106 mg, 70 %) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): 449,2 ($\{[{}^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}\}^+$), 447,2 ($\{[{}^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}\}^+$).

i) (R)-1-(6-cloropiridin-3-il)-3-(2-metil-4-(morfolin-2-il)fenil)urea

A una solución agitada del ácido trifluoroacético (233 μl) en agua (6 ml) se le añade una solución del (R)-2-(4-(3-(6-cloropiridin-3-il)ureido)-3-metilfenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (104 mg) en acetonitrilo (2 ml). Se sella el matraz que contiene la mezcla reaccionante y se agita la mezcla a 80°C durante 4 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se vierte sobre NaOH acuoso 1 M y se extrae la mezcla resultante dos veces con EtOAc. Se secan las fases orgánicas con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; gradiente: heptano/EtOAc/MeOH), obteniéndose la (R)-1-(6-cloropiridin-3-il)-3-(2-metil-4-(morfolin-2-il)fenil)urea (41 mg, 51 %) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 349,1 ($\{[{}^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}\}^+$), 347,1 ($\{[{}^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}\}^+$).

Ejemplo 41

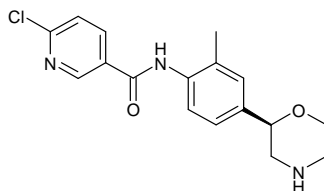
(RS)-1-(2-cloro-4-(piperidin-3-il)fenil)-3-(6-cloro-piridin-3-il)urea



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 38 empleando el 3-(4-aminofenil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (CAS 875798-79-1) en lugar del 3-(4-aminofenil)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en el paso (a). Sólido blanco. EM (ISP): 369,1 ($\{[{}^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}\}^+$), 367,1 ($\{[{}^{37}\text{Cl}{}^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}\}^+$), 365,1 ($\{[{}^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}\}^+$).

Ejemplo 42

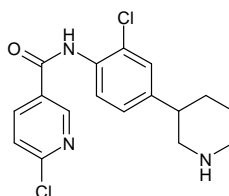
6-cloro-N-((R)-2-metil-4-morfolin-2-il-fenil)-nicotinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 23 empleando el (+)-(R)-2-(4-amino-3-metilfenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 40(g)) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y el ácido 6-cloro-nicotínico (CAS 5326-23-8) en lugar del ácido 1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-carboxílico en el paso (a). Sólido blanco. EM (ISP): 334,1 ($\{[{}^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}\}^+$), 332,1 ($\{[{}^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}\}^+$).

Ejemplo 43

(RS)-6-cloro-N-(2-cloro-4-piperidin-3-il-fenil)-nicotinamida



a) (RS)-3-(4-amino-3-cloro-fenil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 38 paso (a) empleando el 3-(4-aminofenil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (CAS 875798-79-1) en lugar del 3-(4-aminofenil)pirrolidina-1-carboxilato de tert-

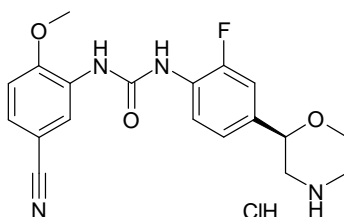
butilo. Sólido amarillo. EM (ISP): 313,2 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 311,2 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$), 257,1 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$), 255,2 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$).

b) (RS)-6-cloro-N-(2-cloro-4-piperidin-3-il-fenil)-nicotinamida

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 18 empleando el ácido 6-cloro-nicotínico (CAS 5326-23-8) en lugar del ácido 1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxílico y el (RS)-3-(4-amino-3-clorofenil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en lugar del (RS)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en el paso (a). Sólido blanco mate. EM (ISP): 354,3 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 352,2 ($[[\text{Cl}^{37}\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$), 350,2 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).

10 Ejemplo 44

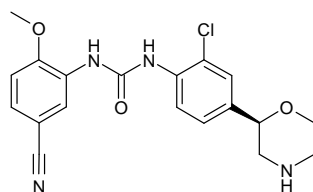
clorhidrato de la (R)-1-(5-ciano-2-metoxifenil)-3-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)urea



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 39 empleando el (+)-(R)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 1h) y el 3-amino-4-metoxibenzonitrilo (CAS 60979-25-1) en el paso a. Sólido blanco mate. EM (ISP): 369,1 ($[[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 45

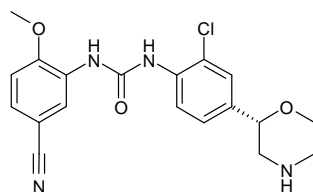
- 20 (R)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(5-ciano-2-metoxifenil)urea



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 5(h)-(i) empleando el (+)-(R)-2-(4-amino-3-cloro-fenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 29a) en lugar del (RS)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y el 3-amino-4-metoxibenzonitrilo (CAS 60979-25-1) en lugar del 3-aminobenzonitrilo en el paso (h). Sólido blanco. EM (ISP): 389,1 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 387,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 46

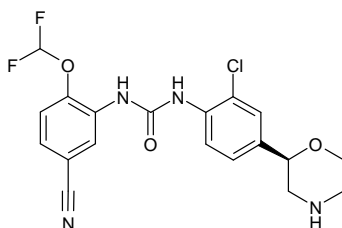
- 30 (S)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(5-ciano-2-metoxifenil)urea



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 5(h)-(i) empleando el (-)-(S)-2-(4-amino-3-cloro-fenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 29a) en lugar del (RS)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y el 3-amino-4-metoxibenzonitrilo (CAS 60979-25-1) en lugar del 3-aminobenzonitrilo en el paso (h). Sólido blanco. EM (ISP): 389,1 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 387,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 47

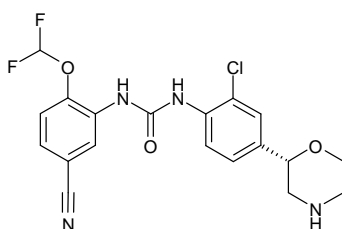
- 40 (R)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(5-ciano-2-(difluorometoxi)fenil)urea



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 5(h)-(i) empleando el (+)-(R)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 29a) en lugar del (RS)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y el 3-amino-4-(difluorometoxi)-benzonitrilo (CAS 1211578-67-4) en lugar del 3-aminobenzonitrilo en el paso (h). Sólido blanco. EM (ISP): 425,1 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 423,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 48

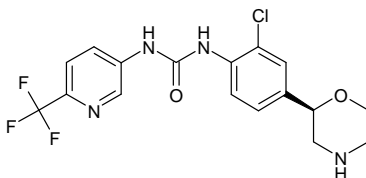
10 (S)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(5-ciano-2-(difluorometoxi)fenil)urea



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 5(h)-(i) empleando el (-)-(S)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 29a) en lugar del (RS)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y el 3-amino-4-(difluorometoxi)-benzonitrilo (CAS 1211578-67-4) en lugar del 3-aminobenzonitrilo en el paso (h). Sólido blanco mate. EM (ISP): 425,1 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 423,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 49

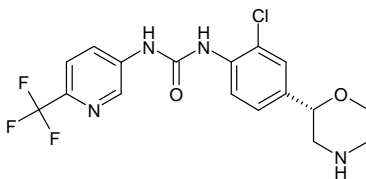
20 (R)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)urea



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 5(h)-(i) empleando el (+)-(R)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 29a) en lugar del (RS)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y la 6-(trifluorometil)piridina-3-amina (CAS 106877-33-2) en lugar del 3-aminobenzonitrilo en el paso (h). Sólido blanco. EM (ISP): 403,1 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 401,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 50

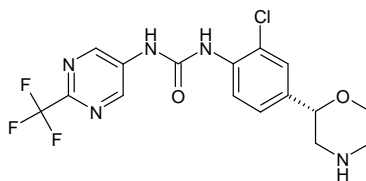
30 (S)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)urea



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 5(h)-(i) empleando el (-)-(S)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 29a) en lugar del (RS)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y la 6-(trifluorometil)piridina-3-amina (CAS 106877-33-2) en lugar del 3-aminobenzonitrilo en el paso (h). Sólido blanco. EM (ISP): 403,1 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 401,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 51

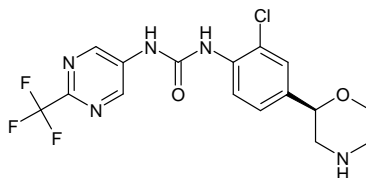
1-((S)-2-cloro-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(2-trifluor-metil-pirimidin-5-il)-urea



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 5(h)-(i) empleando el (-)-(S)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 29a) en lugar del (RS)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y la 2-(trifluorometil)-5-pirimidina-amina (CAS 73418-87-8) en lugar del 3-amino-benzonitrilo en el paso (h). Sólido blanco. EM (ISP): 404,3 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 402,3 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).

10 Ejemplo 52

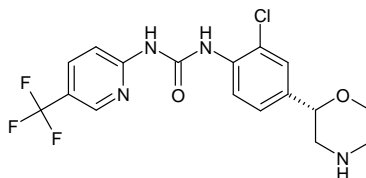
1-((R)-2-cloro-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(2-trifluor-metil-pirimidin-5-il)-urea



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 5(h)-(i) empleando el (+)-(R)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 29a) en lugar del (RS)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y la 2-(trifluorometil)-5-pirimidina-amina (CAS 73418-87-8) en lugar del 3-aminobenzonitrilo en el paso (h). Sólido blanco mate. EM (ISP): 404,3 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 402,3 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).

20 Ejemplo 53

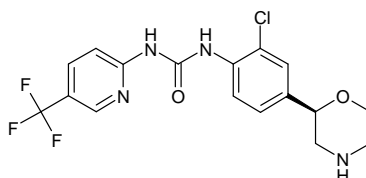
(S)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(5-(trifluor-metil)piridin-2-il)urea



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 5(h)-(i) empleando el (-)-(S)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 29a) en lugar del (RS)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y la 5-(trifluorometil)piridina-2-amina (CAS 74784-70-6) en lugar del 3-aminobenzonitrilo en el paso (h). Sólido blanco. EM (ISP): 403,1 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 401,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).

30 Ejemplo 54

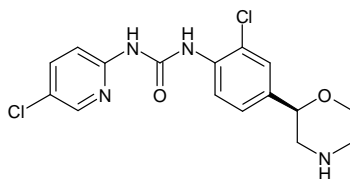
(R)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(5-(trifluor-metil)piridin-2-il)urea



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 5(h)-(i) empleando el (+)-(R)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 29a) en lugar del (RS)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y la 5-(trifluorometil)piridina-2-amina (CAS 74784-70-6) en lugar del 3-aminobenzonitrilo en el paso (h). Sólido blanco. EM (ISP): 403,1 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 401,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).

40 Ejemplo 55

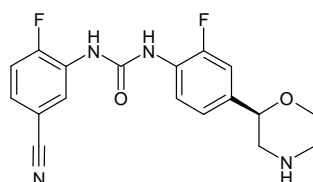
(R)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(5-cloro-piridin-2-il)urea



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 5(h)-(i) empleando el (+)-(R)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 29a) en lugar del (RS)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y la 5-cloropiridina-2-amina (CAS 1072-98-6) en lugar del 3-aminobenzonitrilo en el paso (h). Sólido blanco. EM (ISP): 371,1 ($[\{Cl^{37}\}M+H]^+$), 369,1 ($[\{Cl^{37}Cl^{35}\}M+H]^+$), 367,1 ($[\{Cl^{35}\}M+H]^+$).

Ejemplo 56

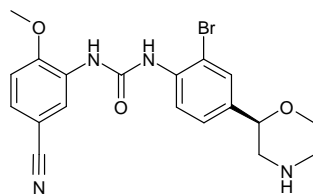
- 10 1-(5-ciano-2-fluor-fenil)-3-((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 empleando el 3-amino-4-fluorbenzonitrilo (CAS 859855-53-1) en lugar del 3-aminobenzonitrilo en el paso (a). Sólido blanco. EM (ISP): 359,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 57

- 1-((R)-2-bromo-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-urea

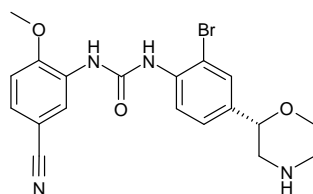


- 20 a) (R)-2-(4-amino-3-bromofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo
A una solución agitada del (R)-2-(4-aminofenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (3,2 g, CAS 1260220-42-5) en DMF (25 ml) se le añade el NBS (2,05 g) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se vierte la mezcla reaccionante sobre EtOAc y se extrae sucesivamente con agua y con una solución saturada de salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO_2 ; gradiente: EtOAc del 0 al 70 % en heptanos), obteniéndose el (R)-2-(4-amino-3-bromofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (3,71 g, 90 %) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): 359,1 ($[\{Br^{81}\}M+H]^+$), 357,0 ($[\{Br^{79}\}M+H]^+$), 303,0 ($[\{Br^{81}\}M+H-C_4H_8]^+$), 301,0 ($[\{Br^{79}\}M+H-C_4H_8]^+$).

- 30 b) 1-((R)-2-bromo-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-urea
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 37 empleando el (R)-2-(4-amino-3-bromofenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en lugar del (RS)-2-(4-amino-3-bromofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y el 3-amino-4-metoxibenzonitrilo (CAS 60979-25-1) en lugar de la 6-cloropiridina-3-amina en el paso (a). Sólido blanco. EM (ISP): 433,2 ($[\{Br^{81}\}M+H]^+$), 431,1 ($[\{Br^{79}\}M+H]^+$).

Ejemplo 58

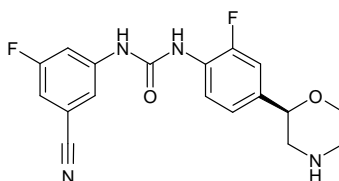
- 1-((S)-2-bromo-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-urea



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 57 empleando el (S)-2-(4-aminofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (CAS 1260220-43-6) en lugar del (R)-2-(4-aminofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en el paso (a). Sólido blanco. EM (ISP): 433,2 ($[[\text{Br}^{81}]\text{M}+\text{H}]^+$), 431,2 ($[[\text{Br}^{79}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 59

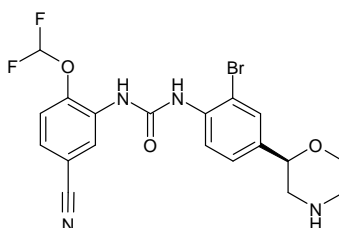
1-(3-ciano-5-fluor-fenil)-3-((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 empleando el 3-amino-5-fluorbenzonitrilo (CAS 210992-28-2) en lugar del 3-aminobenzonitrilo en el paso (a). Sólido blanco. EM (ISP): 359,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 60

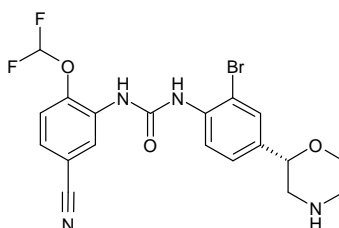
1-((R)-2-bromo-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(5-ciano-2-difluorometoxi-fenil)-urea



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 57 empleando el 3-amino-4-(difluorometoxi)-benzonitrilo (CAS 1211578-67-4) en lugar del 3-amino-4-metoxi-benzonitrilo en el paso (b). Sólido blanco. EM (ISP): 469,1 ($[[\text{Br}^{81}]\text{M}+\text{H}]^+$), 467,1 ($[[\text{Br}^{79}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 61

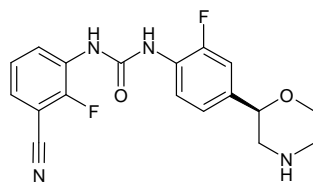
25 1-((S)-2-bromo-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(5-ciano-2-difluorometoxi-fenil)-urea



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 57 empleando el (S)-2-(4-aminofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (CAS 1260220-43-6) en lugar del (R)-2-(4-aminofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en el paso (a) y el 3-amino-4-(difluorometoxi)-benzonitrilo (CAS 1211578-67-4) en lugar del 3-amino-4-metoxibenzonitrilo en el paso (b). Sólido blanco. EM (ISP): 469,2 ($[[\text{Br}^{81}]\text{M}+\text{H}]^+$), 467,1 ($[[\text{Br}^{79}]\text{M}+\text{H}]^+$).

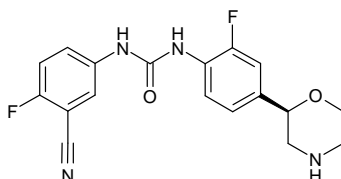
Ejemplo 62

35 (R)-1-(3-ciano-2-fluorfenil)-3-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)urea



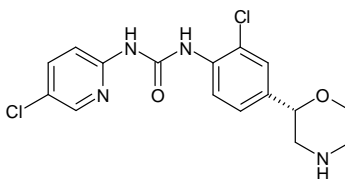
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 empleando el 3-amino-2-fluorbenzonitrilo (CAS 873697-68-8) en lugar del 3-aminobenzonitrilo en el paso (a). Sólido blanco. EM (ISP): 359,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 63
(R)-1-(3-ciano-4-fluorfenil)-3-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)urea



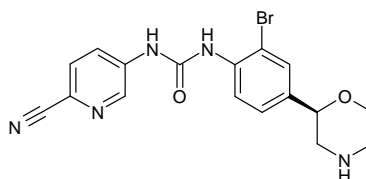
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 empleando el 5-amino-2-fluorbenzonitrilo (CAS 53312-81-5) en lugar del 3-aminobenzonitrilo en el paso (a). Sólido blanco. EM (ISP): 359,1 ([M+H]⁺).

15 Ejemplo 64
(S)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(5-cloro-piridin-2-il)urea



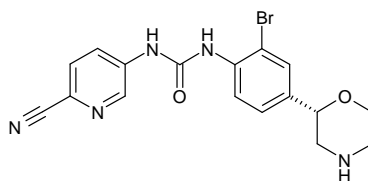
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 5(h)-(i) empleando el (-)-(S)-2-(4-amino-3-cloro-fenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 29a) en lugar del (RS)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y la 5-cloropiridina-2-amina (CAS 1072-98-6) en lugar del 3-aminobenzonitrilo en el paso (h). Sólido blanco. EM (ISP): 371,1 ([³⁷Cl;M+H]⁺), 369,1 ([³⁷Cl³⁵;M+H]⁺), 367,1 ([³⁵Cl;M+H]⁺).

25 Ejemplo 65
(R)-1-(2-bromo-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(6-ciano-piridin-3-il)urea



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 57 empleando el 5-amino-2-piridinacarbonitrilo (CAS 55338-73-3) en lugar del 3-amino-4-metoxibenzonitrilo en el paso (b). Sólido blanco. EM (ISP): 404,1 ([⁸¹Br;M+H]⁺), 402,1 ([⁷⁹Br;M+H]⁺).

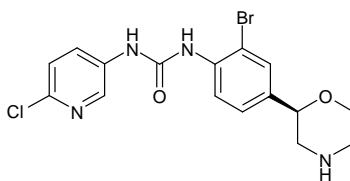
35 Ejemplo 66
(S)-1-(2-bromo-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(6-ciano-piridin-3-il)urea



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 57 empleando el (S)-2-(4-aminofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (CAS 1260220-43-6) en lugar del (R)-2-(4-aminofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en el paso (a) y el 5-amino-2-piridinacarbonitrilo (CAS 55338-73-3) en lugar del 3-amino-4-metoxibenzonitrilo en el paso (b). Sólido blanco. EM (ISP): 404,1 ($\{Br^{81}\}M+H\}^+$), 402,1 ($\{Br^{79}\}M+H\}^+$).

Ejemplo 67

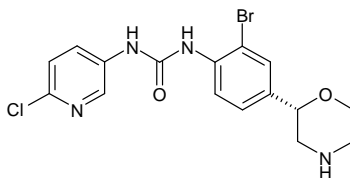
10 1-((R)-2-bromo-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(6-cloro-piridin-3-il)-urea



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 57 empleando la 6-cloro-3-aminopiridina (CAS 5350-93-6) en lugar del 3-amino-4-metoxibenzonitrilo en el paso (b). Sólido blanco mate. EM (ISP): 415,2 ($\{Br^{81}Cl^{37}\}M+H\}^+$), 413,0 ($\{Br^{81}Cl^{35} \text{ o } Br^{79}Cl^{37}\}M+H\}^+$), 411,1 ($\{Br^{79}Cl^{35}\}M+H\}^+$).

Ejemplo 68

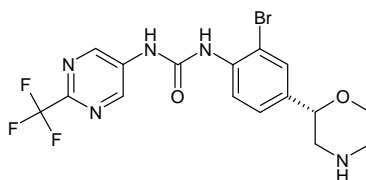
1-((S)-2-bromo-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(6-cloro-piridin-3-il)-urea



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 57 empleando el (S)-2-(4-aminofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (CAS 1260220-43-6) en lugar del (R)-2-(4-aminofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en el paso (a) y la 6-cloro-3-aminopiridina (CAS 5350-93-6) en lugar del 3-amino-4-metoxibenzonitrilo en el paso (b). Sólido blanco. EM (ISP): 415,2 ($\{Br^{81}Cl^{37}\}M+H\}^+$), 413,1 ($\{Br^{81}Cl^{35} \text{ o } Br^{79}Cl^{37}\}M+H\}^+$), 411,1 ($\{Br^{79}Cl^{35}\}M+H\}^+$).

Ejemplo 69

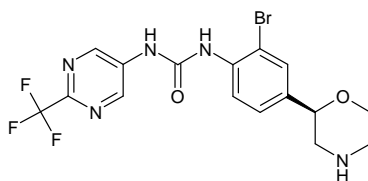
1-((S)-2-bromo-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(2-trifluor-metil-pirimidin-5-il)-urea



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 57 empleando el (S)-2-(4-aminofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (CAS 1260220-43-6) en lugar del (R)-2-(4-aminofenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en el paso (a) y la 5-amino-2-(trifluorometil)pirimidina (CAS 73418-87-8) en lugar del 3-amino-4-metoxibenzonitrilo en el paso (b). Sólido blanco mate. EM (ISP): 447,9 ($\{Br^{81}\}M+H\}^+$), 446,0 ($\{Br^{79}\}M+H\}^+$).

Ejemplo 70

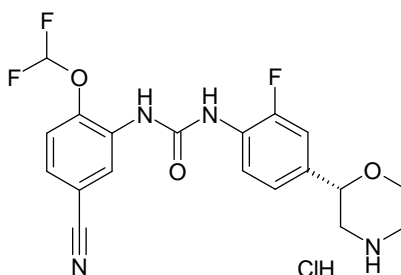
1-((R)-2-bromo-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(2-trifluor-metil-pirimidin-5-il)-urea



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 57 empleando la 5-amino-2-(trifluorometil)pirimidina (CAS 73418-87-8) en lugar del 3-amino-4-metoxibenzonitrilo en el paso (b). Sólido blanco mate. EM (ISP): 447,9 ($[[\text{Br}^{81}]\text{-M}+\text{H}]^+$), 446,1 ($[[\text{Br}^{79}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 71

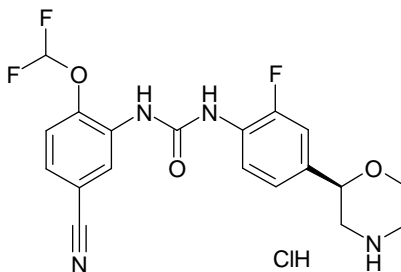
clorhidrato de la 1-(5-ciano-2-difluorometoxi-fenil)-3-((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 39 empleando el 3-amino-4-(difluorometoxi)benzonitrilo (CAS 1211578-67-4) en el paso a. Sólido blanco. EM (ISP): 407,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 72

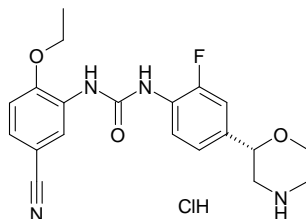
15 clorhidrato de la 1-(5-ciano-2-difluorometoxi-fenil)-3-((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 39 empleando el (+)-(R)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 1h) y el 3-amino-4-(difluorometoxi)benzonitrilo (CAS 1211578-67-4) en el paso a. Sólido blanco. EM (ISP): 407,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 73

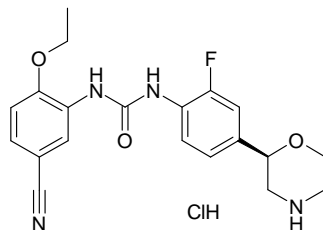
25 clorhidrato de la (S)-1-(5-ciano-2-etoxifenil)-3-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)urea



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 39 empleando el 3-amino-4-etoxibenzonitrilo (CAS 72635-79-1) en el paso a. Sólido blanco mate. EM (ISP): 383,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 74

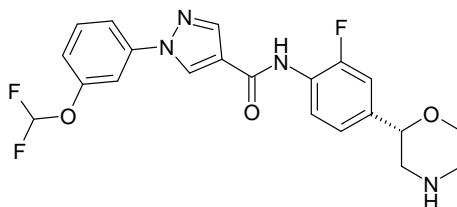
clorhidrato de la (R)-1-(5-ciano-2-etoxifenil)-3-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)urea



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 39 empleando el (+)-(R)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 1h) y el 3-amino-4-etoxibenzonitrilo (CAS 72635-79-1) en el paso a. Sólido blanco mate. EM (ISP): 383,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 75

10 (S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



a) 1-(3-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

15 Se suspende el clorhidrato de la (3-(difluorometoxi)-fenil)hidrazina (4,2 g, 19,9 mmoles; CAS 479581-64-1) en etanol (80 ml) y se enfría a 0°C. Se le añade una solución de 2-formil-3-oxopropanoato de etilo (2,87 g, 19,9 mmoles; CAS 80370-42-9) en etanol (40 ml) y se agita la mezcla reaccionante durante una noche. Se elimina el disolvente a presión reducida y se reparte el residuo entre una solución de bicarbonato sódico y acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄) y se concentran, formándose un sólido anaranjado. Se suspende el sólido en pentano (50 ml) y se agita a 35°C durante 90 min. Se enfría la suspensión en un baño de hielo durante una hora, se filtra el sólido y se lava con pentano. Después de secar se obtienen 5,12 g (91 %) de un sólido amarillo MS (ISP): 283,1 ([M+H]⁺).

b) ácido 1-(3-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

25 A una solución del 1-(3-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (5 g, 17,7 mmoles) en una mezcla de THF (100 ml), metanol (50 ml) y agua (50 ml) se le añade hidróxido de litio hidratado (2,23 g, 53,1 mmoles). Se calienta la solución a 80°C durante 2 h. Se elimina la mayor parte del disolvente orgánico a presión reducida. Se le añade una solución de bicarbonato sódico y se separa la fase orgánica. Se acidifica la fase acuosa mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso al 25 % (hasta pH ácido) y se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄) y se concentran, obteniéndose un sólido. Se agita el sólido en una mezcla de heptano y acetato de etilo durante 2 h, se filtra y se seca, obteniéndose el ácido 1-(3-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate (3,5 g, 78 %) que se emplea en el paso siguiente.

c) (S)-2-(4-(1-(3-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamido)-3-fluorfenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo

35 Se mezclan el (S)-2-(4-amino-3-fluorfenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (104 mg, 0,35 mmoles), el ácido 1-(3-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (107 mg, 0,42 mmoles), HBTU (200 mg, 0,525 mmoles) y N-metilmorfolina (106 mg, 115 µl, 1,05 mmoles) con DMF (4 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 17 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 50 ml de agua y se extrae con acetato de etilo dos veces. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (20 g de gel de sílice, acetato de etilo del 70 al 50 % en heptano), obteniéndose un sólido blanco (110 mg, 59 %). EM (ISP): 477,1 (100 %, [M-tBu+H]⁺), 533,2 (30 %, [M+H]⁺).

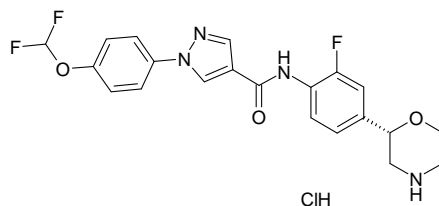
d) clorhidrato de la (S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

45 Se disuelve el (S)-2-(4-(1-(3-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamido)-3-fluorfenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (102 mg, 0,2 mmoles) en dioxano (0,75 ml) y se le añade una solución de HCl en dioxano (4 M, 0,75 ml, 3 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 90 min. Después de enfriar se le añade éter, se filtra el sólido, se lava con éter y se seca con vacío a 60°C, obteniéndose el clorhidrato de la (S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (84 mg, 91 %) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 433,2 ([M+H]⁺).

50

Ejemplo 76

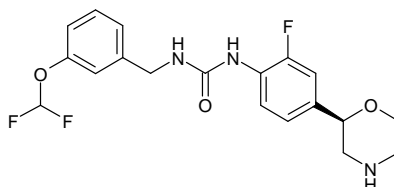
(S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 75 empleando el clorhidrato de la (4-(difluorometoxi)fenil)hidrazina en lugar del clorhidrato de la (3-(difluorometoxi)fenil)hidrazina en el paso a). Sólido blanco. EM (ISP): 433,3 ([M+H]⁺).

10 Ejemplo 77

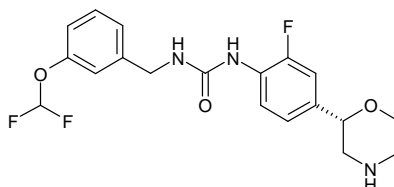
(R)-1-(3-(difluorometoxi)bencil)-3-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)urea



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 empleando la (3-(difluorometoxi)fenil)metanamina (CAS 244022-71-7) en lugar del 3-aminobenzonitrilo en el paso (a). Sólido amorfo incoloro. EM (ISP): 396,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 78

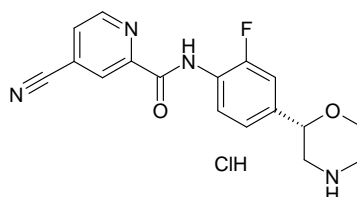
20 (S)-1-(3-(difluorometoxi)bencil)-3-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)urea



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 empleando el (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y la (3-(difluorometoxi)fenil)metanamina (CAS 244022-71-7) en lugar del 3-aminobenzonitrilo en el paso (a). Sólido blanco. EM (ISP): 396,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 79

30 clorhidrato de la (S)-4-ciano-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)picolinamida



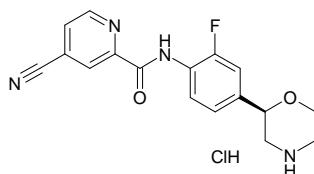
- a) (S)-2-{4-[(4-ciano-piridina-2-carbonil)-amino]-3-fluorfenil}-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo
 35 Se disuelven el (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 1h, 70 mg, 236 μmoles, 1,00 equiv.), el ácido 4-ciano-picolínico (CAS 640296-19-1, 45,5 mg, 307 μmoles, 1,3 equiv.) y el HBTU (134 mg, 354 μmoles, 1,5 equiv.) en DMF (1,25 ml), se tratan con N-metilmorfolina (71,7 mg, 77,9 μl, 709 μmoles, 3 equiv.) y se agitan a t.amb. durante 17 h. Se diluye la mezcla con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen

las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se diluye el residuo sólido con un pequeño volumen de MeOH y se filtra, obteniéndose 64 mg de un sólido blanco. EM (ISP): 371,0 ([M+H-C₄H₈]⁺).

- 5 b) clorhidrato de la (S)-4-ciano-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)picolinamida
 A una solución del (S)-2-{4-[(4-ciano-piridina-2-carbonil)-amino]-3-fluor-fenil}-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (73 mg, 171 μmoles, 1,00 equiv.) en THF (3 ml) se le añade HCl 4 M en dioxano (0,642 ml, 2,52 mmoles, 15 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 5 h. A la mezcla enfriada se le añade acetato de etilo, se filtra la suspensión y se seca con alto vacío, obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido blanco (53 mg, 85 %).
 10 EM (ISP): 325,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 80

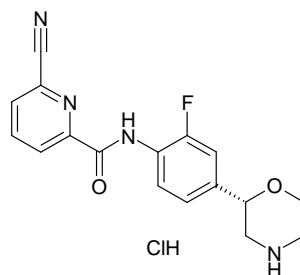
clorhidrato de la (R)-4-ciano-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)picolinamida



- 15 De modo similar al ejemplo 79, paso a) empleando el (+)-(R)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 1h) en lugar del (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco.
 20 EM (ISP): 325,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 81

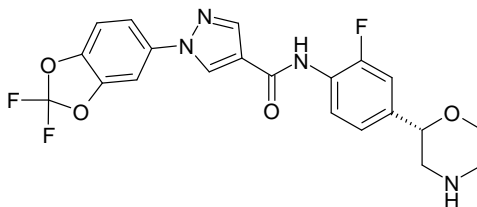
clorhidrato de la (S)-6-ciano-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)picolinamida



- 25 De modo similar al ejemplo 79, paso a) empleando el ácido 6-ciano-2-piridinacarboxílico (CAS 872602-74-9). Sólido blanco. EM (ISP): 325,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 82

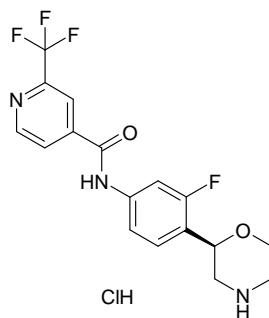
- 30 (S)-1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 75 empleando el clorhidrato de la (2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)hidrazina en lugar del clorhidrato de la (3-(difluormetoxi)fenil)hidrazina en el paso a). Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 447,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 83

- 40 clorhidrato de la (R)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida



a) (R)-2-(2-fluor-4-((2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)carbamoyl)amino)fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo

5 En atmósfera de N₂ se disuelve el ácido 2-(trifluorometil)-4-piridinacarboxílico (CAS 131747-41-6) (64,4 mg, 337 μmoles, 1,00 equiv.) en CH₂Cl₂ (1 ml). Se le añade por goteo la 1-cloro-N,N2-trimetipropenilamina (51,8 mg, 51,3 μl, 388 μmoles, 1,15 equiv.). Pasados 30 minutos a t.amb. se le añade una solución que contiene el (R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 337 μmoles, 1,00 equiv.) y la etildiisopropilamina (109 mg, 140 μl, 842 μmoles, 2,5 equiv.) en DMF (1,00 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1 hora. Según el análisis por CCF, la reacción ha finalizado. Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc y una solución de ácido cítrico 1 M; se seca la fase orgánica con MgSO₄; se filtra; se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, 10 g, EtOAc del 10 al 50 % en heptano), obteniéndose 149 mg (82 %) de una espuma blanca. EM (EIC): 468,1 ([M-H]).

15 b) de modo similar al ejemplo 79, paso b) empleando el dioxano en lugar del THF y 2 h en lugar de 5 h a 60°C. Sólido amarillo. EM (ISP): 370,1 ([M+H]⁺).

Obtención del (R) y (S)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo:

20 a) (RS)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene de modo similar al (RS)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 1, pasos a-g) empleando el cloruro de 4-bromo-2-fluorbenzoílo (CAS 151982-51-3) en lugar del cloruro de 4-bromo-3-fluorbenzoílo.

25 Se pueden emplear procedimientos alternativos siguientes en el paso (e) para la obtención del (RS)-2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo:

30 En atmósfera de N₂ se disuelven el 2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-2-hidroxi-etil(2-hidroxi-etil)carbamato de tert-butilo (7,85 g, 19,5 μmoles, 1,00 equiv.) y la trifetilfosfina (6,15 g, 23,4 μmoles, 1,2 equiv.) en TBME (33 ml). Con enfriamiento mediante un baño de hielo, se le añade DIAD (5,04 g, 4,85 ml, 23,4 μmoles, 1,2 equiv.) (reacción exotérmica). Se agita la solución amarilla a t.amb. durante una noche. Se convierte la mezcla reaccionante en una suspensión amarilla. Según el análisis por CCF, la reacción ha finalizado. Se evapora el disolvente. Se le añade TBME y se filtra el sólido. Se concentra el líquido filtrado. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, 100 g, EtOAc del 5 al 40 % en heptano).

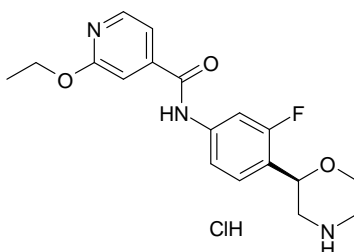
35 b) (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y (-)-(S)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo

Se separan los enantiómeros del (RS)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (5130 mg) por HPLC quiral (columna: Chiralpak AD, 5 x 50 cm; eluyente: isopropanol al 15 % en heptano; presión: 18 bares; caudal: 35 ml/min) y se obtienen:

40 (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (1780 mg, sólido blanco mate), tiempo de retención = 83 min.

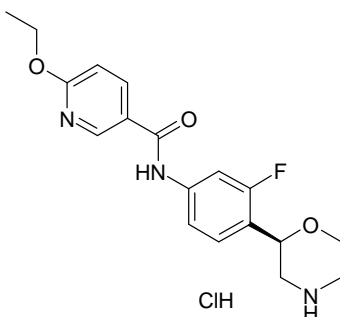
(-)-(S)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (2070 mg, sólido ligeramente amarillo), tiempo de retención = 96 min.

45 Ejemplo 84
clorhidrato de la (R)-2-etoxi-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)isonicotinamida



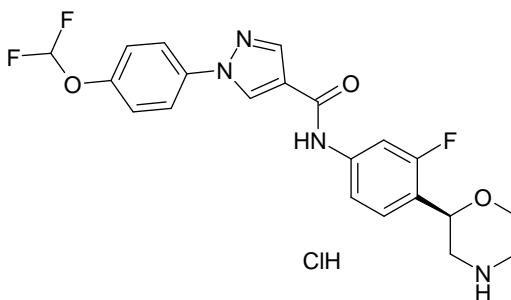
5 De modo similar al ejemplo 83, paso a), empleando el ácido 2-etoxi-4-piridinacarboxílico (CAS 91940-86-2) en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridinacarboxílico (CAS 131747-41-6). Espuma ligeramente amarilla. EM (ISP): 346,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 85
clorhidrato de la (R)-6-etoxi-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)nicotinamida



10 De modo similar al ejemplo 83, paso a) empleando el ácido 6-etoxi-3-piridinacarboxílico (CAS 97455-65-7) en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridinacarboxílico (CAS 131747-41-6). Sólido blanco. EM (ISP): 346,1 ([M+H]⁺).

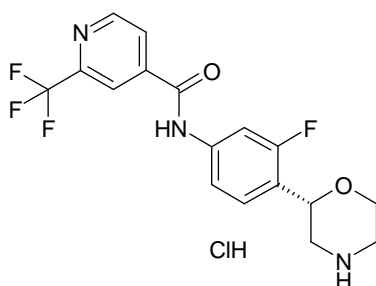
15 Ejemplo 86
clorhidrato de la (R)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



20 De modo similar al ejemplo 83, paso a) empleando el ácido 1-(4-difluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridinacarboxílico (CAS 131747-41-6). Sólido blanco. EM (ISP): 433,3 ([M+H]⁺).

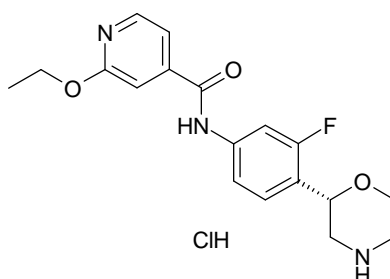
25 Se obtiene el ácido 1-(4-difluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico de modo similar al ejemplo 75 pasos (a-b) empleando el clorhidrato de la (4-(difluorometoxi)fenil)-hidrazina en lugar del clorhidrato de la (3-(difluorometoxi)-fenil)hidrazina en el paso a).

Ejemplo 87
clorhidrato de la (S)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida



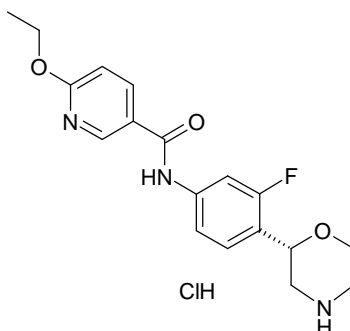
5 De modo similar al ejemplo 83, paso a) empleando el (-)-(S)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco mate. EM (ISP): 370,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 88
clorhidrato de la (S)-2-etoxi-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)isonicotinamida



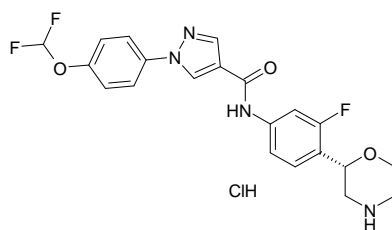
10 De modo similar al ejemplo 83, paso a) empleando el ácido 2-etoxi-4-piridinacarboxílico (CAS 91940-86-2) en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridinacarboxílico (CAS 131747-41-6) y el (-)-(S)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo. Espuma amarilla. EM (ISP): 346,1 ([M+H]⁺).

15 Ejemplo 89
clorhidrato de la (S)-6-etoxi-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)nicotinamida



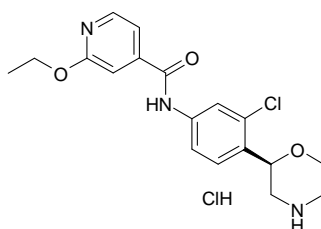
20 De modo similar al ejemplo 83, paso a) empleando el ácido 6-etoxi-3-piridinacarboxílico (CAS 97455-65-7) en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridinacarboxílico (CAS 131747-41-6) y el (-)-(S)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 346,1 ([M+H]⁺).

25 Ejemplo 90
clorhidrato de la (S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



5 De modo similar al ejemplo 86, paso a) empleando el (-)-(S)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 449,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 91
clorhidrato de la (R)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)-fenil)-2-etoxiisonicotinamida



10 De modo similar al ejemplo 83, paso a) empleando el ácido 2-etoxi-4-piridinacarboxílico (CAS 91940-86-2) en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridinacarboxílico (CAS 131747-41-6) y el (+)-(R)-2-(4-amino-2-cloro-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo. Espuma ligeramente amarilla. EM (ISP): 362,0 ($[M+H]^+$).

Obtención del (R) y el (S)-2-(4-amino-2-cloro-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo:

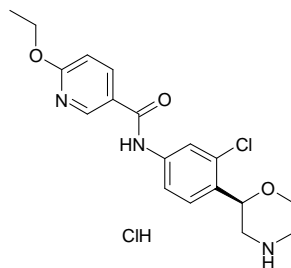
20 a) (RS)-2-(4-amino-2-cloro-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo
De modo similar al (RS)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 1, pasos a-g) empleando el cloruro de 4-bromo-2-clorobenzoílo (CAS 21900-55-0) en lugar del cloruro de 4-bromo-3-fluorbenzoílo.

25 b) (+)-(R)-2-(4-amino-2-cloro-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y (-)-(S)-2-(4-amino-2-cloro-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo
Se separan los enantiómeros del (RS)-2-(4-amino-2-cloro-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (1640 mg) por HPLC quiral (columna: Chiralpak AD, 5 x 50 cm; eluyente: isopropanol al 15 % en heptano; presión: 18 bares; caudal: 35 ml/min) y se obtienen:

30 (+)-(R)-2-(4-amino-2-cloro-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (772 mg, sólido ligeramente amarillo), tiempo de retención = 51 min.

(-)-(S)-2-(4-amino-2-cloro-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (793 mg, sólido ligeramente amarillo), tiempo de retención = 68 min.

35 Ejemplo 92
clorhidrato de la (R)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-etoxinicotinamida



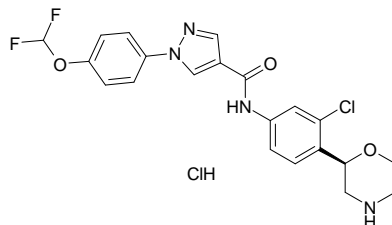
40 De modo similar al ejemplo 83, paso a) empleando el ácido 6-etoxi-3-piridinacarboxílico (CAS 97455-65-7) en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridinacarboxílico (CAS 131747-41-6) y el (+)-(R)-2-(4-amino-2-cloro-fenil)-morfolina-4-

carboxilato de tert-butilo (obtención descrita en el ejemplo 91) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco mate. EM (ISP): 362,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 93

clorhidrato de la (R)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)-fenil)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

5

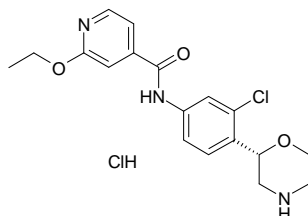


De modo similar al ejemplo 86, paso a) empleando el (+)-(R)-2-(4-amino-2-cloro-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (obtención descrita en el ejemplo 91) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 449,1 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 94

clorhidrato de la (S)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)-fenil)-2-etoxiisonicotinamida



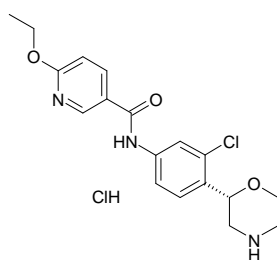
15

De modo similar al ejemplo 83, paso a) empleando el ácido 2-etoxi-4-piridinacarboxílico (CAS 91940-86-2) en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridinacarboxílico (CAS 131747-41-6) y el (-)-(S)-2-(4-amino-2-cloro-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (obtención descrita en el ejemplo 91) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo. Espuma ligeramente amarilla. EM (ISP): 362,0 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 95

clorhidrato de la (S)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)-fenil)-6-etoxinicotinamida



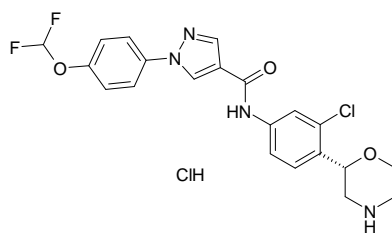
25

De modo similar al ejemplo 83, paso a) empleando el ácido 6-etoxi-3-piridinacarboxílico (CAS 97455-65-7) en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridinacarboxílico (CAS 131747-41-6) y el (-)-(S)-2-(4-amino-2-cloro-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (obtención descrita en el ejemplo 91) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 362,0 ([M+H]⁺).

30

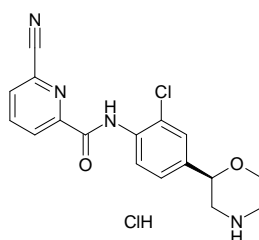
Ejemplo 96

clorhidrato de la (S)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)-fenil)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



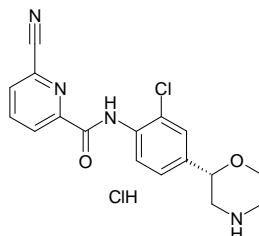
5 De modo similar al ejemplo 86, paso a) empleando el (-)-(S)-2-(4-amino-2-cloro-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (obtención descrita en el ejemplo 91) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 449,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 97
clorhidrato de la (R)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)-fenil)-6-cianopicolinamida



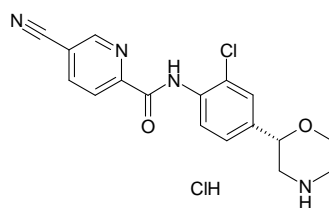
10 De modo similar al ejemplo 79, paso a) empleando el ácido 6-ciano-2-piridinacarboxílico (CAS 872602-74-9) en lugar del ácido 4-cianopicolínico (CAS 640296-19-1) y el (+)-(R)-2-(4-amino-3-cloro-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 29a) en lugar del (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 341,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 98
clorhidrato de la (S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-cianopicolinamida



20 De modo similar al ejemplo 79, paso a) empleando el ácido 6-ciano-2-piridinacarboxílico (CAS 872602-74-9) en lugar del ácido 4-cianopicolínico (CAS 640296-19-1) y el (-)-(S)-2-(4-amino-3-cloro-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 29a) en lugar del (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 341,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 99
clorhidrato de la (S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)-fenil)-5-cianopicolinamida



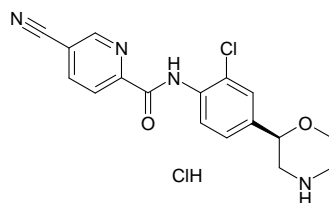
30

De modo similar al ejemplo 79, paso a), empleando el ácido 5-ciano-2-piridinacarboxílico (CAS 53234-55-2) en lugar del ácido 4-cianopicolínico (CAS 640296-19-1) y el (-)-(S)-2-(4-amino-3-cloro-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 29a) en lugar del (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 341,1 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 100

clorhidrato de la (R)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)-fenil)-5-cianopicolinamida



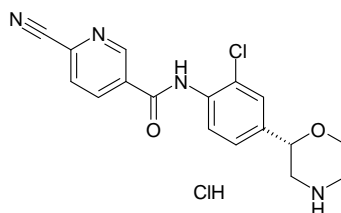
10

De modo similar al ejemplo 79, paso a), empleando el ácido 5-ciano-2-piridinacarboxílico (CAS 53234-55-2) en lugar del ácido 4-cianopicolínico (CAS 640296-19-1) y el (+)-(R)-2-(4-amino-3-cloro-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 29a) en lugar del (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 341,1 ([M+H]⁺).

15

Ejemplo 101

clorhidrato de la (S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)-fenil)-6-cianonicotinamida



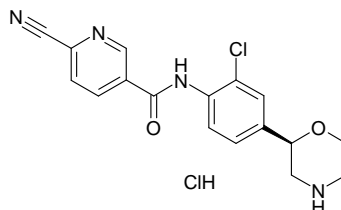
20

De modo similar al ejemplo 79, paso a), empleando el ácido 6-ciano-3-piridinacarboxílico (CAS 70165-31-0) en lugar del ácido 4-cianopicolínico (CAS 640296-19-1) y el (-)-(S)-2-(4-amino-3-cloro-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 29a) en lugar del (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 341,1 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 102

clorhidrato de la (R)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)-fenil)-6-cianonicotinamida



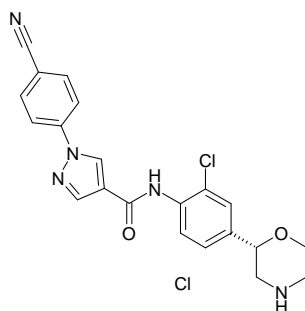
30

De modo similar al ejemplo 79, paso a) empleando el ácido 6-ciano-3-piridinacarboxílico (CAS 70165-31-0) en lugar del ácido 4-cianopicolínico (CAS 640296-19-1) y el (+)-(R)-2-(4-amino-3-cloro-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 29a) en lugar del (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 341,1 ([M+H]⁺).

35

Ejemplo 103

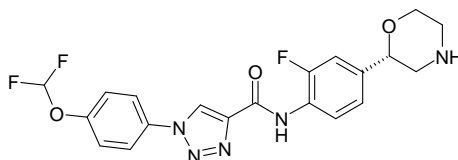
clorhidrato de la (S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)-fenil)-1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



5 De modo similar al ejemplo 83, paso a) empleando el ácido 1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (CAS 1152945-21-5) en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridina-carboxílico (CAS 131747-41-6) y el (-)-(S)-2-(4-amino-3-cloro-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 29a) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 408,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 104

10 (S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



a) 1-(4-(difluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo

15 En un matraz de cuatro bocas y 20 ml de capacidad se introducen la 4-(difluorometoxi)anilina (0,5 g, 3,14 mmoles) y el ácido clorhídrico (37 % en agua, 0,54 ml, 6,6 mmoles) con agua (5 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se enfría a 0°C empleando un baño de hielo, se disuelve nitrito sódico (217 mg, 3,14 mmoles) en agua (1 ml) y se añade cuidadosamente, procurando que la temperatura no supere los 5°C. Se disuelve la azida sódica (204 mg, 3,14 mmoles) en agua (1 ml) y se añade por goteo a la solución anaranjada, manteniendo la temperatura por debajo de los 5°C. Se enfría la mezcla reaccionante a 0-5°C durante 1 hora y se observa una emulsión anaranjada.

20 Se separan las fases empleando TBME, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se filtra. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el 1-azido-4-(difluorometoxi)benceno en forma de líquido anaranjado.

25 En un matraz de fondo redondo y 50 ml de capacidad se introducen el 1-azido-4-(difluorometoxi)benceno (540 mg, 2,92 mmoles) con THF (10 ml) y sulfóxido de dimetilo (0,16 ml), formándose una solución anaranjada. Se añaden el propionato de etilo (858 mg, 0,89 ml, 8,75 mmoles), el yoduro de cobre (I) (556 mg, 2,92 mmoles) y la 2,6-lutidina (625 mg, 0,68 ml, 5,83 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se le añaden agua y acetato de etilo y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se seca con MgSO₄ y se filtra. Se concentra el líquido filtrado con vacío, formándose un sólido marrón, que se adsorbe sobre gel de sílice y se purifica por cromatografía de columna flash (20 g de gel de sílice, acetato de etilo al 20 % en heptano), obteniéndose 698 mg (84 %) de un sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 284,2 ([M+H]⁺).

30

b) ácido 1-(4-(difluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

35 A una solución del 1-(4-(difluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (600 mg, 2,12 mmoles) en una mezcla de THF (7 ml), metanol (7 ml) y agua (7 ml) se le añade hidróxido de litio hidratado (267 mg, 6,36 mmoles). Se calienta la solución a 70°C durante 3 h. Se elimina la mayor parte del disolvente orgánico a presión reducida. Se añade agua y se extrae la solución con éter de metilo y tert-butilo para eliminar el material no ácido. Se añade ácido clorhídrico acuoso al 25 % para conseguir un pH ácido. El producto precipita y se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄) y se concentran, obteniéndose un sólido ligeramente amarillo (583 mg, 99 %). EM (ISP): 253,9 ([M-H]⁺); 509,2 ([2M-H]⁺).

40

c) (S)-2-(4-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-3-fluorfenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo

45 En atmósfera de argón se suspende el ácido 1-(4-(difluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (68,9 mg, 0,27 mmoles) en diclorometano (1,3 ml). Se le añade por goteo la 1-cloro-N,N'-trimetilpropenilamina (41,5 mg, 41 µl, 0,31 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 15 minutos para formar el cloruro de ácido. Se disuelve el (S)-2-(4-amino-3-fluorfenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (80 mg, 0,27 mmoles) en diclorometano (1,3 ml). Se le añade la etil-diisopropilamina (87,2 mg, 112 µl, 0,675 mmoles). A esta solución se le añade por goteo el cloruro de ácido y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se extrae la mezcla reaccionante con diclorometano y una solución de cloruro amónico; se seca la fase orgánica con

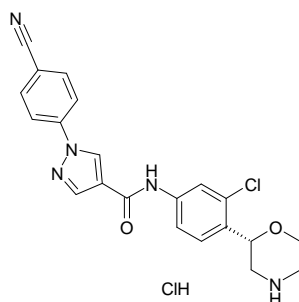
MgSO₄, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, EtOAc del 10 al 30 % en heptano). Se recristaliza el sólido (100 mg) en acetato de etilo/heptano, obteniéndose un sólido blanco (65 mg, 45 %). EM (ISP): 478,1 (100 %, [M-tBu+H]⁺), 534,3 (10 %, [M+H]⁺).

- 5 d) clorhidrato de la (S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
Se disuelve el (S)-2-(4-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-3-fluorfenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (62 mg, 0,116 mmoles) en dioxano (0,6 ml) y se le añade una solución de HCl en dioxano (4 M, 0,35 ml, 1,39 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 2 h. Después de enfriar se le añade éter, se filtra el sólido, se lava con éter y se seca con vacío, obteniéndose el clorhidrato de la (S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (53 mg, 97 %) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 434,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 105

clorhidrato de la (S)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)-fenil)-1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

15

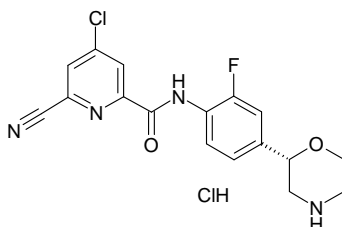


- 20 De modo similar al ejemplo 83, paso a), empleando el ácido 1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (CAS 1152945-21-5) en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridina-carboxílico (CAS 131747-41-6) y el (-)-(S)-2-(4-amino-2-cloro-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (obtención descrita en el ejemplo 91) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo. Sólido amarillo. EM (ISP): 408,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 106

clorhidrato de la (S)-4-cloro-6-ciano-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)picolinamida

25

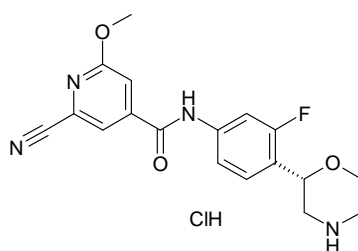


- 30 De modo similar al ejemplo 83, paso a), empleando el ácido 4-cloro-6-ciano-2-piridinacarboxílico (CAS 1060812-13-6) en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridinacarboxílico (CAS 131747-41-6) y el (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 1 paso h) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 359,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 107

clorhidrato de la (S)-2-ciano-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metoxipicolinamida

35



De modo similar al ejemplo 83, paso a), empleando el ácido 2-ciano-6-metoxi-isonicotínico en lugar del ácido 2-(trifluormetil)-4-piridinacarboxílico (CAS 131747-41-6) y el (-)-(S)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 357,1 ([M+H]⁺).

5

Obtención del ácido 2-ciano-6-metoxi-isonicotínico:

2-ciano-6-metoxiisonicotinato de metilo:

10 En atmósfera de N₂ se mezclan el 2-cloro-6-metoxi-isonicotinato de metilo (CAS 42521-10-8) (3,97 g, 19,7 mmoles, 1,00 equiv.), el cianuro de cinc (2,77 g, 23,6 mmoles, 1,2 equiv.) y el tetrakis-trifenilfosfina-paladio (1,14 g, 985 μmoles, 0,05 equiv.) en DMF (67,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 160°C con irradiación de microondas durante 30 minutos. El análisis por CL-EM indica que la reacción ha finalizado. Se reparte la mezcla reaccionante entre EtOAc y agua; se extrae; se seca la fase orgánica con MgSO₄; se filtra; se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (300 g de gel de sílice, EtOAc del 5 al 30 % en heptano), obteniéndose 2,48 g (66 %) del producto deseado. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 193,1 ([M+H]⁺).

15

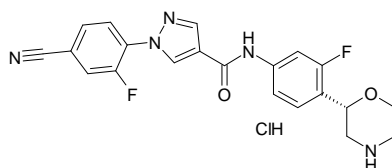
ácido 2-ciano-6-metoxi-isonicotínico:

20 En atmósfera de N₂ se disuelve el 2-ciano-6-metoxi-isonicotinato de metilo (0,433 g, 2,25 mmoles, 1,00 equiv.) en THF (25,0 ml) y metanol (3,03 ml). Se le añade a 0°C el LiOH 1 M en H₂O (2,82 ml, 2,82 mmoles, 1,25 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 minutos. Según el análisis por CCF, la reacción ha finalizado. Se acidifica la mezcla reaccionante con HCl 1 M. Se diluye la mezcla con H₂O y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica con MgSO₄; se filtra; se concentra con vacío. Sólido ligeramente amarillo. EM (EIC): 176,8 ([M-H]⁻).

25

Ejemplo 108

clorhidrato de la (S)-1-(4-ciano-2-fluorfenil)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



30

De modo similar al ejemplo 79, paso a), empleando el ácido 1-(4-ciano-2-fluor-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (CAS 1283184-05-3) en lugar del ácido 4-cianopicolínico (CAS 640296-19-1) y el (-)-(S)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (obtenido en el ejemplo 83) en lugar del (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo.

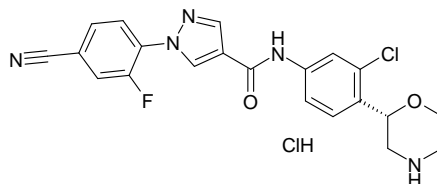
35

b) Se emplea dioxano en lugar de THF y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añaden 5 ml de dioxano, se agita la suspensión durante 5 min, se filtra, se lava el residuo sólido con éter y se seca con alto vacío. Sólido blanco mate. EM (ISP): 410,3 ([M+H-Cl]⁺).

40

Ejemplo 109

clorhidrato de la (S)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)-fenil)-1-(4-ciano-2-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



45

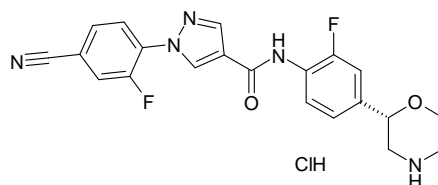
De modo similar al ejemplo 79, paso a) empleando el ácido 1-(4-ciano-2-fluor-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (CAS 1283184-05-3) en lugar del ácido 4-cianopicolínico (CAS 640296-19-1) y el (-)-(S)-2-(4-amino-2-cloro-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (obtenido en el ejemplo 91) en lugar del (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo.

50

b) Se usa dioxano en lugar de THF y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se le añaden 5 ml de dioxano, se agita la suspensión durante 5 min, se filtra, se lava el residuo sólido con éter y se seca con alto vacío. Sólido blanco mate. EM (ISP): 426,2 ([M+H-Cl]⁺).

Ejemplo 110

clorhidrato de la (S)-1-(4-ciano-2-fluorfenil)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



5

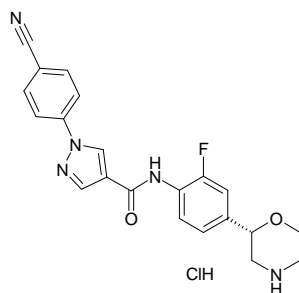
De modo similar al ejemplo 79, paso a), empleando el ácido 1-(4-ciano-2-fluor-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (CAS 1283184-05-3) en lugar del ácido 4-cianopicolínico (CAS 640296-19-1).

b) Se emplea dioxano en lugar de THF y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se le añaden 5 ml de dioxano, se agita la suspensión durante 5 min, se filtra, se lava el residuo sólido con éter y se seca con alto vacío. Sólido blanco mate. EM (ISP): 410,3 ([M+H-CI]⁺).

10

Ejemplo 111

clorhidrato de la (S)-1-(4-cianofenil)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



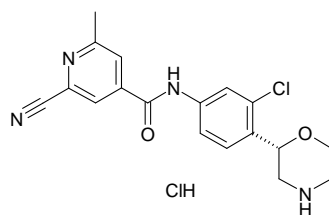
15

De modo similar al ejemplo 83, paso a), empleando el ácido 1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (CAS 1152945-21-5) en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridina-carboxílico (CAS 131747-41-6) y el (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (obtención descrita en el ejemplo 1-h) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo. Sólido amarillo. EM (ISP): 390,3 ([M-H]⁺).

20

Ejemplo 112

clorhidrato de la (S)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)-fenil)-2-ciano-6-metilisonicotinamida



25

De modo similar al ejemplo 83, paso a) empleando el ácido 2-ciano-6-metil-isonicotínico en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridinacarboxílico (CAS 131747-41-6) y el (-)-(S)-2-(4-amino-2-cloro-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (obtención descrita en el ejemplo 91) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo.

30

b) 2 h a t.amb. en lugar de a 60°C. Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc/Na₂CO₃ 0,5 M; se secan las fases orgánicas con MgSO₄; se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo (HPLC preparativa) empleando las condiciones siguientes: columna Gemini NX C18 5μ 110A (100 x 30 mm), eluyente A: H₂O + 0,1 % de Et₃N; B: gradiente del 20 % de B al 100 % de B en 12 min. caudal: 40 ml/min, t.amb.

35

Se concentran las fracciones puras, se disuelve el residuo en éter, se acidifica con HCl 1 M en éter; se filtra y se seca con alto vacío. Espuma amarilla. EM (ISP): 357,1 ([M+H]⁺).

40 Obtención del ácido 2-ciano-6-metil-isonicotínico:

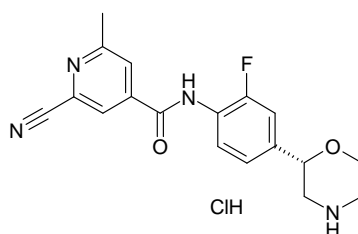
a) 2-ciano-6-metilisonicotinato de metilo:

En atmósfera de N₂ se mezclan el 2-cloro-6-metil-isonicotinato de metilo (CAS 3998-90-1) (1,000 g, 5,39 mmoles, 1,00 equiv.), cianuro de cinc (759 mg, 6,47 mmoles, 1,2 equiv.) y el tetrakis-trifenilfosfina-paladio (623 mg, 539 μmoles, 0,1 equiv.) en DMF (17 ml). Se agita la mezcla reaccionante con irradiación de microondas a 160°C durante 30 minutos. Según el análisis por CCF, la reacción ha finalizado. Se reparte la mezcla reaccionante entre EtOAc y agua; se extrae; se seca la fase orgánica con MgSO₄; se filtra; se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (100 g de gel de sílice, EtOAc del 5 al 30 % en heptano). Sólido púrpura. EM (ISP): 177,2 ([M+H]⁺).

b) En atmósfera de N₂ se disuelve el 2-ciano-6-metil-isonicotinato de metilo (0,490 g, 2,78 mmoles, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (25 ml) y metanol (3,03 ml). Se le añade a 0°C el LiOH 1 M en H₂O (3,48 ml, 3,48 mmoles, 1,25 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 minutos. Según el análisis por CCF, la reacción ha finalizado. Se acidifica la mezcla reaccionante con HCl 1 M. Se diluye la mezcla con H₂O y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica con MgSO₄; se filtra; se concentra con vacío. Sólido rosa. EM (EIC): 160,8 ([M+H]⁺).

Ejemplo 113

clorhidrato de la (S)-2-ciano-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metilisonicotinamida



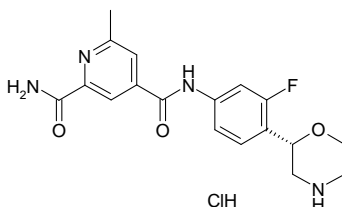
De modo similar al ejemplo 83, paso a) empleando el ácido 2-ciano-6-metil-isonicotínico (descrito en el ejemplo 112) en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridina-carboxílico (CAS 131747-41-6) y el (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (obtención descrita en el ejemplo 1-h) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo.

b) 2 h a t.amb. en lugar de a 60°C. Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc/Na₂CO₃ 0,5 M; se secan las fases orgánicas con MgSO₄; se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo (HPLC preparativa) empleando las condiciones siguientes: columna Gemini NX C18 5μ 110A (100 x 30 mm), eluyente A: H₂O + 0,1 % de Et₃N; B: gradiente del 20 % de B al 100 % de B en 12 min; caudal: 40 ml/min, t.amb.

Se concentran las fracciones puras, se disuelve el residuo en éter, se acidifica con HCl 1 M en éter; se filtra y se seca con alto vacío. Goma amarilla. EM (ISP): 341,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 114

clorhidrato de la (S)-N4-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)-6-metilpiridina-2,4-dicarboxamida

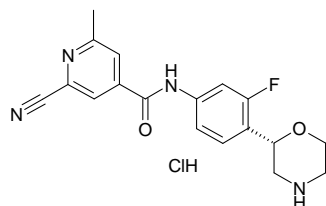


Obtenido como producto secundario en el ejemplo 115 durante el paso de desprotección (paso b). Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc/Na₂CO₃ 0,5 M; se secan las fases orgánicas con MgSO₄; se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo (HPLC preparativa) empleando las condiciones siguientes: columna Gemini NX C18 5μ 110A (100 x 30 mm), eluyente A: H₂O + 0,1 % de Et₃N; B: gradiente del 20 % de B al 100 % de B en 12 min; caudal: 40 ml/min, t.amb.

Se concentran las fracciones puras, se disuelve el residuo en éter, se acidifica con HCl 1 M en éter; se filtra y se seca con alto vacío. Sólido amarillo. EM (ISP): 359,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 115

clorhidrato de la (S)-2-ciano-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metilisonicotinamida



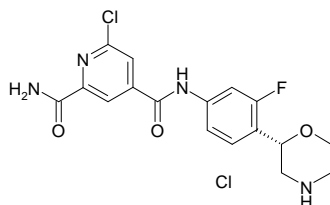
5 De modo similar al ejemplo 83, paso a), empleando el ácido 2-ciano-6-metil-isonicotínico (descrito en el ejemplo 112) en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridina-carboxílico (CAS 131747-41-6) y el (-)-(S)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (descrito en el ejemplo 83) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo.

10 b) 2 h a t.amb. en lugar de a 60°C. Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc/Na₂CO₃ 0,5 M; se secan las fases orgánicas con MgSO₄; se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo (HPLC preparativa) empleando las condiciones siguientes: columna Gemini NX C18 5μ 110A (100 x 30 mm), eluyente A: H₂O + 0,1 % de Et₃N; B: gradiente: del 20 % de B al 100 % de B en 12 min; caudal: 40 ml/min, t.amb.

15 Se concentran las fracciones puras, se disuelve el residuo en éter, se acidifica con HCl 1 M en éter; se filtra y se seca con alto vacío. Espuma amarilla. EM (ISP): 341,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 116

clorhidrato de la (S)-6-cloro-N4-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)piridina-2,4-dicarboxamida



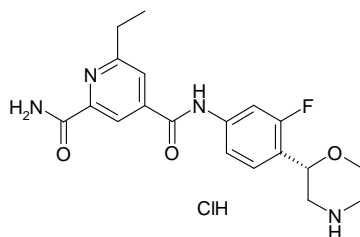
20 De modo similar al ejemplo 83, paso a), empleando el ácido 2-cloro-6-ciano-4-piridinacarboxílico (CAS 1060812-14-7) en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridinacarboxílico (CAS 131747-41-6) y el (-)-(S)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (descrito en el ejemplo 83) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo.

25 b) 2 h a t.amb. en lugar de a 60°C. Se forma como producto secundario en el paso de la desprotección (paso b). Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc/Na₂CO₃ 0,5 M; se secan las fases orgánicas con MgSO₄; se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo (HPLC preparativa) empleando las condiciones siguientes: columna Gemini NX C18 5μ 110A (100 x 30 mm), eluyente A: H₂O + 0,1 % de Et₃N; B: gradiente del % de B al 100 % de B en 12 min. caudal: 40 ml/min, t.amb.

30 Se concentran las fracciones puras, se disuelve el residuo en éter, se acidifica con HCl 1 M en éter; se filtra y se seca con alto vacío. Sólido blanco. EM (ISP): 379,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 117

clorhidrato de la (S)-6-etil-N4-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)piridina-2,4-dicarboxamida



40 De modo similar al ejemplo 83, paso a) empleando el ácido 2-etil-6-ciano-4-piridinacarboxílico en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridinacarboxílico (CAS 131747-41-6) y el (-)-(S)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de

tert-butilo (descrito en el ejemplo 83) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo.

5 b) 2 h a t.amb. en lugar de a 60°C. Se forma como producto secundario en el paso de la desprotección (paso b). Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc/Na₂CO₃ 0,5 M; se secan las fases orgánicas con MgSO₄; se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo (HPLC preparativa) empleando las condiciones siguientes: columna Gemini NX C18 5μ 110A (100 x 30 mm), eluyente A: H₂O + 0,1 % de Et₃N; B: gradiente del 20 % de B al 100 % de B en 12 min; caudal: 40 ml/min, t.amb.

10 Se concentran las fracciones puras, se disuelve el residuo en éter, se acidifica con HCl 1 M en éter; se filtra y se seca con alto vacío. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 373,1 ([M+H]⁺).

Obtención del ácido 2-etil-6-ciano-4-piridina-carboxílico:

15 a) 1-óxido de 2-etil-4-(metoxicarbonil)piridina:

20 En atmósfera de N₂ se disuelve el 2-cloroisonicotinato de metilo (CAS 58481-11-1) (1,000 g, 5,83 mmoles, 1,00 equiv.) en THF (35,0 ml) y NMP (4,00 ml). Se le añade el acetilacetato de hierro (III) (106 mg, 291 μmoles, 0,05 equiv.) (solución roja). Se le añade por goteo a 0°C el bromuro de etilmagnesio 1 M en THF (11,7 ml, 11,7 mmoles, 2 equiv.). La mezcla reaccionante vira al marrón oscuro. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 30 minutos. Según el análisis por CCF, la reacción ha finalizado. Se le añaden 50 ml de una solución saturada de NH₄Cl y 10 ml de agua. Se extrae la mezcla reaccionante. Se extrae la fase acuosa con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄; se filtran; se concentran con vacío (200 mbares). Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (70 g de gel de sílice, DCM).

25 En atmósfera de N₂ se diluye el residuo en DCM (20 ml). Se le añade m-CPBA (1,51 g, 8,74 mmoles, 1,50 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Según el análisis por CCF, la reacción ha finalizado. Se evapora el disolvente. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (100 g de gel de sílice, EtOAc del 35 al 100 % en heptano; después DCM; después MeOH). Aceite marrón. EM (ISP): 182,1 ([M+H]⁺).

30 b) 2-ciano-6-etilisonicotinato de metilo:

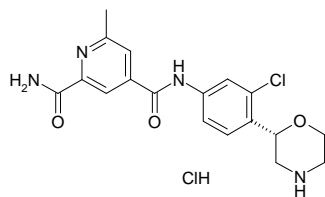
35 En atmósfera de N₂ se disuelve el 1-óxido de 2-etil-4-(metoxicarbonil)piridina (0,165 g, 911 μmoles, 1,00 equiv.) en acetonitrilo (4 ml). Se le añaden el cloruro de dimetilcarbamilo (108 mg, 92,1 μl, 1,00 mmoles, 1,1 equiv.), la trietilamina (175 mg, 239 μl, 1,73 mmoles, 1,9 equiv.) y el cianuro de trimetilsililo (280 mg, 355 μl, 2,82 mmoles, 3,10 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a 90°C durante una noche. Se convierte la mezcla reaccionante en una solución anaranjada. Según el análisis por CCF, la reacción ha finalizado. Se reparte la mezcla reaccionante a t.amb. entre agua y EtOAc. Se seca la fase orgánica con MgSO₄; se filtra; se concentra con vacío: 350 mg; RMN: T205185. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (20 g de gel de sílice, EtOAc del 5 al 50 % en heptano). Aceite ligeramente amarillo.

40 c) ácido 2-etil-6-ciano-4-piridinacarboxílico

45 En atmósfera de N₂ se diluye el 2-ciano-6-etiliso-nicotinato de metilo (0,233 g, 1,23 mmoles, 1,00 equiv.) en THF (12,1 ml) y MeOH (1,46 ml). Se le añade por goteo a 2-3°C el LiOH 1 M en agua (1,53 ml, 1,53 mmoles, 1,25 equiv.) (durante 3 min). Se agita la mezcla reaccionante a 2-3°C durante 30 minutos. Según el análisis por CCF, la reacción ha finalizado. Se acidifica la mezcla reaccionante con HCl 1 M. Se diluye la mezcla con H₂O y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica con MgSO₄; se filtra; se concentra con vacío. Sólido blanco. EM (EIC): 174,9 ([M-H]⁻).

Ejemplo 118

50 clorhidrato de la (S)-N₄-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)-fenil)-6-metilpiridina-2,4-dicarboxamida

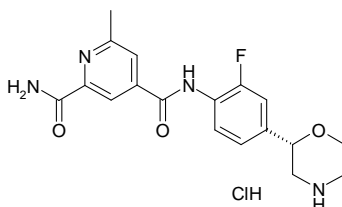


55 Se forma como producto secundario en el ejemplo 112, paso de la desprotección (paso b). Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc/Na₂CO₃ 0,5 M; se secan las fases orgánicas con MgSO₄; se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo (HPLC preparativa) empleando las condiciones siguientes: columna Gemini NX C18 5μ 110A (100 x 30 mm), eluyente A: H₂O + 0,1 de Et₃N; B: gradiente del 20 % de al 100 % de B en 12 min; caudal: 40 ml/min, t.amb.

Se concentran las fracciones puras, se disuelve el residuo en éter, se acidifica con HCl 1 M en éter; se filtra y se seca con alto vacío. Sólido blanco mate. EM (ISP): 375,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 119

5 clorhidrato de la (S)-N4-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)-6-metilpiridina-2,4-dicarboxamida



10 De modo similar al ejemplo 83, paso a), empleando el ácido 2-ciano-6-metil-isonicotínico (descrito en el ejemplo 112) en lugar del ácido 2-(trifluormetil)-4-piridina-carboxílico (CAS 131747-41-6) y el (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (descrito en el ejemplo 1 h) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo.

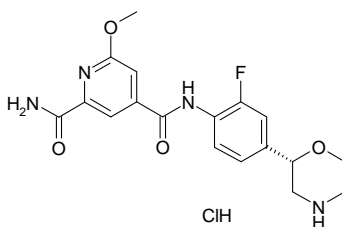
b) 2 h a t.amb. en lugar de a 60°C.

15 Se forma como producto secundario en el paso de la desprotección (paso b). Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc/Na₂CO₃ 0,5 M; se secan las fases orgánicas con MgSO₄; se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo (HPLC preparativa) empleando las condiciones siguientes: columna Gemini NX C18 5μ 110A (100 x 30 mm), eluyente A: H₂O + 0,1 % de Et₃N; B: gradiente del 20 % de B al 100 % de B en 12 min; caudal: 40 ml/min, t.amb.

20 Se concentran las fracciones puras, se disuelve el residuo en éter, se acidifica con HCl 1 M en éter; se filtra y se seca con alto vacío. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 359,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 120

25 clorhidrato de la (S)-N4-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)-6-metoxipiridina-2,4-dicarboxamida

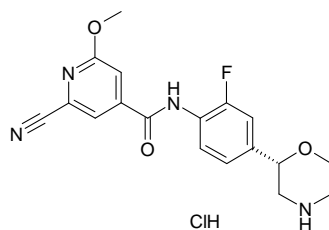


30 Se forma como producto secundario en el paso de la desprotección (paso b) en el ejemplo 121. Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc/Na₂CO₃ 0,5 M; se secan las fases orgánicas con MgSO₄; se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo (HPLC preparativa) empleando las condiciones siguientes: columna Gemini NX C18 5μ 110A (100 x 30 mm), eluyente A: H₂O + 0,1 % de Et₃N; B: gradiente del 20 % de B al 100 % de B en 12 min; caudal: 40 ml/min, t.amb.

35 Se concentran las fracciones puras, se disuelve el residuo en éter, se acidifica con HCl 1 M en éter; se filtra y se seca con alto vacío. Espuma blanca. EM (ISP): 375,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 121

clorhidrato de la (S)-2-ciano-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metoxiisonicotinamida



40

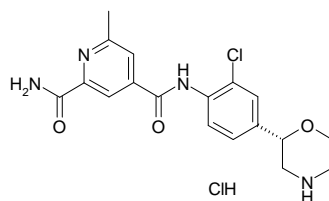
De modo similar al ejemplo 83, paso a), empleando el ácido 2-ciano-6-metoxi-isonicotínico (descrito en el ejemplo 107) en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridina-carboxílico (CAS 131747-41-6) y el (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (descrito en el ejemplo 1h) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo.

5 b) 2 h a t.amb. en lugar de a 60°C.
Se forma como el producto principal del paso de la desprotección (paso b). Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc/Na₂CO₃ 0,5 M; se secan las fases orgánicas con MgSO₄; se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo (HPLC preparativa) empleando las condiciones siguientes: columna Gemini NX C18 5μ 110A (100 x 30 mm), eluyente A: H₂O + 0,1 % de Et₃N; B: gradiente del 20 % de B al 100 % de B en 12 min; caudal: 40 ml/min, t.amb.

Se concentran las fracciones puras, se disuelve el residuo en éter, se acidifica con HCl 1 M en éter; se filtra y se seca con alto vacío. Sólido blanco. EM (ISP): 357,1 ([M+H]⁺).

15 Ejemplo 122

clorhidrato de la (S)-N4-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)-fenil)-6-metilpiridina-2,4-dicarboxamida

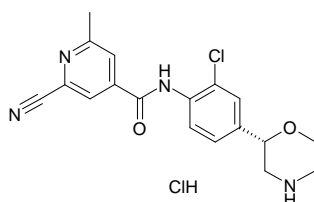


20 Se forma como producto secundario en el paso de la desprotección (paso b) en el ejemplo 123. Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc/Na₂CO₃ 0,5 M; se secan las fases orgánicas con MgSO₄; se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo (HPLC preparativa) empleando las condiciones siguientes: columna Gemini NX C18 5μ 110A (100 x 30 mm), eluyente A: H₂O + 0,1 % de Et₃N; B: gradiente del 20 % de B al 100 % de B en 12 min; caudal: 40 ml/min, t.amb.

Se concentran las fracciones puras, se disuelve el residuo en éter, se acidifica con HCl 1 M en éter; se filtra y se seca con alto vacío. Sólido amarillo. EM (ISP): 375,1 ([M+H]⁺).

30 Ejemplo 123

clorhidrato de la (S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)-fenil)-2-ciano-6-metilisonicotinamida



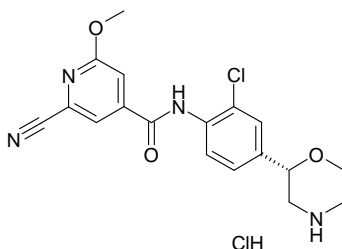
35 De modo similar al ejemplo 83, paso a), empleando el ácido 2-ciano-6-metil-isonicotínico (descrito en el ejemplo 112) en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridina-carboxílico (CAS 131747-41-6) y el (-)-(S)-2-(4-amino-3-cloro-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (descrito en el ejemplo 29a) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo.

40 b) 2 h a t.amb. en lugar de a 60°C.
Se forma como el producto principal del paso de la desprotección (paso b). Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc/Na₂CO₃ 0,5 M; se secan las fases orgánicas con MgSO₄; se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo (HPLC preparativa) empleando las condiciones siguientes: columna Gemini NX C18 5μ 110A (100 x 30 mm), eluyente A: H₂O + 0,1 % de Et₃N; B: gradiente del 20 % de B al 100 % de B en 12 min; caudal: 40 ml/min, t.amb.

Se concentran las fracciones puras, se disuelve el residuo en éter, se acidifica con HCl 1 M en éter; se filtra y se seca con alto vacío. Goma amarilla. EM (ISP): 357,1 ([M+H]⁺).

50 Ejemplo 124

clorhidrato de la (S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)-fenil)-2-ciano-6-metoxiisonicotinamida



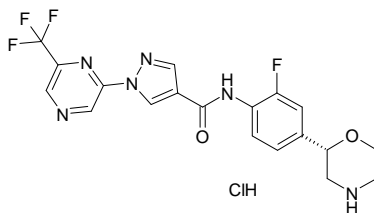
5 De modo similar al ejemplo 83, paso a), empleando el ácido 2-ciano-6-metoxi-isonicotínico (descrito en el ejemplo 107) en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridina-carboxílico (CAS 131747-41-6) y el (-)-(S)-2-(4-amino-3-cloro-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (descrito en el ejemplo 29a) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo.

10 b) 2 h a t.amb. en lugar de a 60°C. Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc/Na₂CO₃ 0,5 M; se secan las fases orgánicas con MgSO₄; se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo (HPLC preparativa) empleando las condiciones siguientes: columna Gemini NX C18 5µ 110A (100 x 30 mm), eluyente A: H₂O + 0,1 % de Et3N; B: gradiente del 20 % de B al 100 % de B en 12 min; caudal: 40 ml/min, t.amb.).

15 Se concentran las fracciones puras, se disuelve el residuo en éter, se acidifica con HCl 1 M en éter; se filtra y se seca con alto vacío. Espuma blanca mate. EM (ISP): 373,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 125

clorhidrato de la (S)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)-1-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



20 De modo similar al ejemplo 83, paso a), empleando el ácido 1-(6-trifluorometil-pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridina-carboxílico (CAS 131747-41-6) y el (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (descrito en el ejemplo 1h) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo.

25 b) 3 h en lugar de 2 h a 60°C. Sólido blanco. EM (ISP): 437,2 ([M+H]⁺).

Obtención del ácido 1-(6-trifluorometil-pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

30 a) 1-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo:

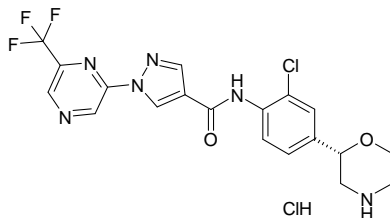
35 En atmósfera de N₂ se mezclan la 2-yodo-6-(trifluorometil)pirazina (CAS 141492-94-6) (0,137 g, 500 µmoles, 1,00 equiv.), el 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (CAS 37622-90-5) (70,1 mg, 500 µmoles, 1,00 equiv.) y el carbonato potásico (138 mg, 1,00 mmoles, 2 equiv.) en DMSO (2,4 ml). Se agita la solución anaranjada a 120°C durante 1 hora. Según el análisis por CCF, la reacción ha finalizado. Se reparte la mezcla reaccionante a t.amb. entre agua y EtOAc; se extrae; se lava la fase orgánica con agua y salmuera; se seca con MgSO₄; se filtra; se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (20 g de gel de sílice, EtOAc del 5 al 25 % en heptano).

40 b) ácido 1-(6-trifluorometil-pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico:

45 En atmósfera de N₂ se disuelve el 1-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (155 mg, 542 µmoles, 1,00 equiv.) en DMF (9,3 ml) y agua (9,3 ml). Se le añade carbonato potásico (150 mg, 1,08 mmoles, equiv.: 2) y se agita la mezcla reaccionante a 70°C durante una noche. El análisis por CL-EM indica: producto/material de partida = 74/26. Se le añade carbonato potásico (150 mg, 1,08 mmoles, equiv.: 2) y se agita la mezcla reaccionante a 70°C durante una noche. El análisis por CL-EM indica: material de partida/producto: 4/96. Se reparte la mezcla reaccionante a t.amb. entre K₂CO₃ 1 M y EtOAc; se extrae; se acidifica la fase acuosa con HCl 1 M; se extrae con EtOAc; se seca la fase orgánica con MgSO₄; se filtra; se concentra con vacío, obteniéndose 132 mg de un sólido blanco mate.

Ejemplo 126

clorhidrato de la (S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)-fenil)-1-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



5

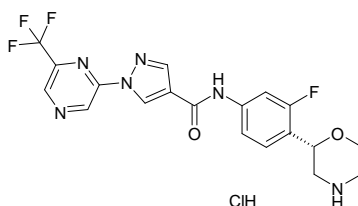
De modo similar al ejemplo 83, paso a), empleando el ácido 1-(6-trifluorometil-pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 125) en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridinacarboxílico (CAS 131747-41-6) y el (-)-(S)-2-(4-amino-3-cloro-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (descrito en el ejemplo 29a) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo.

10

b) 3 h en lugar de 2 h a 60°C. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 453,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 127

15 clorhidrato de la (S)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)-1-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



20

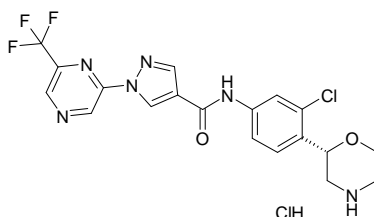
De modo similar al ejemplo 83, paso a) empleando el ácido 1-(6-trifluorometil-pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 125) en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridinacarboxílico (CAS 131747-41-6) y el (-)-(S)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (descrito en el ejemplo 83) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo.

25

b) 3 h en lugar de 2 h a 60°C. Sólido blanco. EM (ISP): 437,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 128

clorhidrato de la (S)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)-fenil)-1-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



30

De modo similar al ejemplo 83, paso a), empleando el ácido 1-(6-trifluorometil-pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 125) en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridinacarboxílico (CAS 131747-41-6) y el (-)-(S)-2-(4-amino-2-cloro-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (descrito en el ejemplo 91) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo.

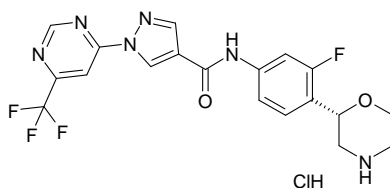
35

b) 3 h en lugar de 2 h a 60°C. Sólido blanco. EM (ISP): 453,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 129

clorhidrato de la (S)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)-1-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

40



a) (S)-2-(2-fluor-4-(1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo:

5 Se disuelve el ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (CAS 37718-11-9) (97,5 mg, 844 μ moles, 1,00 equiv.) en metanol (6 ml). Se le añade el (S)-2-(4-amino-2-fluorfenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 83) (0,250 g, 844 μ moles, 1,00 equiv.). Se le añade a 0°C durante 1 hora una solución del cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolin-4-ilo (303 mg, 1,1 mmoles, 1,3 equiv.) en metanol (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 3 horas. Después de enfriar a t.amb., se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (50 g de gel de sílice, EtOAc del 10 al 100 % en heptano). Sólido blanco (0,25 g, 74 %). EM (EIC): 413,2 ([M+Na]⁺).

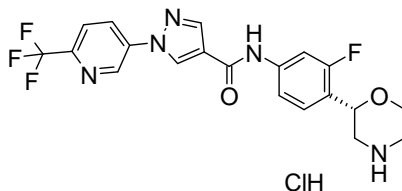
b) (S)-2-(2-fluor-4-(1-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo:

15 En atmósfera de N₂ se mezclan el (S)-2-(2-fluor-4-(1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (60 mg, 154 μ moles, 1,00 equiv.), la 4-cloro-6-(trifluorometil)-pirimidina (CAS 37552-81-1) (28 mg, 154 μ moles, 1,00 equiv.) en DMSO (2 ml). Se agita la solución anaranjada a 120°C durante 1 hora. Según el análisis por CCF, la reacción ha finalizado. Se reparte la mezcla reaccionante a t.amb. entre agua y EtOAc; se extrae; se lava la fase orgánica con agua y salmuera; se seca con MgSO₄; se filtra; se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (10 g de gel de sílice, EtOAc del 15 al 60 % en heptano). Sólido amarillo (41 mg). EM: 535,7 ([M-H]⁻).

c) clorhidrato de la (S)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)-1-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida: de modo similar al ejemplo 83, paso b). Sólido blanco. EM (ISP): 453,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 130

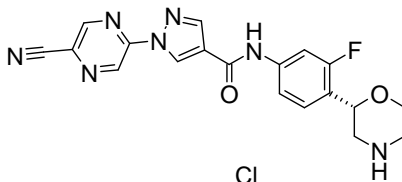
clorhidrato de la (S)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



30 De modo similar al ejemplo 129, paso b), empleando la 5-bromo-2-(trifluorometil)-piridina (CAS 436799-92-5) en lugar de la 4-cloro-6-(trifluorometil)-pirimidina (CAS 37552-81-1) y calentando a 120°C durante 17 h (en lugar de 1 h). Sólido blanco. EM (ISP): 436,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 131

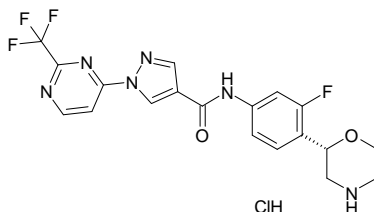
clorhidrato de la (S)-1-(5-cianopirazin-2-il)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



40 De modo similar al ejemplo 129, paso b), empleando el 5-bromo-2-pirazinacarbonitrilo (CAS 221295-04-1) en lugar de la 4-cloro-6-(trifluorometil)-pirimidina (CAS 37552-81-1) y se lleva a cabo la reacción a t.amb. (en lugar de a 120°C). Sólido blanco. EM (ISP): 394,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 132

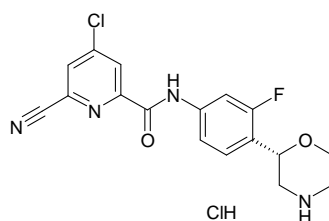
clorhidrato de la (S)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



- 5 De modo similar al ejemplo 129, paso b) empleando la 4-cloro-2-(trifluorometil)-pirimidina (CAS 1514-96-1) en lugar de la 4-cloro-6-(trifluorometil)-pirimidina (CAS 37552-81-1). Sólido blanco. EM (ISP): 419,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 133

clorhidrato de la (S)-4-cloro-6-ciano-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)picolinamida

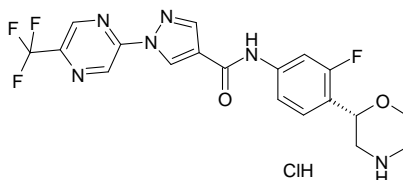


- 10 De modo similar al ejemplo 83, paso a), empleando el ácido 4-cloro-6-ciano-2-piridina carboxílico (CAS 1060812-13-6) en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridinacarboxílico (CAS 131747-41-6) y el (-)-(S)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (descrito en el ejemplo 83) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo.

b) Del modo descrito en el ejemplo 79 paso (b). Sólido blanco. EM (ISP): 361,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 134

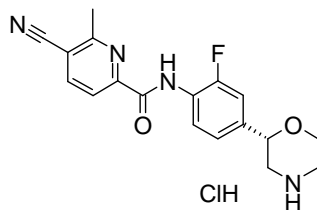
- 20 clorhidrato de la (S)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)-1-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



- 25 De modo similar al ejemplo 129, paso b), empleando la 2-cloro-5-(trifluorometil)-pirazina (CAS 799557-87-2) en lugar de la 4-cloro-6-(trifluorometil)-pirimidina (CAS 37552-81-1). Sólido blanco. EM (ISP): 435,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 135

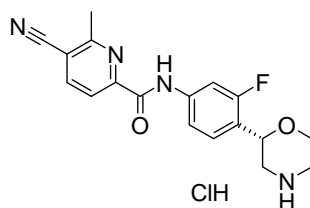
- 30 clorhidrato de la (S)-5-ciano-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metilpicolinamida



- 35 De modo similar al ejemplo 83, paso a), empleando el ácido 5-ciano-6-metil-2-piridinacarboxílico (CAS 855916-58-4) en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridinacarboxílico (CAS 131747-41-6) y el (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (descrito en el ejemplo 1h) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 340,9 ([M+H]⁺).

Ejemplo 136

clorhidrato de la (S)-5-ciano-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metilpicolinamida

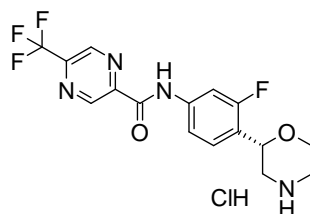


5 De modo similar al ejemplo 83, paso a), empleando el ácido 5-ciano-6-metil-2-piridinacarboxílico (CAS 855916-58-4) en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridinacarboxílico (CAS 131747-41-6) y el (-)-(S)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (descrito en el ejemplo 83) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 340,9 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 137

clorhidrato de la (S)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)-5-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida

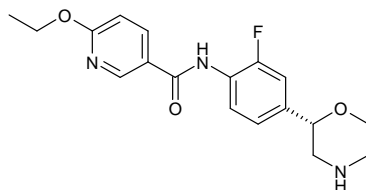


15 De modo similar al ejemplo 83, paso a), empleando el ácido 5-(trifluorometil)-2-pirazinacarboxílico (CAS 1060814-50-7) en lugar del ácido 2-(trifluorometil)-4-piridina-carboxílico (CAS 131747-41-6) y el (-)-(S)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (descrito en el ejemplo 83) en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-2-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 370,9 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 138

(S)-6-etoxi-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-nicotinamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 23, empleando el (-)-(S)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en lugar del (+)-(R)-2-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo y el ácido 6-etoxi-nicotínico (CAS 97455-65-7) en lugar del ácido 1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-carboxílico en el paso (a). Sólido blanco. EM (ISP): 346,2 ([M+H]⁺).

30

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. De modo específico se ha constatado que los compuestos de la presente invención tienen buena afinidad con los receptores asociados con las aminas traza (TAARs), en especial con el TAAR1.

35 Se investigan los compuestos con arreglo al ensayo descrito a continuación.

Materiales y métodos

Construcción de plásmidos de expresión de los TAAR y líneas celulares transfectadas estables

40 Para la construcción de plásmidos de expresión se amplifican las secuencias codificadoras del TAAR1 humano, de rata y de ratón, a partir del DNA genómico, esencialmente del modo descrito por Lindemann y col. [14]. Se aplica el sistema llamado Expand High Fidelity PCR System (Roche Diagnostics) con 1,5 mM Mg²⁺ y se clonan los productos de la PCR purificados en el vector de clonación pCR2.1-TOPO (Invitrogen) con arreglo a las instrucciones del fabricante. Los productos de la PCR se subclonan en el vector pIRESneo2 (BD Clontech, Palo Alto, California) y se verifica la secuencia de los vectores de expresión antes de su introducción en las líneas celulares.

Se cultivan células HEK293 (ATCC, nº CRL-1573) esencialmente del modo descrito por Lindemann y col. (2005). Para la generación de líneas celulares transfectadas estables se transfectan células HEK293 con los plásmidos de expresión pIRESneo2 que contienen las secuencias que codifican al TAAR (descritas antes) con lipofectamina 2000 (Invitrogen) con arreglo a las instrucciones del fabricante y 24 h después de la transfección se suplementa el medio de cultivo con 1 mg/ml de G418 (Sigma, Buchs, Suiza). Después de un período de cultivo de unos 10 d se aíslan los clones, se expanden y se comprueba su capacidad de respuesta frente a las aminas traza (todos los compuestos se adquieren a Sigma) con el sistema de ensayo llamado cAMP Biotrak Enzyme Immunoassay (EIA) (Amersham) con arreglo al procedimiento EIA de no acetilación facilitado por el fabricante. Para los estudios posteriores se emplean las líneas celulares monoclonales que presentan una EC₅₀ estable durante un período de cultivo de 15 pasajes.

Ensayo de fijación de radioligando sobre TAAR1 de rata Preparación de membrana y fijación del radioligando

Se mantienen las células HEK-293 que expresan de modo estable el TAAR1 de rata a 37°C con un 5 % de CO₂ en medio DMEM de alta concentración de glucosa, que contiene suero fetal bovino (10 %, inactivado con calor a 56°C durante 30 min), penicilina/estreptomina (1 %) y 375 µg/ml de geneticina (Gibco). Se sacan las células de los frascos de cultivo empleando tripsina/EDTA, se lavan dos veces con PBS enfriado con hielo (sin Ca²⁺ ni Mg²⁺), se centrifugan a 1.000 rpm a 4°C durante 5 min, se congelan y se almacenan a -80°C. Se suspende el culote en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4), que contiene EDTA 10 mM, y se homogeneiza en un Polytron (PT 6000, Kinematica) a 14.000 rpm durante 20 s. Se centrifuga el material homogeneizado a 48.000×g a 4°C durante 30 min. A continuación se separa el líquido sobrenadante y se descarta; se suspende de nuevo el culote en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4), que contiene EDTA 0,1 mM, y se homogeneiza en un Polytron (20 s a 14.000 rpm). Se repite este procedimiento y se suspende de nuevo el culote final en HEPES-NaOH que contiene EDTA 0,1 mM y se homogeneiza en un Polytron. Normalmente se almacenan a -80°C partes alícuotas de 2 ml de porciones de membrana. En cada nuevo lote de membrana se determina la constante de disociación (Kd) mediante una curva de saturación. Se emplea el radioligando de TAAR1 (S)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina-[H]³ (descrito en WO 2008/098857) en una concentración igual al valor Kd calculado, que normalmente es 2,3 nM, equivalente a la fijación de aproximadamente un 0,2% del radioligando y una fijación específica que representa aproximadamente el 85% de la fijación total. Se define la fijación inespecífica como la cantidad de (S)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina-[H]³ fijada en presencia de ligando no marcado 10 µM. Se ensayan todos los compuestos en un amplio intervalo de concentraciones (de 10 pM a 10 µM) por duplicado. Los compuestos ensayados (20 µl/hoyo) se transfieren a una placa de 96 hoyos profundos (TreffLab) y se les añaden 180 µl de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4) que contienen MgCl₂ (10 mM) y CaCl₂ (2 mM) (tampón de fijación), 300 µl del radioligando (S)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina-[H]³ en una concentración de 3,3 x Kd en nM y 500 µl de las membranas (resuspendidas a razón de 50 µg de proteína por ml). Se incuban las placas de 96 hoyos profundos a 4°C durante 1 h. Se terminan las incubaciones por filtración rápida a través de placas Unifilter-96 (Packard Instrument Company) y filtro de fibra de vidrio GF/C (Perkin Elmer) preimpregnadas durante 1 h en polietilenoimina (0,3%) y se lavan 3 veces con 1 ml de tampón de fijación frío. Después de la adición de 45 µl de Microscint 40 (PerkinElmer) se sella la placa Unifilter-96 y pasada 1 h se cuenta la radiactividad empleando un contador de centelleo de microplacas del tipo TopCount Microplate Scintillation Counter (Packard Instrument Company).

Ensayo de fijación de radioligando sobre TAAR1 de ratón Preparación de membrana y fijación del radioligando

Se mantienen las células HEK-293 que expresan de modo estable el TAAR1 de ratón a 37°C con un 5 % de CO₂ en medio DMEM de alta concentración de glucosa, que contiene suero fetal bovino (10 %, inactivado con calor a 56°C durante 30 min), penicilina/estreptomina (1 %) y 375 µg/ml de geneticina (Gibco). Se sacan las células de los frascos de cultivo empleando tripsina/EDTA, se lavan dos veces con PBS enfriado con hielo (sin Ca²⁺ ni Mg²⁺), se centrifugan a 1.000 rpm a 4°C durante 5 min, se congelan y se almacenan a -80°C. Se suspende el culote en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4), que contiene EDTA 10 mM, y se homogeneiza en un Polytron (PT 6000, Kinematica) a 14.000 rpm durante 20 s. Se centrifuga el material homogeneizado a 48.000×g a 4°C durante 30 min. A continuación se separa el líquido sobrenadante y se descarta; se suspende de nuevo el culote en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4), que contiene EDTA 0,1 mM, y se homogeneiza en un Polytron (20 s a 14.000 rpm). Se repite este procedimiento y se suspende de nuevo el culote final en HEPES-NaOH que contiene EDTA 0,1 mM y se homogeneiza en un Polytron. Normalmente se almacenan a -80°C partes alícuotas de 2 ml de porciones de membrana. En cada nuevo lote de membrana se determina la constante de disociación (Kd) mediante una curva de saturación. Se emplea el radioligando de TAAR1 (S)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina-[H]³ (descrito en WO 2008/098857) en una concentración igual al valor Kd calculado, que normalmente es 0,7 nM, equivalente a la fijación de aproximadamente un 0,5% del radioligando y una fijación específica que representa aproximadamente el 70% de la fijación total. Se define la fijación inespecífica como la cantidad de (S)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina-[H]³ fijada en presencia de ligando no marcado 10 µM. Se ensayan todos los compuestos en un amplio intervalo de concentraciones (de 10 pM a 10 µM) por duplicado. Los compuestos ensayados (20 µl/hoyo) se transfieren a una placa de 96 hoyos profundos (TreffLab) y se les añaden 180 µl de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4) que contienen MgCl₂ (10 mM) y CaCl₂ (2 mM) (tampón de fijación), 300 µl del radioligando (S)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina-[H]³ en una concentración de 3,3 x Kd en nM

ES 2 546 529 T3

5 y 500 µl de las membranas (resuspendidas a razón de 50 µg de proteína por ml). Se incuban las placas de 96 hoyos profundos a 4°C durante 1 h. Se terminan las incubaciones por filtración rápida a través de placas Unifilter-96 (Packard Instrument Company) y filtro de fibra de vidrio GF/C (Perkin Elmer) preimpregnadas durante 1 h en polietilenimina (0,3%) y se lavan 3 veces con 1 ml de tampón de fijación frío. Después de la adición de 45 µl de Microscint 40 (PerkinElmer) se sella la placa Unifilter-96 y pasada 1 h se cuenta la radiactividad empleando un contador de centelleo de microplacas del tipo TopCount Microplate Scintillation Counter (Packard Instrument Company).

10 Los compuestos preferidos presentan un valor Ki (µM) en ratón o en rata referido al TAAR1 que se recoge en la tabla siguiente.

ejemplo	Ki (µM) ratón/rata	ejemplo	Ki(µM) ratón/rata	ejemplo	Ki (µM) ratón/rata
1	0,001/0,0051	47	0,002/0,0012	93	0,0005/0,0012
2	0,0012/0,0009	48	0,0022/0,0018	94	0,0033/0,0381
3	0,0016/0,0015	49	0,0021/0,0015	95	0,0033/0,035
4	0,0017/0,0028	50	0,0018/0,0014	96	0,0013/0,0006
5	0,0012/0,0013	51	0,0067/0,0126	97	0,0824/0,184
6	0,0012/0,0017	52	0,0049/0,0058	98	0,0276/0,565
7	0,0015/0,0016	53	0,0015/0,0017	99	0,0063/0,1544
8	0,0026/0,0039	54	0,003/0,0018	100	0,012/0,0202
9	0,0017/0,0105	55	0,0012/0,0014	101	0,017/0,524
10	0,0033/0,0033	56	0,002/0,0035	102	0,0259/0,4099
11	0,0035/0,0095	57	0,0039/0,0127	103	0,0052/0,0031
12	0,0026/0,0006	58	0,0038/0,0161	104	0,0019/0,034
13	0,0011/0,0024	59	0,0018/0,001	105	0,0032/0,0027
14	0,0016/0,0039	60	0,0008/0,001	106	0,0063/0,0938
15	0,0074/0,0544	61	0,0018/0,0025	107	0,0093/0,0065
16	0,0031/0,0679	62	0,0031/0,0028	108	0,0054/0,0059
17	0,0151/0,0128	63	0,0014/0,0007	109	0,0026/0,0038
18	0,0012/0,0033	64	0,0015/0,003	110	0,0088/0,0152
19	0,0014/0,0034	65	0,0037/0,0218	111	0,0074/0,0086
20	0,0012/0,005	66	0,0033/0,0161	112	0,0259/0,0248
21	0,0032/0,0022	67	0,0016/0,0038	113	0,0481/0,0654
22	0,002/0,0036	68	0,001/0,0081	114	0,0649/0,2654
23	0,0254/0,0033	69	0,0086/0,018	115	0,029/0,0343

ES 2 546 529 T3

ejemplo	Ki (μM) ratón/rata	ejemplo	Ki(μM) ratón/rata	ejemplo	Ki (μM) ratón/rata
24	0,0032/0,007	70	0,0056/0,0103	116	0,0512/0,1623
25	0,0034/0,0127	71	0,0018/0,0012	117	0,0284/0,045
26	0,0012/0,002	72	0,0019/0,001	118	0,0416/0,2636
27	0,0028/0,0038	73	0,0018/0,0019	119	0,0844/0,6868
28	0,014/0,0059	74	0,0031/0,0039	120	0,0851/0,4256
29	0,0017/0,0036	75	0,0014/0,0011	121	0,0145/0,0158
30	0,032/0,0012	76	0,0016/0,0018	122	0,1404/0,758
31	0,0017/0,0012	77	0,001/0,0064	123	0,0413/0,0474
32	0,0029/0,0012	78	0,0012/0,0039	124	0,0235/0,0231
33	2,0771/1,5112	79	0,0022/0,1963	125	0,0182/0,0076
34	0,0024/0,0229	80	0,005/0,0325	126	0,0202/0,0047
35	0,0082/0,1109	81	0,0097/0,9593	127	0,007/0,0016
36	0,0139/0,4883	82	0,0013/0,0016	128	0,0088/0,0025
37	0,0015/0,0053	83	0,006/0,0075	129	0,0073/0,0025
38	0,0029/0,0191	84	0,0036/0,0047	130	0,0075/0,0038
39	0,003/0,0085	85	0,0033/0,0067	131	0,0254/0,0144
40	0,0043/0,1204	86	0,0023/0,0007	132	0,008/0,0036
41	0,0015/0,009	87	0,0105/0,0202	133	0,0095/0,018
42	0,028/3,989	88	0,0034/0,0458	134	0,0048/0,004
43	0,0164/0,3672	89	0,0024/0,0254	135	0,0105/0,5783
44	0,0044/0,0059	90	0,0006/0,0007	136	0,0075/0,0585
45	0,0023/0,0044	91	0,0053/0,003	137	0,0067/0,0301
46	0,0016/0,0064	92	0,0048/0,0045	138	0,0042/0,3082

5 Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas IA e IB pueden emplearse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

10 Los compuestos de las fórmulas IA e IB pueden procesarse junto con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de las preparaciones farmacéuticas. Como vehículos para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden emplearse, por ejemplo, la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, los ácidos esteáricos o sus sales y similares. Los vehículos idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos o líquidos y

similares. Sin embargo, en función de la sustancia activa es posible que no sea necesario el uso de vehículos para el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales y similares. Los vehículos idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos y líquidos y similares.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención así como un proceso para su producción, que consiste en alojar uno o más compuestos de la fórmula I y/o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas adicionales en una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

Las indicaciones especialmente preferidas según la presente invención son las que incluyen los trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o la prevención de la depresión, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la ansiedad, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) y la diabetes

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, obviamente, tendrá que ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosis para adultos puede variar entre 0,01 mg y 1000 mg de un compuesto de la fórmula general I al día, la cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse en una sola dosis o dividirse en subdosis y, además, el límite superior podrá rebasarse si se considera indicado.

Formulación de tabletas (granulación húmeda)

Elemento	ingrediente	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	estearato magnésico	1	1	1	1
total		167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se secan los gránulos a 50°C.
3. Se pasan los gránulos por un equipo de molienda apropiado.
4. Se añade el elemento 5 y se mezcla durante tres minutos; se comprime en una prensa adecuada.

Formulación de cápsulas

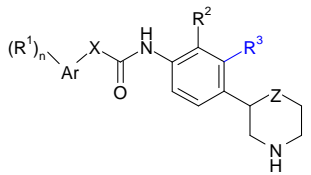
Elemento	ingrediente	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	lactosa hidratada	159	123	148	---
3.	almidón de maíz	25	35	40	70
4.	talco	10	15	10	25
5.	estearato magnésico	1	2	2	5
total		200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.
2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa en cápsulas apropiadas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



5

en la que:

10 R^1 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} sustituido por halógeno o $C(O)NH_2$, o es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, ciano o alcoxi C_{1-7} sustituido por halógeno, o es 2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, o es 6-(trifluorometil)-pirazin-2-ilo o 5-(trifluorometil)pirazin-2-ilo o es 6-(trifluorometil)pirimidin-4-ilo, o es 6-(trifluorometil)-piridin-3-ilo, o es 5-cianopirazin-2-ilo o es 2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilo;

15 n es el número 1 ó 2

R^2 es halógeno, alquilo C_{1-7} o ciano y R^3 es hidrógeno, o

R^2 es hidrógeno y R^3 es halógeno, alquilo C_{1-7} o ciano;

X es un enlace, $-NR'$ -, $-CH_2NH$ - o $-CHR'$ -;

R' es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

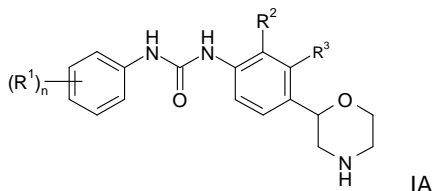
20 Z es un enlace, $-CH_2$ - u $-O$ -;

Ar es fenilo o es heteroarilo elegido entre el grupo formado por 1H-indazol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 1H-pirazol-5-ilo;

y el compuesto (S)-N-(3-fluoro-4-(morfolin-2-il)fenil)-5-trifluorometilpirazin-2-carboxamida, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente apropiada del mismo.

25

2. Un compuesto de la fórmula IA contemplado dentro de la fórmula I según la reivindicación 1,



30 en la que:

R^1 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} sustituido por halógeno o $C(O)NH_2$, o es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, ciano o alcoxi C_{1-7} sustituido por halógeno, o es 2,2-difluorbenzo[d]-[1,3]dioxol-5-ilo, o es 6-(trifluorometil)pirazin-2-ilo o 5-(trifluorometil)pirazin-2-ilo o es 6-(trifluorometil)pirimidin-4-ilo, o es 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo, o es 5-cianopirazin-2-ilo o es 2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilo;

35 n es el número 1 ó 2;

R^2 es halógeno, alquilo C_{1-7} o ciano y R^3 es hidrógeno, o

R^2 es hidrógeno y R^3 es halógeno, alquilo C_{1-7} o ciano;

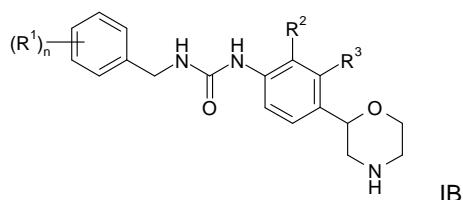
40 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente apropiada del mismo.

3. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, dichos compuestos son:

- 45 1-(3-ciano-fenil)-3-((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea
 1-(3-ciano-fenil)-3-((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea
 (RS)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(3-cianofenil)urea
 (S)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(3-cianofenil)urea
 (R)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(3-cianofenil)urea
 1-(3-ciano-5-fluor-fenil)-3-((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea

- 1-(3-ciano-4-fluor-fenil)-3-((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea
 (S)-1-(5-ciano-2-metoxifenil)-3-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)urea
 (R)-1-(5-ciano-2-metoxifenil)-3-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)urea
 (R)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)urea
 5 (S)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)urea
 (R)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(5-ciano-2-(difluor-metoxi)fenil)urea
 (S)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(5-ciano-2-(difluor-metoxi)fenil)urea
 1-(5-ciano-2-fluor-fenil)-3-((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea
 1-((R)-2-bromo-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-urea
 10 1-((S)-2-bromo-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-urea
 1-(3-ciano-5-fluor-fenil)-3-((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea
 1-((R)-2-bromo-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(5-ciano-2-difluor-metoxi-fenil)-urea
 1-((S)-2-bromo-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(5-ciano-2-difluor-metoxi-fenil)-urea
 15 (R)-1-(3-ciano-2-fluorfenil)-3-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)urea
 (R)-1-(3-ciano-4-fluorfenil)-3-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)urea
 1-(5-ciano-2-difluormetoxi-fenil)-3-((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea
 1-(5-ciano-2-difluormetoxi-fenil)-3-((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea
 (S)-1-(5-ciano-2-etoxifenil)-3-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)urea o
 20 (R)-1-(5-ciano-2-etoxifenil)-3-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)urea.

4. Un compuesto de la fórmula IB contemplada dentro de la fórmula I de la reivindicación 1,



25 en la que:

R^1 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} sustituido por halógeno o $C(O)NH_2$, o es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, ciano o alcoxi C_{1-7} sustituido por halógeno, o es 2,2-difluorbenzo[d]-[1,3]dioxol-5-ilo, o es 6-(trifluormetil)pirazin-2-ilo o 5-(trifluormetil)pirazin-2-ilo o es 6-(trifluormetil)-pirimidin-4-ilo, o es 6-(trifluormetil)piridin-3-ilo, o es 5-cianopirazin-2-ilo o es 2-(trifluormetil)pirimidin-4-ilo;

n es el número 1 ó 2;

R^2 es halógeno, alquilo C_{1-7} o ciano y R^3 es hidrógeno, o

R^2 es hidrógeno y R^3 es halógeno, alquilo C_{1-7} o ciano;

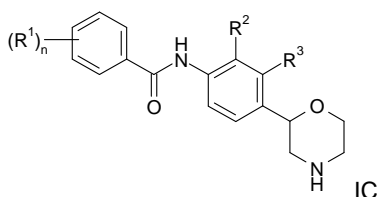
35 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente apropiada del mismo.

5. Un compuesto de la fórmula IB según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 4, dichos compuestos son:

- 1-(3-ciano-bencil)-3-((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea
 40 1-(3-ciano-bencil)-3-((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea
 (R)-1-(3-(difluormetoxi)bencil)-3-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)urea o
 (S)-1-(3-(difluormetoxi)bencil)-3-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)urea.

6. Un compuesto de la fórmula IC contemplada dentro de la fórmula I de la reivindicación 1,

45



en la que:

R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ sustituido por halógeno o C(O)NH₂, o es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, ciano o alcoxi C₁₋₇ sustituido por halógeno, o es 2,2-difluorbenzo[d]-[1,3]dioxol-5-ilo, o es 6-(trifluormetil)pirazin-2-ilo o 5-(trifluormetil)pirazin-2-ilo o es 6-(trifluormetil)-pirimidin-4-ilo, o es 6-(trifluormetil)piridin-3-ilo, o es 5-cianopirazin-2-ilo o es 2-(trifluormetil)pirimidin-4-ilo;

n es el número 1 ó 2;

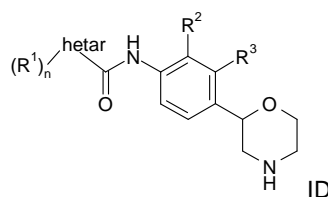
R² es halógeno, alquilo C₁₋₇ o ciano y R³ es hidrógeno, o

R² es hidrógeno y R³ es halógeno, alquilo C₁₋₇ o ciano;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente apropiada del mismo.

7. Un compuesto de la fórmula IC según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 6, dicho compuesto es: la (S)-4-cloro-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)benzamida.

8. Un compuesto de la fórmula ID contemplada dentro de la fórmula I de la reivindicación 1,



en la que:

R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ sustituido por halógeno o C(O)NH₂, o es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, ciano o alcoxi C₁₋₇ sustituido por halógeno, o es 2,2-difluorbenzo[d]-[1,3]dioxol-5-ilo, o es 6-(trifluormetil)pirazin-2-ilo o 5-(trifluormetil)pirazin-2-ilo o es 6-(trifluormetil)-pirimidin-4-ilo, o es 6-(trifluormetil)piridin-3-ilo, o es 5-cianopirazin-2-ilo o es 2-(trifluormetil)pirimidin-4-ilo;

n es el número 1 ó 2;

R² es halógeno, alquilo C₁₋₇ o ciano y R³ es hidrógeno, o

R² es hidrógeno y R³ es halógeno, alquilo C₁₋₇ o ciano;

hetar se elige entre el grupo formado por 1H-indazol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 1H-pirazol-5-ilo;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente apropiada del mismo.

9. Un compuesto de la fórmula ID según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 8, dichos compuestos son:

((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-amida del ácido 6-fluor-1H-indazol-3-carboxílico

((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-amida del ácido 6-fluor-1H-indazol-3-carboxílico

((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-amida del ácido 1-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-amida del ácido 1-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-amida del ácido 2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-carboxílico

(RS)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

(R)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

(S)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-amida del ácido 2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-carboxílico

2-cloro-N-((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-6-metoxi-isonicotinamida

2-cloro-N-((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-6-metoxi-isonicotinamida

(RS)-N-(2-ciano-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamida

(S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamida

(R)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamida

(S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

(R)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

(R)-6-cloro-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)nicotinamida

(S)-6-cloro-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)nicotinamida

6-cloro-N-((R)-2-metil-4-morfolin-2-il-fenil)-nicotinamida

(S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

(S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

(S)-4-ciano-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)picolinamida

(R)-4-ciano-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)picolinamida

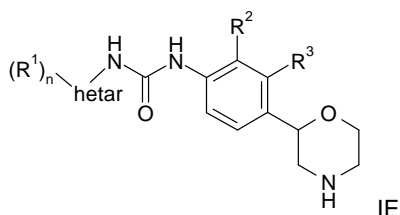
(S)-6-ciano-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)picolinamida

(S)-1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

(R)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-2-(trifluormetil)iso-nicotinamida

- (R)-2-etoxi-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)isonicotinamida
 (R)-6-etoxi-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)nicotinamida
 (R)-1-(4-(difluormetoxi)fenil)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-2-(trifluormetil)-isonicotinamida
 5 (S)-2-etoxi-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)isonicotinamida
 (S)-6-etoxi-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)nicotinamida
 (S)-1-(4-(difluormetoxi)fenil)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (R)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-2-etoxiisonicotinamida
 (R)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-etoxinicotinamida
 10 (R)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-(difluormetoxi)-fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-2-etoxiisonicotinamida
 (S)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-etoxinicotinamida
 (S)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-(difluormetoxi)-fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (R)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-cianopicolinamida
 15 (S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-cianopicolinamida
 (S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-5-cianopicolinamida
 (R)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-5-cianopicolinamida
 (S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-cianonicotinamida
 (R)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-cianonicotinamida
 20 (S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-(difluormetoxi)fenil)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-4-cloro-6-ciano-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-picolinamida
 (S)-2-ciano-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metoxi-isonicotinamida
 25 (S)-1-(4-ciano-2-fluorfenil)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-ciano-2-fluor-fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-ciano-2-fluorfenil)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-cianofenil)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-2-ciano-6-metiliso-nicotinamida
 30 (S)-2-ciano-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metiliso-nicotinamida
 (S)-N4-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metilpiridina-2,4-dicarboxamida
 (S)-2-ciano-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metiliso-nicotinamida
 (S)-6-cloro-N4-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)piridina-2,4-dicarboxamida
 (S)-6-etil-N4-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)piridina-2,4-dicarboxamida
 35 (S)-N4-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metilpiridina-2,4-dicarboxamida
 (S)-N4-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metilpiridina-2,4-dicarboxamida
 (S)-N4-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metoxipiridina-2,4-dicarboxamida
 (S)-2-ciano-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metoxiiso-nicotinamida
 (S)-N4-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metilpiridina-2,4-dicarboxamida
 40 (S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-2-ciano-6-metiliso-nicotinamida
 (S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-2-ciano-6-metoxiiso-nicotinamida
 (S)-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(6-(trifluormetil)-pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(6-(trifluormetil)-pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(6-(trifluormetil)-pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 45 (S)-N-(3-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(6-(trifluormetil)-pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(6-(trifluormetil)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(6-(trifluormetil)-piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(5-cianopirazin-2-il)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)-fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(2-(trifluormetil)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 50 (S)-4-cloro-6-ciano-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-picolinamida
 (S)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(5-(trifluormetil)-pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-5-ciano-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metil-picolinamida
 (S)-5-ciano-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-6-metil-picolinamida
 (S)-N-(3-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)-5-(trifluormetil)-pirazina-2-carboxamida
 55 (S)-6-etoxi-N-(2-fluor-4-(morfolin-2-il)fenil)nicotinamida.

10. Un compuesto de la fórmula IE contemplada dentro de la fórmula I de la reivindicación 1,



en la que:

- 5 R^1 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} sustituido por halógeno o $C(O)NH_2$, o es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, ciano o alcoxi C_{1-7} sustituido por halógeno, o es 2,2-difluorbenzo[d]-[1,3]dioxol-5-ilo, o es 6-(trifluorometil)pirazin-2-ilo o 5-(trifluorometil)pirazin-2-ilo o es 6-(trifluorometil)-pirimidin-4-ilo, o es 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo, o es 5-cianopirazin-2-ilo o es 2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilo;
- 10 n es el número 1 ó 2;
- R^2 es halógeno, alquilo C_{1-7} o ciano y R^3 es hidrógeno, o R^2 es hidrógeno y R^3 es halógeno, alquilo C_{1-7} o ciano;
- 15 hetar se elige entre el grupo formado por 1H-indazol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 1H-pirazol-5-ilo;
- o una sal de adición de ácido farmacéuticamente apropiada del mismo.

11. Un compuesto de la fórmula IE según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 10, cuyos compuestos son:

- 1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea
- 20 1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-urea
- 1-((R)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-urea
- 1-((S)-2-fluor-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-urea
- (RS)-1-(2-cloro-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(6-cloro-piridin-3-il)-urea
- (S)-1-(2-cloro-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(6-cloro-piridin-3-il)-urea
- 25 (R)-1-(2-cloro-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(6-cloro-piridin-3-il)-urea
- (RS)-1-(2-bromo-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(6-cloropiridin-3-il)urea
- (RS)-1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-(2-cloro-4-pirrolidin-3-il-fenil)-urea
- (R)-1-(6-cloropiridin-3-il)-3-(2-metil-4-(morfolin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(6-(trifluorometil)-piridin-3-il)urea
- 30 (S)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(6-(trifluorometil)-piridin-3-il)urea
- 1-((S)-2-cloro-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-urea
- 1-((R)-2-cloro-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-urea
- (S)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(5-(trifluorometil)-piridin-2-il)urea
- (R)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(5-(trifluorometil)-piridin-2-il)urea
- 35 (R)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(5-cloropiridin-2-il)urea
- (S)-1-(2-cloro-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(5-cloropiridin-2-il)urea
- (R)-1-(2-bromo-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(6-cianopiridin-3-il)urea
- (S)-1-(2-bromo-4-(morfolin-2-il)fenil)-3-(6-cianopiridin-3-il)urea
- 40 1-((R)-2-bromo-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(6-cloro-piridin-3-il)-urea
- 1-((S)-2-bromo-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(6-cloro-piridin-3-il)-urea
- 1-((S)-2-bromo-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-urea o
- 1-((R)-2-bromo-4-morfolin-2-il-fenil)-3-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-urea.

12. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que Z es un enlace o $-CH_2-$.

45

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 12, dichos compuestos son:

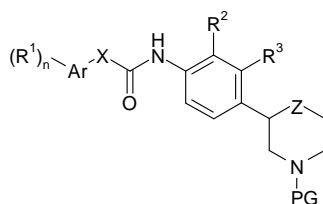
- (RS)-1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-(2-cloro-4-pirrolidin-3-il-fenil)-urea
- (RS)-1-(2-cloro-4-(piperidin-3-il)fenil)-3-(6-cloropiridin-3-il)urea o
- 50 (RS)-6-cloro-N-(2-cloro-4-piperidin-3-il-fenil)-nicotinamida.

14. El compuesto (S)-N-(3-fluoro-4-(morfolin-2-il)fenil)-5-trifluorometilpirazin-2-carboxamida,

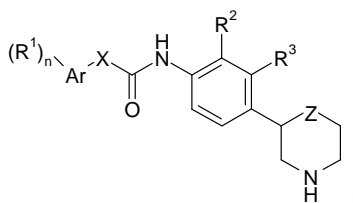
15. Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula I definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, dicho proceso consiste en:

55

a) eliminar el grupo protector de N de los compuestos de la fórmula



para generar un compuesto de la fórmula



5

en la que PG es un grupo protector de N elegido entre $-C(O)O$ -tert-butilo y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

10

16. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1–14 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

15

17. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1–13 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento de la depresión, los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos psicóticos, la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas, la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la hipertensión, el abuso de sustancias, los trastornos metabólicos, los trastornos de ingestión de comida, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipidemia, los trastornos de consumo y asimilación de energía, los trastornos y malfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano y los trastornos cardiovasculares.

20

18. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1–13 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

25

19. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1–13 para el uso como sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento de la depresión, los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos psicóticos, la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas, la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la hipertensión, el abuso de sustancias, los trastornos metabólicos, los trastornos de ingestión de comida, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipidemia, los trastornos de consumo y asimilación de energía, los trastornos y malfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano y los trastornos cardiovasculares.

30

20. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1–14 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la depresión, los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos psicóticos, la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas, la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la hipertensión, el abuso de sustancias, los trastornos metabólicos, los trastornos de ingestión de comida, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipidemia, los trastornos de consumo y asimilación de energía, los trastornos y malfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano y los trastornos cardiovasculares.

35

40