

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 843**

51 Int. Cl.:

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2013 E 13700984 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2802578**

54 Título: **Derivados heterocíclicos como receptores asociados de trazas de amina (TAARs)**

30 Prioridad:

12.01.2012 EP 12150876

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

23.12.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GALLEY, GUIDO;
GOERGLER, ANNICK;
NORCROSS, ROGER y
PFLIEGER, PHILIPPE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

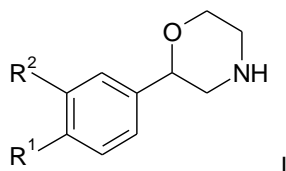
ES 2 554 843 T3

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

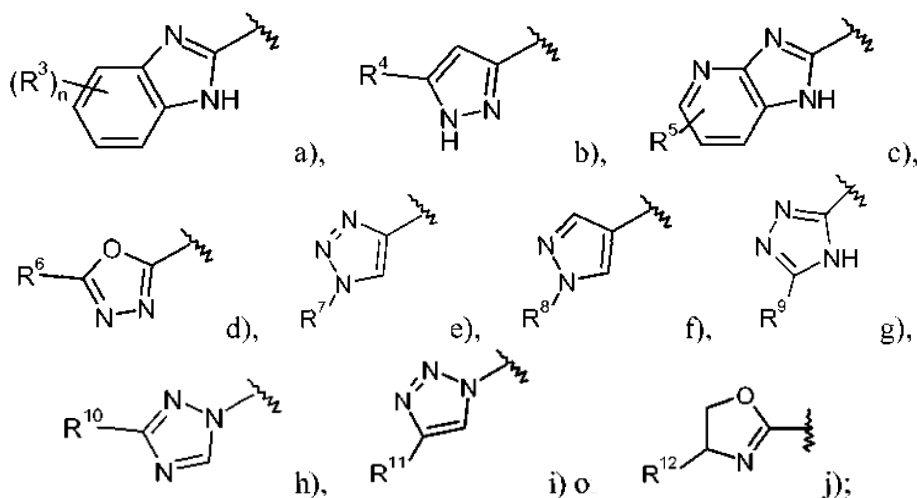
Derivados heterocíclicos como receptores asociados de trazas de amina (TAARs).

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula



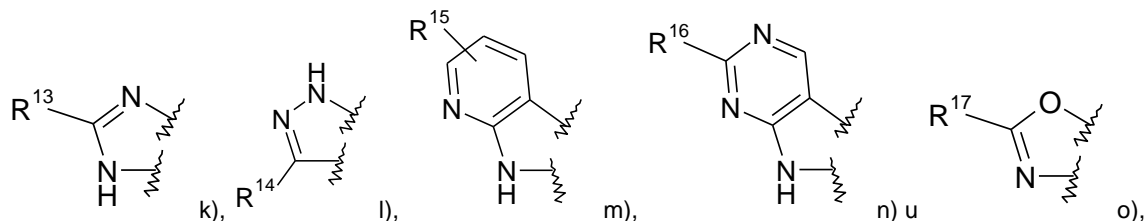
en la que:

10 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste



15 R² es hidrógeno o halógeno; o

R¹ y R² junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar los anillos siguientes



20 R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior;
n es el número 1 o 2;

25 R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno o ciano, o es piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno, o es -NH-C(O)-fenilo opcionalmente sustituido con halógeno;

R⁵ es hidrógeno o halógeno;

30 R⁶ – R¹³ son fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno;

R¹⁴ es -NH-C(O)-fenilo sustituido con halógeno;

35 R¹⁵ es hidrógeno, alquilo inferior sustituido con halógeno o es halógeno;

R¹⁶ es hidrógeno o alcoxi inferior;

R¹⁷ es piridinilo, opcionalmente sustituido con alcoxi inferior o alquilo inferior sustituido con halógeno;

o a sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, a todas las mezclas racémicas, a todos sus enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes y a todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

5 Ahora se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I tienen buena afinidad con los receptores asociados con las aminas traza (TAAR), en especial con el TAAR1. Los compuestos pueden usarse 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 tal 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 mal función de la homeostasis de la temperatura corporal, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano y los trastornos cardiovasculares.

15 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 (documentos 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 recién mencionadas. 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.

25 Los receptores TAAR1 también se describen en el documento WO2009/09149.

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 es responsable de la alteración de la función cerebral en muchos estados patológicos [2-5]. Una segunda clase 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 a varias enfermedades psiquiátricas, por ejemplo la esquizofrenia y la depresión [7] y para 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].

45 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 pseudogenes) 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 a 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.

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

Referencias usadas:

65 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 treatment approaches to depression; *Nat. Rev. Neurosci.* **2**, 343-351, 2001;
- 3 Carlsson, A. *et al.*, 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. *et al.*, 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. *et al.*, 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. *et al.*, 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 sus sales farmacéuticamente aceptables, su uso para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la función biológica de los receptores asociados con las aminas traza, su fabricación y los medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con 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, tal como la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos, tal como la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, el abuso de sustancias y los trastornos metabólicos, tal 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 mal función de la homeostasis de la temperatura corporal, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano y los trastornos cardiovasculares.

Las indicaciones preferidas que usan 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.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo inferior" indica un grupo saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo 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.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi inferior" indica un grupo, en el que el resto alquilo es como se define anteriormente y está unido a través de un átomo de oxígeno.

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

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo inferior sustituido con halógeno" indica un grupo saturado de cadena lineal o ramifica que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, como se define anteriormente para la expresión "alquilo inferior", en el que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un átomo de halógeno. Un átomo de halógeno preferido es el flúor. Son ejemplos de tales grupos son CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ o CH₂CHF₂.

La expresión "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, tal como 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.

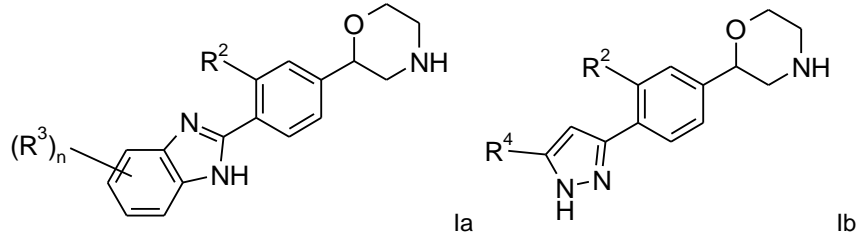
Una mezcla racémica o racemato es una que tiene cantidades iguales de enantiómeros que son la imagen izquierda o derecha de una molécula quiral.

Un enantiómero es uno de los dos estereoisómeros que son imágenes especulares el uno del otro.

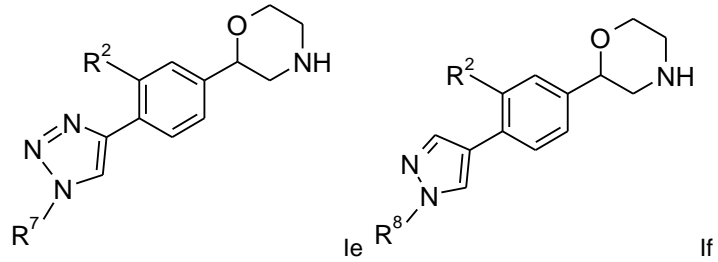
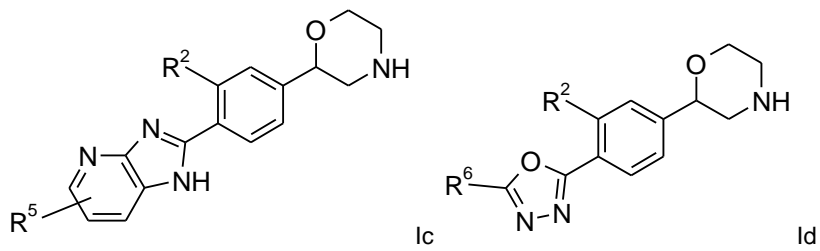
Los tautómeros son isómeros de compuestos orgánicos que fácilmente se convierten el uno en el otro mediante una reacción química. Esta reacción da como resultado habitualmente una migración formal de un átomo de hidrógeno o de un protón, acompañada por el intercambio de un enlace sencillo con un enlace doble adyacente. Debido a la rapidez de su interconversión, los tautómeros se consideran normalmente que son el mismo compuesto químico.

5

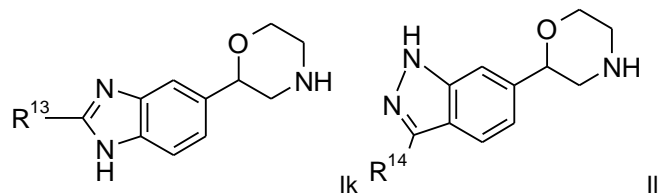
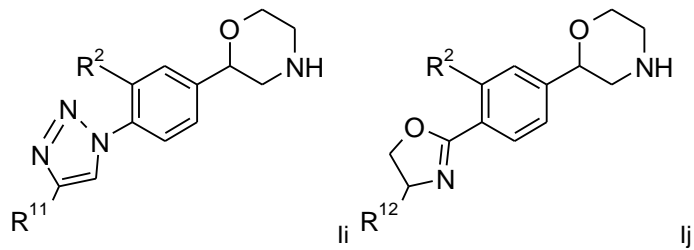
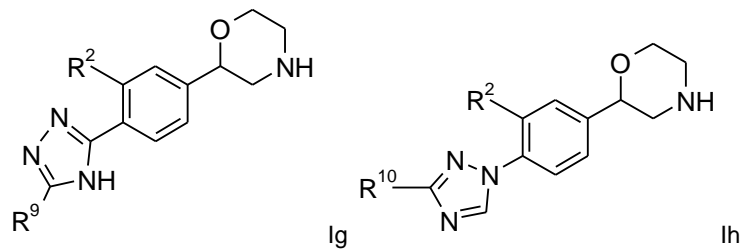
Las realizaciones de la presente invención son las siguientes estructuras:

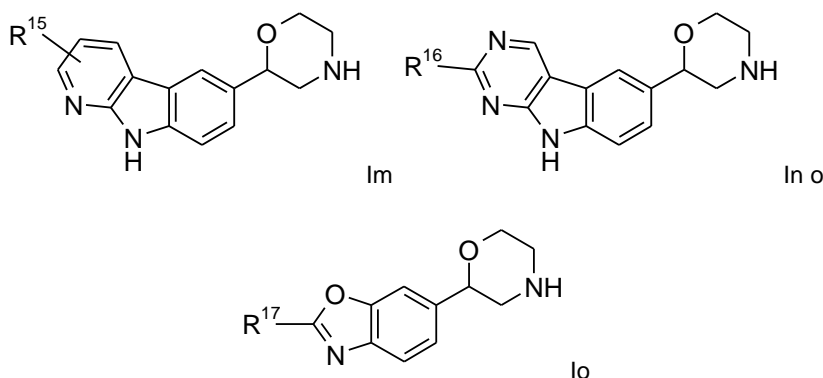


10



15





en las que:

- 5 R² es hidrógeno o halógeno; o
- R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior;
n es el número 1 o 2;
- 10 R⁴ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno o ciano, o es piridinilo, opcionalmente sustituido con halógeno, o es tetrahidropirano, o es -NH-C(O)-fenilo opcionalmente sustituido con halógeno;
- 15 R⁵ es hidrógeno o halógeno;
- R⁶ – R¹³ son fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno;
- 20 R¹⁴ es -NH-C(O)-fenilo sustituido con halógeno;
- R¹⁵ es hidrógeno, alquilo inferior sustituido con halógeno o halógeno;
- R¹⁶ es hidrógeno o alcoxi inferior; y
- 25 R¹⁷ es piridinilo opcionalmente sustituido con alcoxi inferior o alquilo inferior sustituido con halógeno;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos, todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes y todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

Son compuestos de la fórmula Ia:

- 35 2-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)morfolina
2-(4-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)morfolina
(S)-2-(4-(6-fluor-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)morfolina
(S)-2-(4-(4,6-difluor-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)-morfolina
(R)-2-(4-(6-fluor-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)morfolina o
(S)-2-(4-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)-morfolina.

Son compuestos de la fórmula Ib:

- 45 2-(4-(5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina
2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina
2-(4-(5-(6-cloropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina
4-(3-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo
(R)-2-(4-(5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina
(S)-2-(4-(5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina
3-[5-(4-morfolin-2-il-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzonitrilo
50 (S)-2-(4-(5-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)-morfolina
(R)-2-(4-(5-(2,4-difluorofenil)-H-pirazol-3-il)fenil)-morfolina
(S)-2-(4-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il)-fenil)morfolina
(S)-4-(3-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo
(S)-2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina
55 (S)-4-fluor-N-(3-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-il)-benzamida

- (R)-2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina
 (R)-4-(3-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-il)benzotrilo
 (S)-3-fluor-4-(3-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-il)-benzotrilo
 (S)-2-(4-[5-(6-cloro-piridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil)-morfolina
 5 (R)-2-(4-[5-(6-cloro-piridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil)-morfolina
 (S)-2-(3-fluor-4-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)-morfolina
 (R)-2-(3-fluor-4-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)-morfolina o
 (S)-2-(4-(5-(2-cloropiridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenil)-morfolina.
- 10 Un compuesto de la fórmula Ic es:
 (S)-2-(4-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)morfolina.
 Son compuestos de la fórmula Id:
- 15 (S)-2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-morfolina o
 (R)-2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-morfolina.
 Son compuestos de la fórmula le:
- 20 (S)-2-(4-(1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-morfolina o
 (R)-2-(4-(1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-morfolina.
 Son compuestos de la fórmula lf:
- 25 (S)-2-(4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)fenil)morfolina o
 (R)-2-(4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)fenil)morfolina.
 Son compuestos de la fórmula lg:
- 30 (S)-2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-morfolina o
 (R)-2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-morfolina.
 Son compuestos de la fórmula lh:
- 35 (S)-2-(4-(3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-morfolina o
 (R)-2-(4-(3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-morfolina.
 Son compuestos de la fórmula li:
- 40 (S)-2-(4-(4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-morfolina o
 (R)-2-(4-(4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-morfolina.
 Un compuesto de la fórmula lj es:
- 45 (S)-2-(4-[(R)-4-(4-fluorofenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-il]-fenil)-morfolina.
 Son compuestos de la fórmula lk:
- 50 (S)-2-(2-(4-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)morfolina o
 (R)-2-(2-(4-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)morfolina.
 Un compuesto de la fórmula ll es:
- 55 4-fluor-N-(6-(morfolin-2-il)-1H-indazol-3-il)benzamida.
 Son compuestos de la fórmula lm:
- 60 (S)-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-6-il)morfolina
 (S)-2-(3-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol-6-il)morfolina
 (S)-2-(3-cloro-9H-pirido[2,3-b]indol-6-il)morfolina
 (R)-2-(3-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol-6-il)morfolina
 (S)-2-(2-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol-6-il)morfolina o
 (R)-2-(3-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol-6-il)-morfolina.
- 65 Un compuesto de la fórmula ln es:

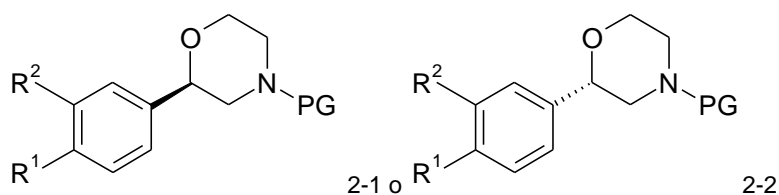
(S)-2-(2-iso-propoxi-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)morfolina.

Son compuestos de la fórmula lo:

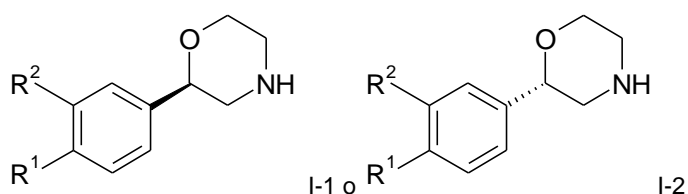
(R)-2-(6-etoxipiridin-3-il)-6-(morfolin-2-il)benzo[d]oxazol
 (R)-6-(morfolin-2-il)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)benzo-[d]oxazol
 (R)-6-(morfolin-2-il)-2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)benzo-[d]oxazol o
 (S)-6-(morfolin-2-il)-2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)benzo-[d]oxazol.

Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo, por procesos descritos a continuación; procesos que comprenden

desproteger un compuesto de la fórmula



con HCl en dioxano a 60 °C durante 2 horas, o con CF₃COOH en diclorometano a temperatura ambiente, para generar un compuesto de la fórmula

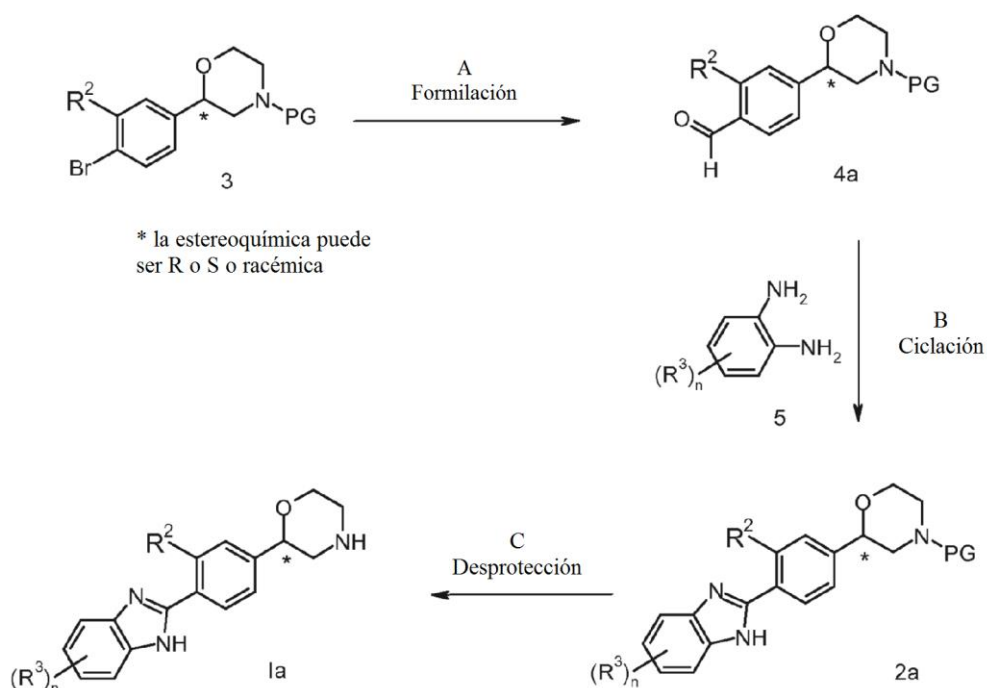


en las que PG es un grupo protector de amino, lábil en medio ácido, tal como un grupo *tert*-butoxicarbonilo, y R¹ y R² son como se describen anteriormente y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

La preparación de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede llevarse a cabo por rutas de síntesis sucesivas o convergentes. La síntesis de los compuestos de la invención se representa en los siguientes esquemas 1-16 y en la descripción de 55 ejemplos específicos. Los expertos ya conocen los métodos necesarios para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados dados en el presente documento anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

Con mayor detalle, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos dados a continuación, por los 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 16, sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y de su reactividad respectiva, podrá alterarse a voluntad el orden de los pasos de reacción. Los materiales de partida son disponibles en el mercado 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.

Esquema 1



5 **Etapa A:** El derivado de morfolina 3 protegido por N puede formilarse usando un reactivo organometálico tal como *n*-butil-litio, *sec*-butil-litio o *terc*-butil-litio en combinación con dimetilformamida, en un disolvente apropiado, tal como THF, a una temperatura entre -78 °C y -10 °C durante 1 – 18 h.

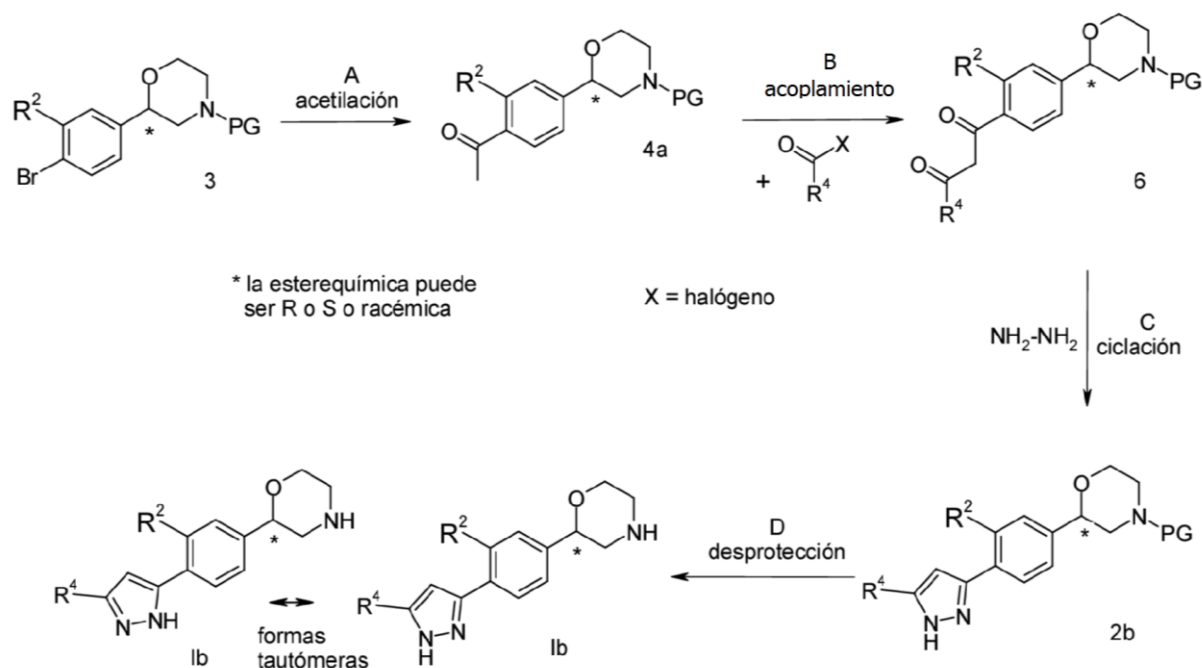
10 Las condiciones preferidas son *n*-butil-litio y dimetilformamida en THF a -78 °C durante 2 h. Un grupo protector PG preferido es el grupo *terc*-butoxicarbonilo.

15 **Etapa B:** la ciclación del aldehído 4a con compuestos 1,2-diaminoarilo 5 puede lograrse haciendo reaccionar estos compuestos en presencia de un reactivo oxidante, tal como metabisulfito sódico, en un disolvente apropiado, tal como dimetilacetamida, a temperaturas entre 0 °C y 100 °C durante 1 - 24 h.

20 Las condiciones preferidas son el uso del metabisulfito sódico en dimetilacetamida a 90 °C durante 18 h. **Etapa C:** la escisión del grupo protector de amino puede efectuarse por una diversidad de métodos conocidos en química orgánica. El grupo *terc*-butoxicarbonilo puede escindirarse usando un ácido mineral tal como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o un ácido orgánico tal como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido *p*-toluenosulfónico, en un disolvente, tal como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O, entre 0 y 60 °C.

25 Las condiciones preferidas son el uso de HCl en dioxano a 60 °C durante 2 h o el uso de CF₃COOH en diclorometano a temperatura ambiente durante una noche.

Esquema 2



5 **Etapa A:** El derivado de morfolina 3 protegido sobre N puede acetilarse usando un reactivo organometálico tal como *n*-butil-litio, *sec*-butil-litio o *terc*-butil-litio en combinación con *N*-metoxi-*N*-metilacetamida o dimetilacetamida, en un disolvente apropiado, tal como THF, a temperaturas entre -78 °C y 0 °C durante 1 – 18 h.

10 Las condiciones preferidas son *n*-butil-litio y *N*-metoxi-*N*-metilacetamida en THF a -78 °C durante 1 h. Un grupo protector PG preferido es el grupo *terc*-butoxicarbonilo.

15 **Etapa B:** el compuesto acetilo 4a puede desprotonarse con una base tal como bis-(trimetilsilil)amida de litio o diisopropilamida de litio, en un disolvente adecuado, tal como THF y después se hace reaccionar adicionalmente con un cloruro de ácido o un éster VIII a temperaturas de -78 °C a 0 °C durante 1-18 h.

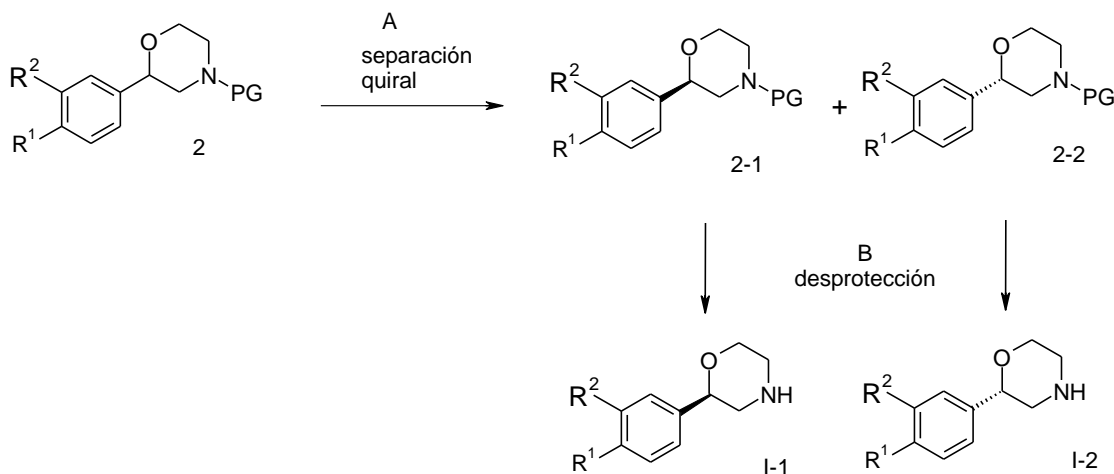
Las condiciones preferidas son bis-(trimetilsilil)-amida de litio y cloruro de ácido en THF a -78 °C durante 1 h.

20 **Etapa C:** el compuesto dicarbonilo 6 puede hacerse reaccionar con hidrazina o su hidrato en un disolvente adecuado, tal como etanol, metanol *n*-propanol o isopropanol, entre 0 y 80 °C durante 1-18 h. Las condiciones preferidas son: reacción con hidrazina hidratada en etanol a reflujo durante 3-4 h.

25 **Etapa D:** la escisión del grupo protector de amino puede efectuarse por una diversidad de métodos conocidos en química orgánica. El grupo *terc*-butoxicarbonilo puede escindirse usando un ácido mineral tal como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o un ácido orgánico tal como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido *p*-toluenosulfónico en un disolvente, tal como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O, entre 0 y 60 °C.

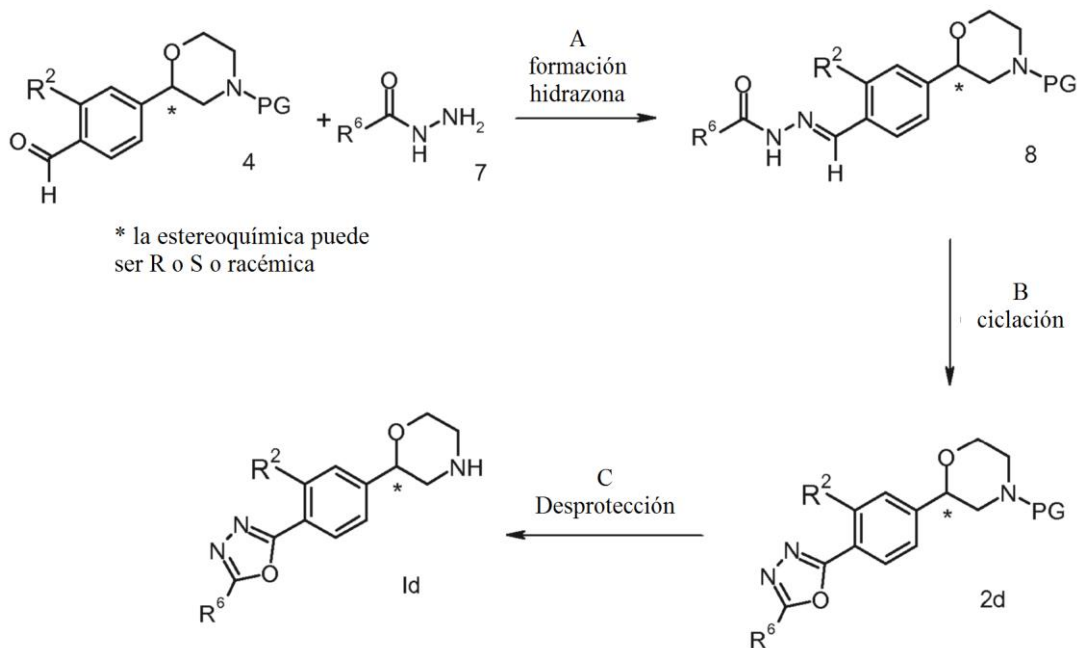
Las condiciones preferidas son el uso de HCl en dioxano a 60 °C durante 2 h o el uso de CF₃COOH en diclorometano a temperatura ambiente durante una noche.

Esquema 3



- 5 **Etapa A:** las morfolinas protegidas 2 pueden separarse en sus formas enantioméricas por procedimientos quirales. El grupo protector preferido es el grupo *tert*-butoxicarbonilo, una separación quiral preferida es la cromatografía quiral usando una fase estacionaria quiral tal como Chiralpak AD y un disolvente adecuado, tal como una mezcla de isopropanol y heptano.
- 10 **Etapa B:** la escisión del grupo protector de amino puede efectuarse por una gran diversidad de métodos ya conocidos en química orgánica. El grupo *tert*-butoxicarbonilo puede escindirse usando un ácido mineral tal como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o un ácido orgánico tal como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente, tal como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O, entre 0 y 60 °C.
- 15 Las condiciones preferidas son el uso de HCl en dioxano a 60 °C durante 2 h o el uso de CF₃COOH en diclorometano a temperatura ambiente durante una noche.

Esquema 4



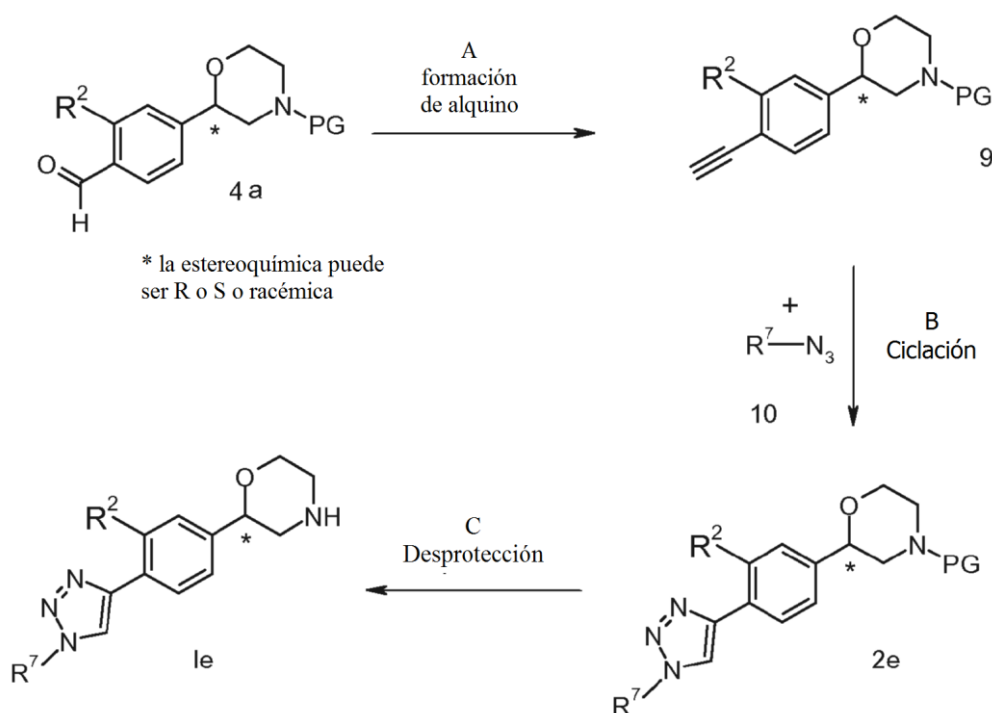
- 20 **Etapa A:** la reacción del aldehído 4 con la hidrazida 7 puede lograrse por agitación de los dos componentes en un disolvente adecuado, tal como etanol, metanol, THF o diclorometano, con o sin un agente secante, tal como tamices moleculares o sulfato magnésico, a temperaturas entre 0 °C y 60 °C.
- 25 Las condiciones preferidas son agitar en etanol a temperatura ambiente sin reactivo secante durante 2 h. **Etapa B:** La ciclación oxidante puede realizarse por tratamiento del compuesto 8 con un reactivo oxidante, tal como

[bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno, en un disolvente adecuado, tal como cloroformo, diclorometano, 1,2-dimetoxietano, THF o éter de dietilo, a una temperatura entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la temperatura de reflujo durante 1 – 24 h. Las condiciones preferidas son tratamiento con [bis-(trifluoroacetoxi)yodo]benceno a temperatura ambiente durante 20 min.

Etapa C: la escisión del grupo protector de amino puede efectuarse por una diversidad de métodos conocidos en química orgánica. El grupo *tert*-butoxicarbonilo puede escindirse usando un ácido mineral tal como HCl, H_2SO_4 o H_3PO_4 o un ácido orgánico tal como CF_3COOH , CHCl_2COOH , HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente, tal como CH_2Cl_2 , CHCl_3 , THF, MeOH, EtOH o H_2O , entre $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Las condiciones preferidas son el uso de HCl en dioxano a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h o el uso de CF_3COOH en diclorometano a temperatura ambiente durante una noche.

Esquema 5



Etapa A: la formación del alquino puede lograrse por reacción del aldehído 4a con un reactivo adecuado, tal como 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo y una base tal como carbonato potásico o carbonato sódico, en un disolvente, tal como metanol, etanol o isopropanol, a una temperatura entre $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 min – 18 h. Como alternativa, puede usarse una reacción del aldehído 4a con tetrabromometano y trifenilfosfina, y después tratarse con una base fuerte, tal como butil-litio.

Las condiciones preferidas son el uso del 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo y carbonato potásico en metanol a temperatura ambiente durante 2 h.

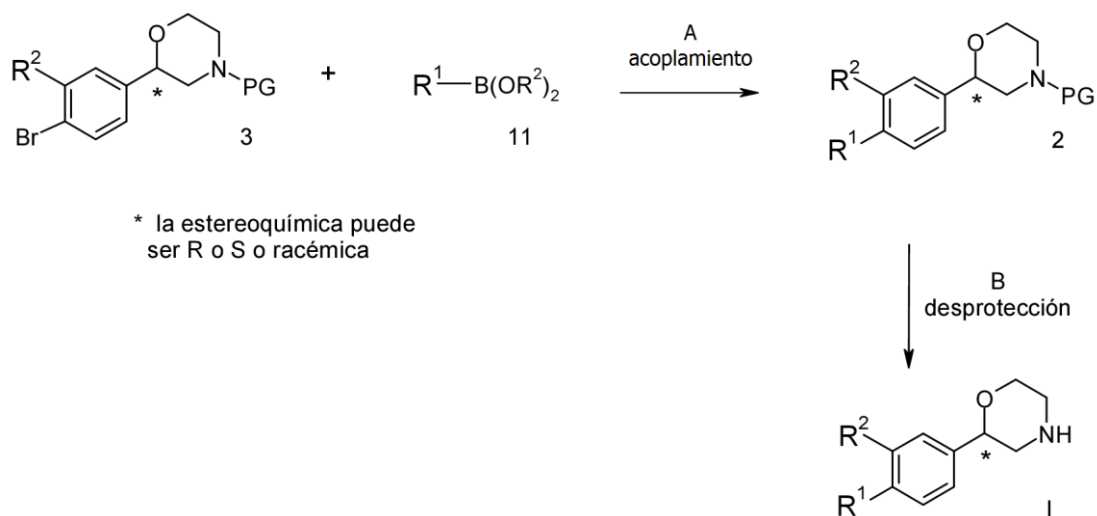
Etapa B: la formación del triazol puede realizarse por reacción del alquino 9 con una azida 10 en un disolvente adecuado, tal como benceno, tolueno, diclorometano, tetrahidrofurano, piridina, N,N-diisopropilamina o trietilamina, con o sin catalizador, tal como sales de cobre, entre $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante un tiempo de 15 min a 18 h.

Las condiciones preferidas son el uso de yoduro de cobre (I) en N,N-diisopropilamina como disolvente a temperatura ambiente durante 3 h.

Etapa C: la escisión del grupo protector de amino puede efectuarse por una diversidad de métodos conocidos en química orgánica. El grupo *tert*-butoxicarbonilo puede escindirse usando un ácido mineral tal como HCl, H_2SO_4 o H_3PO_4 o un ácido orgánico tal como CF_3COOH , CHCl_2COOH , HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente, tal como CH_2Cl_2 , CHCl_3 , THF, MeOH, EtOH o H_2O , entre 0 y $60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Las condiciones preferidas son el uso de HCl en dioxano a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h o el uso de CF_3COOH en diclorometano a temperatura ambiente durante una noche.

Esquema 6



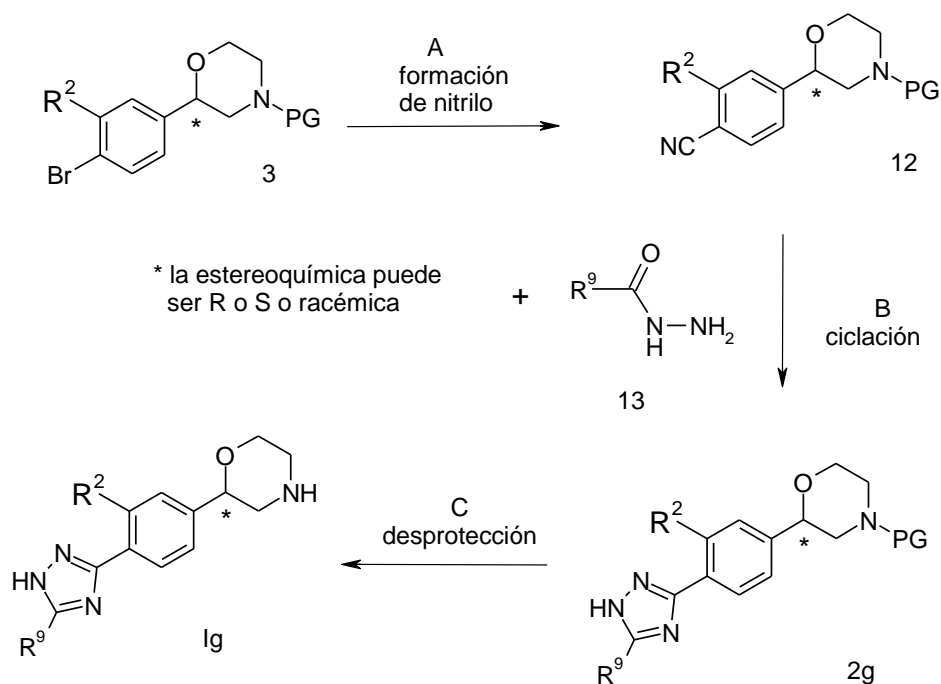
- 5 *Etapa A:* el acoplamiento del bromoderivado 3 con un ácido borónico o un éster del ácido borónico 11 adecuados puede lograrse usando un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio(II), cloruro de paladio(II) o *tetraquis*(trifenil-fosfina)paladio(0) en combinación con un ligando tal como trifenilfosfina, triciclohexilfosfina o similares, y una base tal como fosfato potásico, carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente apropiado, tal como dioxano, dimetilacetamida, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetoxietano, diglima, etanol, metanol o agua, entre 20 °C y 180 °C durante un tiempo de 5 min a 10 18 h con o sin irradiación de microondas.

Las condiciones preferidas son el uso de *tetraquis*(tri-fenilfosfina)paladio(0) y fosfato potásico en dimetilacetamida a 15 150 °C con irradiación de microondas durante 10 min.

- 15 *Etapa B:* la escisión del grupo protector de amino puede efectuarse por una diversidad de métodos conocidos en química orgánica. El grupo *tert*-butoxicarbonilo puede escindirse usando un ácido mineral tal como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o un ácido orgánico tal como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente, tal como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O, entre 0 y 60 °C.

- 20 Las condiciones preferidas son el uso de HCl en dioxano a 60 °C durante 2 h o el uso de CF₃COOH en diclorometano a temperatura ambiente durante una noche.

Esquema 7



5 *Etapa A:* la formación de nitrilo puede lograrse por reacción del bromuro 3 con un reactivo adecuado, tal como cianuro de cinc y un catalizador tal como *tetraquis*(trifenil-fosfina)paladio(0) en un disolvente, tal como dimetilformamida, a temperaturas entre 20 °C–120 °C durante 1-24 h.

10 Las condiciones preferidas son el uso de cianuro de cinc y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0) en dimetilformamida a 85 °C durante una noche.

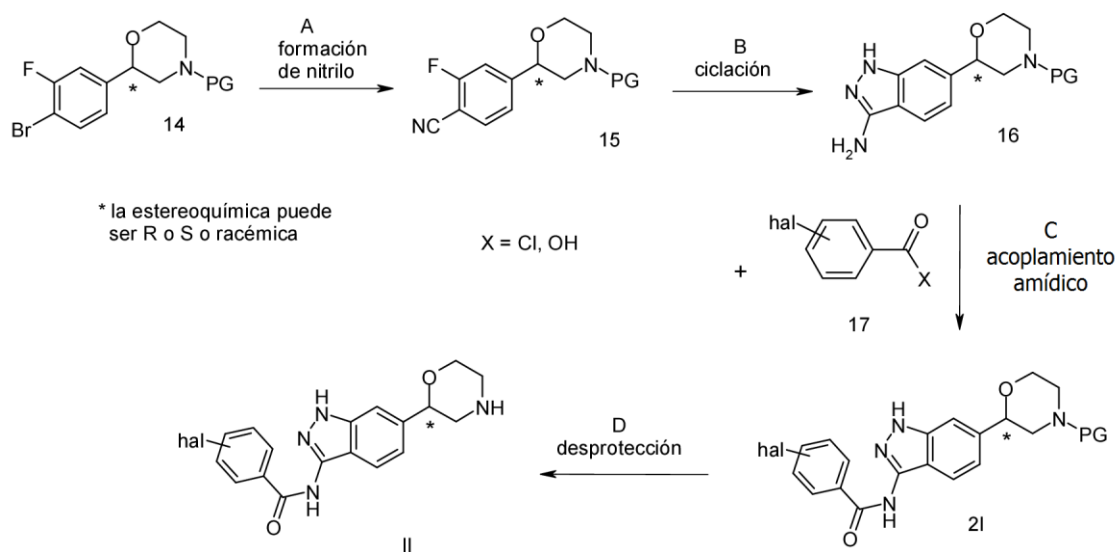
15 *Etapa B:* la formación del triazol puede realizarse por reacción del nitrilo 12 con una hidrazida 13 en un disolvente adecuado, tal como etanol, metanol, propanol o butan-1-ol, con una base adecuada tal como carbonato potásico, carbonato sódico, entre 20 °C y 160 °C durante 1 - 24 h.

Las condiciones preferidas son el uso de carbonato potásico en butan-1-ol como disolvente a 150 °C durante 3 h.

20 *Etapa C:* la escisión del grupo protector de amino puede efectuarse por una diversidad de métodos conocidos en química orgánica. El grupo *terc*-butoxicarbonilo puede escindirse usando un ácido mineral tal como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o un ácido orgánico tal como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente, tal como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O, entre 0 y 60 °C.

25 Las condiciones preferidas son el uso de HCl en dioxano a 60 °C durante 2 h o el uso de CF₃COOH en diclorometano a temperatura ambiente durante una noche.

Esquema 8



5 **Etapa A:** la formación de nitrilo puede lograrse por reacción de compuesto dihalogenado 14 con un reactivo adecuado, tal como cianuro de cinc y un catalizador tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0), en un disolvente, tal como dimetilformamida, a temperaturas entre 20 °C y 120 °C durante 1 – 24 h.

10 Las condiciones preferidas son el uso de cianuro de cinc y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0) en dimetilformamida a 85 °C durante una noche.

15 **Etapa B:** la formación del aminoindazol 16 puede realizarse por reacción del nitrilo 15 con hidrazina, hidrazina hidratada o una sal hidrazinio, tal como cloruro de hidrazinio o sulfato de hidrazinio, en un disolvente apropiado, tal como etanol, metanol, propanol o butan-1-ol, con o sin una base adecuada, tal como carbonato potásico, carbonato sódico, entre 20 °C y 140 °C durante 1 - 24 h. Las condiciones preferidas son el uso de hidrazinio hidratado en etanol como disolvente a reflujo durante 18 h. **Etapa C:** el acoplamiento amídico puede realizarse por reacción del aminoindazol 16 con un reactivo acilante adecuado 17, tal como un cloruro de ácido y una base tal como diisopropiletilamina, trietilamina o piridina, en un disolvente de tipo diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, piridina, a temperaturas entre -20 °C y 100 °C durante 1 - 24 h.

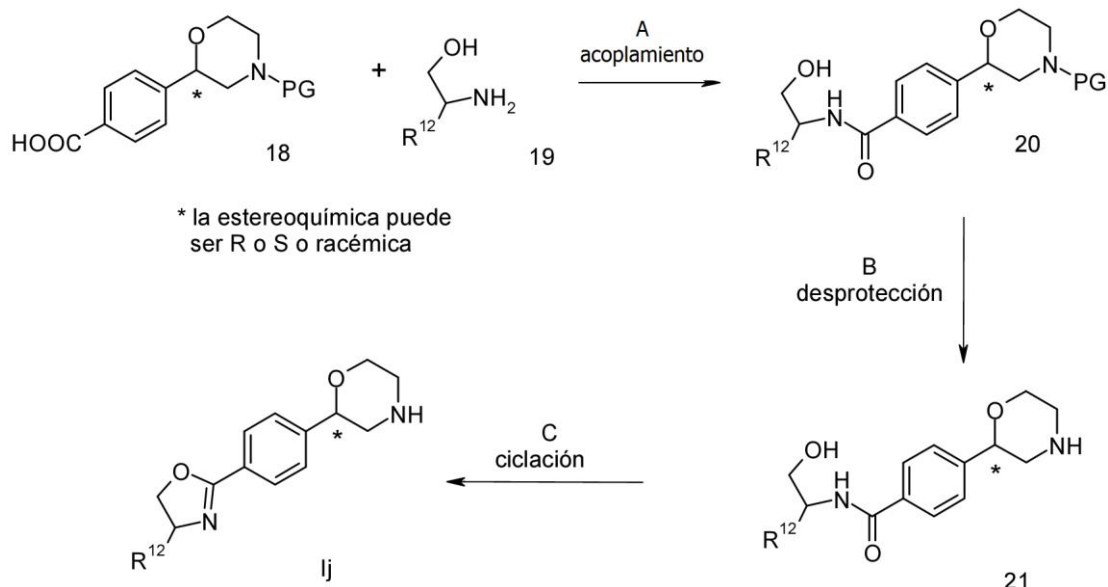
20 Como alternativa puede usarse un ácido como reactivo acilante 17 (X=OH) en presencia de un reactivo de acoplamiento amídico, tal como 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida (EDC), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) o similares y una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina, en un disolvente, tal como cloruro de metileno, 1,2-dicloro-etano, tetrahidrofurano o acetato de etilo.

25 Las condiciones preferidas son el uso de un cloruro de ácido en piridina a temperatura ambiente durante 18 h. **Etapa D:** la escisión del grupo protector de amino puede efectuarse por una diversidad de métodos conocidos en química orgánica. El grupo *tert*-butoxicarbonilo puede escindirarse usando un ácido mineral tal como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o un ácido orgánico tal como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente, tal como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O, entre 0 y 60 °C.

30 Las condiciones preferidas son el uso de HCl en dioxano a 60 °C durante 2 h o el uso de CF₃COOH en diclorometano a temperatura ambiente durante una noche.

35

Esquema 9



- 5 **Etapa A:** el acoplamiento amídico puede realizarse por reacción del ácido 18 con un aminoalcohol 19 en presencia de un reactivo adecuado de acoplamiento amídico, tal como la 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida (EDC), diciclohexilcarbodiimida (DCC), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) o similares y una base tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina o dimetilaminopiridina, en un disolvente, tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano o acetato de etilo, entre -20 °C y 80 °C durante 1 - 24 h.

Las condiciones preferidas son el uso de la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) en diclorometano a temperatura ambiente durante 18 h.

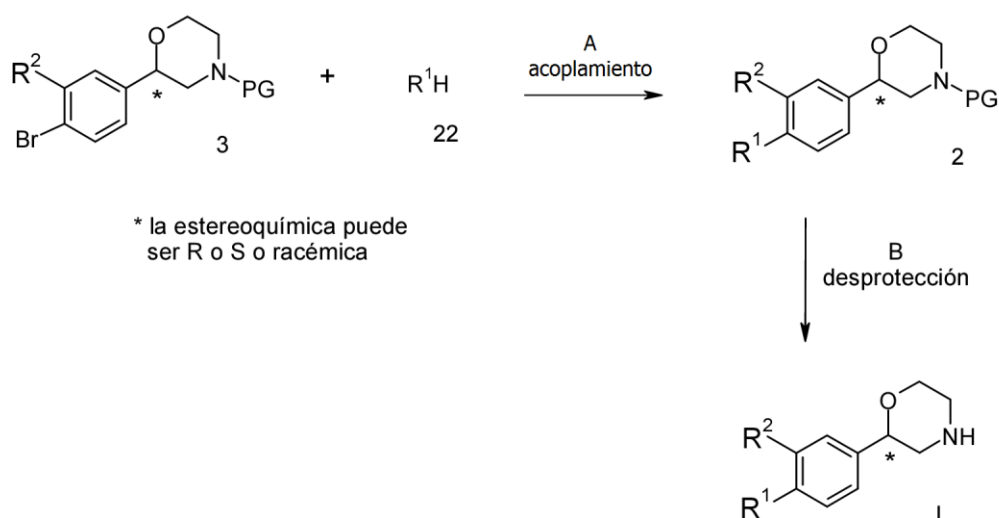
- 15 **Etapa B:** la escisión del grupo protector de amino puede efectuarse por una diversidad de métodos conocidos en química orgánica. El grupo *tert*-butoxicarbonilo puede escindirse usando un ácido mineral tal como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o un ácido orgánico tal como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente, tal como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O, entre 0 y 60 °C.

- 20 Las condiciones preferidas son el uso de HCl en dioxano a 60 °C durante 2 h o el uso de CF₃COOH en diclorometano a temperatura ambiente durante una noche.

Etapa C: la ciclación puede realizarse por tratamiento del intermedio 21 con un reactivo activante, tal como el trifluoruro de dietilamino-azufre (DAST) en diclorometano, entre -20 °C y 40 °C durante 1 - 24 h.

- 25 Las condiciones preferidas son el uso de trifluoruro de dietilamino-azufre (DAST) en diclorometano a temperatura ambiente durante 5 h.

Esquema 10



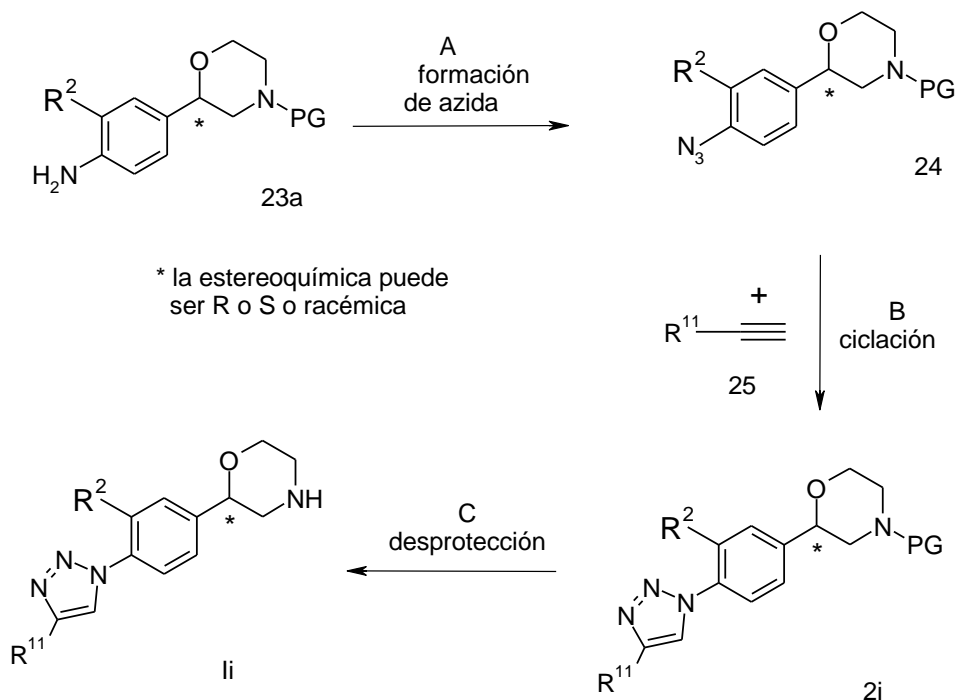
- 5 *Etapa A:* el acoplamiento del bromoderivado 3 con un heterociclo 22 apropiado puede lograrse usando un catalizador de cobre, tal como el yoduro de cobre (I) o bromuro de cobre (I) en combinación con un ligando tal como 8-hidroxiquinolina o similares, y una base tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, tal como dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, dimetoxietano, diglima, etanol, metanol, agua o mezclas de los mismos, entre 20 °C y 180 °C durante un tiempo de 15 min a 48 h, con o sin irradiación de microondas. Las condiciones preferidas son el uso de yoduro de cobre (I), 8-hidroxiquinolina y
- 10 carbonato de cesio en una mezcla de dimetilformamida y agua a 150 °C durante 48 h.

- Etapa B:* la escisión del grupo protector de amino puede efectuarse por una diversidad de métodos conocidos en química orgánica. El grupo *tert*-butoxicarbonilo puede escindirarse usando un ácido mineral tal como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o un ácido orgánico tal como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente, tal como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O, entre 0 y 60 °C.
- 15

Las condiciones preferidas son el uso de HCl en dioxano a 60 °C durante 2 h o el uso de CF₃COOH en diclorometano a temperatura ambiente durante una noche.

20

Esquema 11



5 *Etapa A:* la formación de azida puede lograrse por reacción de la anilina 23a con un reactivo adecuado, tal como nitrito sódico y un ácido acuoso, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico y después con la azida sódica en agua a una temperatura entre 0 °C y temperatura ambiente durante un tiempo de 5 min a 2 h. Las condiciones preferidas son el uso de nitrito sódico, ácido clorhídrico, azida sódica y agua a 0 °C durante 20 min.

10 *Etapa B:* la formación del triazol puede realizarse por reacción de la azida 24 con un alquino 25 en un disolvente adecuado, tal como benceno, tolueno, diclorometano, tetrahidrofurano, piridina, N,N-diisopropilamina o trietilamina, con o sin catalizador, tal como sales de cobre, entre -20 °C y 60 °C durante un tiempo de 15 min a 18 h.

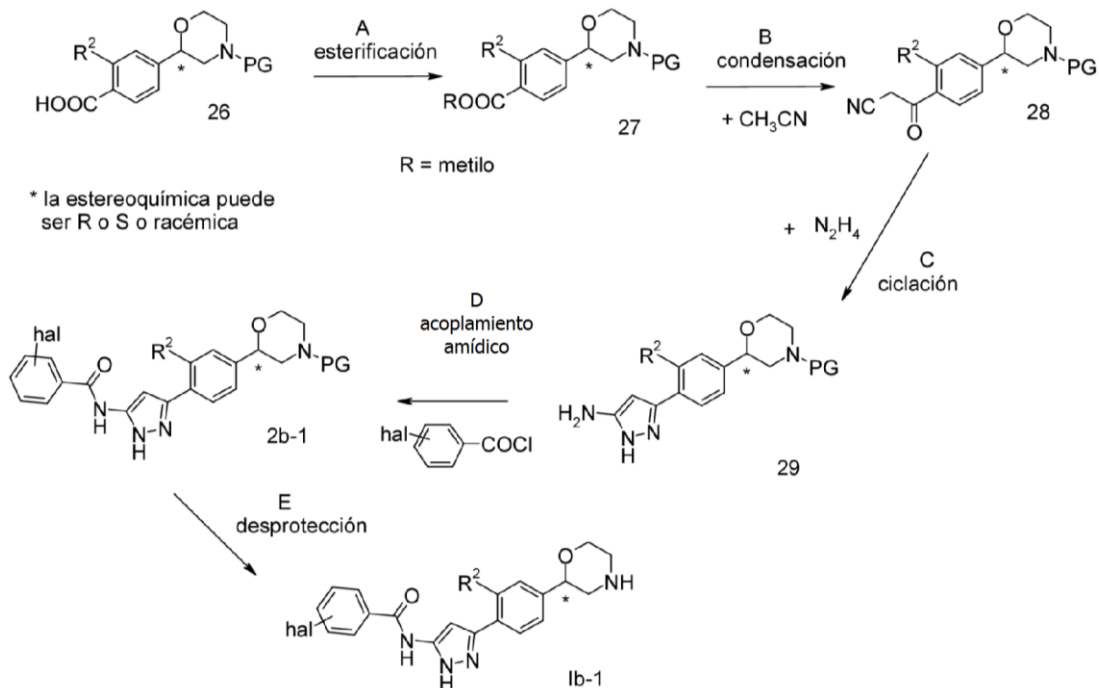
15 Las condiciones preferidas son el uso de yoduro de cobre (I) en N,N-diisopropilamina como disolvente a temperatura ambiente durante 2 h.

20 *Etapa C:* la escisión del grupo protector de amino puede efectuarse por una diversidad de métodos conocidos en química orgánica. El grupo *tert*-butoxicarbonilo puede escindirse usando un ácido mineral tal como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o un ácido orgánico tal como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente, tal como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O, entre 0 y 60 °C.

Las condiciones preferidas son el uso de HCl en dioxano a 60 °C durante 2 h o el uso de CF₃COOH en diclorometano a temperatura ambiente durante una noche.

25

Esquema 12



5 *Etapa A:* la esterificación puede lograrse por una diversidad de métodos, tal como por reacción con un haluro de alquilo en presencia de una base adecuada, tal como carbonato potásico, carbonato sódico o carbonato de cesio, en un disolvente, tal como dimetilformamida, dimetilacetamida o tetrahydrofurano, a una temperatura entre 0 °C y 160 °C durante un tiempo de 20 min a 24 h. Otro método consiste en la reacción del ácido con un compuesto alquildiazo, tal como el diazometano, a temperatura ambiente durante varias horas.

10 El grupo R preferido es el metilo, las condiciones preferidas son el uso de yoduro de metilo, carbonato potásico en dimetilformamida a temperatura ambiente durante una noche.

15 *Etapa B:* la reacción del éster 27 con acetonitrilo puede realizarse por tratamiento con una base tal como n-butil-litio, sec-butil-litio o similares, en un disolvente, tal como tetrahydrofurano, dioxano o éter, entre -78 °C y 20 °C durante un tiempo de 15 min a 18 h.

Las condiciones preferidas son el uso de n-butil-litio en tetrahydrofurano a -78 °C durante 3 h.

20 *Etapa C:* el compuesto cianoacetilo 28 puede hacerse reaccionar con hidrazina o su hidrato en un disolvente adecuado, tal como etanol, metanol n-propanol o isopropanol, entre 0 y 80 °C durante 1-18 h. Las condiciones preferidas son reacción con hidrazina hidratada en etanol a 60 °C durante 6 h.

25 *Etapa D:* el acoplamiento amídico puede realizarse por reacción del aminopirazol 29 con un reactivo acilante adecuado 4-hal-fenil-CO-Cl, y una base tal como diisopropiletilamina, trietilamina, piridina o 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente, tal como diclorometano, dicloroetano, tetrahydrofurano, benceno, tolueno, piridina o una mezcla de estos, a temperaturas entre -20 °C y 100 °C durante 1 - 24 h.

30 Como alternativa puede usarse un ácido como reactivo acilante 4-hal-fenil-CO-Cl en presencia de un reactivo de acoplamiento amídico, tal como 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida (EDC), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) o similares y una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina, en un disolvente, tal como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, tetrahydrofurano o acetato de etilo.

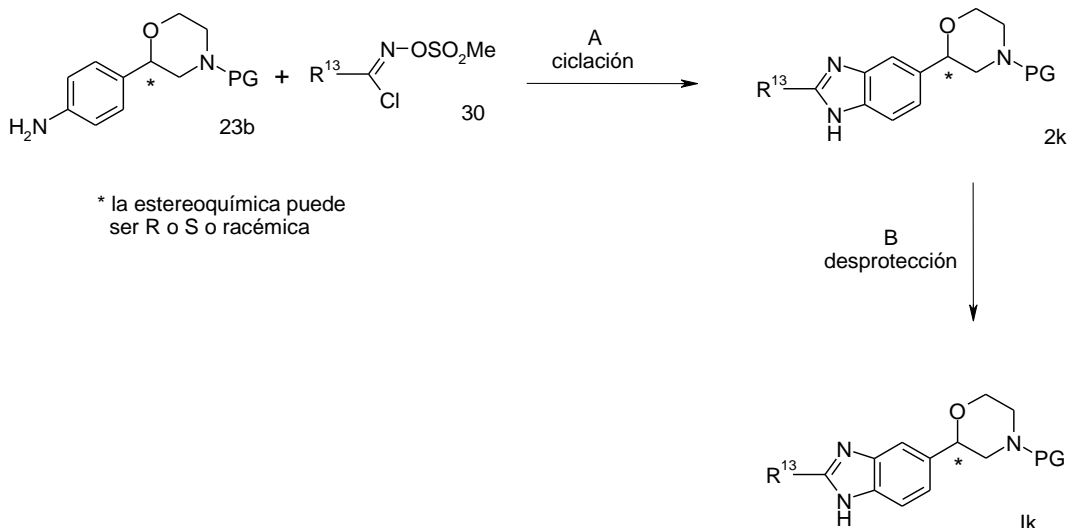
35 Las condiciones preferidas son: el uso de un cloruro de ácido, piridina y una cantidad catalíticamente suficiente de 4-dimetilaminopiridina en una mezcla de tetrahydrofurano y diclorometano a temperatura ambiente durante 18 h.

40 *Etapa E:* la escisión del grupo protector de amino puede efectuarse por una diversidad de métodos conocidos en química orgánica. El grupo *tert*-butoxicarbonilo puede escindirse usando un ácido mineral tal como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o un ácido orgánico tal como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente, tal como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O, entre 0 y 60 °C.

Las condiciones preferidas son el uso de HCl en dioxano a 60 °C durante 2 h o el uso de CF₃COOH en diclorometano a temperatura ambiente durante una noche.

5

Esquema 13



10

Etapa A: la ciclación puede realizarse por reacción de la anilina 23b con el cloruro metilsulfonilo-imidoílo 30 y una base adecuada, tal como N,N,N',N'-tetrametiletilen-diamina, trietilamina o dimetiletilamina, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, tolueno, dimetilformamida, cloroformo o acetonitrilo con arreglo al procedimiento descrito para compuestos afines en Yamamoto *et al.* (J. Org. Chem. 2009, 74, 1394), a una temperatura entre 20 °C y 60 °C durante 1 - 24 h.

15

Las condiciones preferidas son el uso de la N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina en tetrahidrofurano a 60 °C durante 18 h.

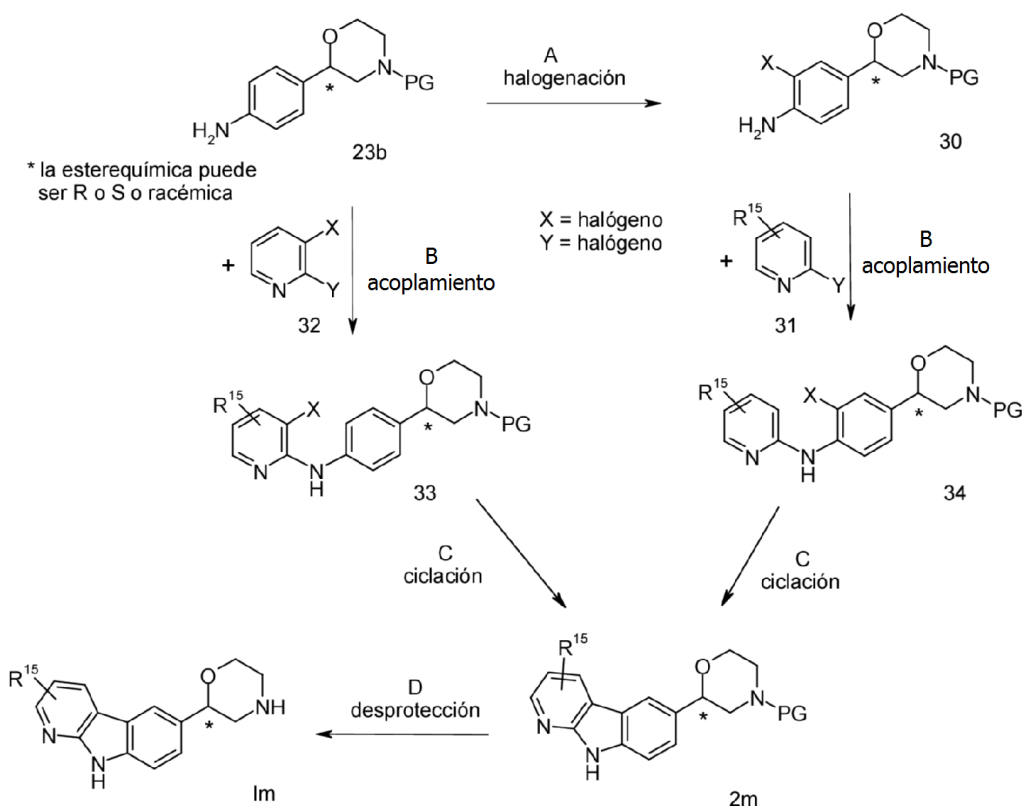
20

Etapa B: la escisión del grupo protector de amino puede efectuarse por una diversidad de métodos conocidos en química orgánica. El grupo *tert*-butoxicarbonilo puede escindirse usando un ácido mineral tal como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o un ácido orgánico tal como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente, tal como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O, entre 0 y 60 °C.

25

Las condiciones preferidas son el uso de HCl en dioxano a 60 °C durante 2 h o el uso de CF₃COOH en diclorometano a temperatura ambiente durante una noche.

Esquema 14



5 **Etapa A:** la halogenación de la anilina 23b puede lograrse por reacción con un reactivo halogenante adecuado, tal como la N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida, en tetraclorometano, cloroformo o dimetilformamida, a una temperatura entre 0 °C y 75 °C durante un tiempo de 15 min a 6 h.

10 Las condiciones preferidas son el uso de la N-cloro-succinimida en dimetilformamida a 60 °C durante 1 h. **Etapa B:** el acoplamiento de la anilina 23b o de la anilina 30 con los compuestos piridina 32 o 31 puede realizarse usando un catalizador de paladio, tal como el tris(di-bencilidenacetona)dipaladio o *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio(0) en combinación con un ligando apropiado, tal como xanthphos, trifenilfosfina, triciclohexilfosfina o similares, y una base tal como fosfato potásico, carbonato potásico, carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, tal como dioxano, dimetilacetamida, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetoxietano o diglima, entre 50 °C y 140 °C durante 1 - 18 h, con o sin irradiación de microondas.

15 Las condiciones preferidas son el uso de tris(di-bencilidenacetona)dipaladio) y carbonato de cesio en dioxano a 100 °C durante 2 h.

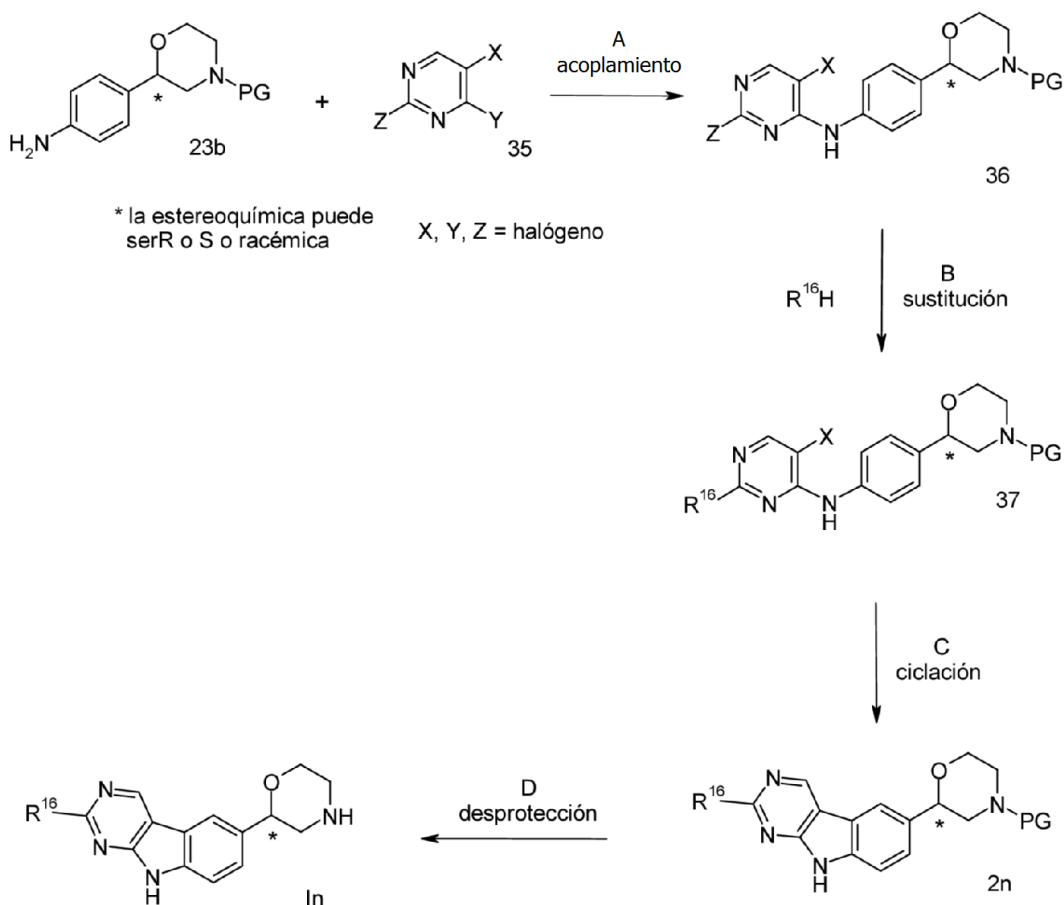
20 **Etapa C:** la ciclación puede realizarse usando un catalizador de paladio, tal como el acetato de paladio(II) o cloruro de paladio(II), con un ligando apropiado, por ejemplo la trifenilfosfina, triciclohexilfosfina o similares, y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente apropiado, tal como o-xileno o una mezcla de o-xileno y dimetilacetamida, entre 140 °C y 170 °C durante 1 - 18 h, con o sin irradiación de microondas.

25 Las condiciones preferidas son el uso de acetato de paladio(II), triciclohexilfosfina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno en una mezcla de o-xileno y dimetilacetamida a 155 °C durante 16 h.

30 **Etapa D:** la escisión del grupo protector de amino puede efectuarse por una diversidad de métodos conocidos en química orgánica. El grupo *tert*-butoxicarbonilo puede escindirarse usando un ácido mineral tal como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o un ácido orgánico tal como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente, tal como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O, entre 0 y 60 °C.

35 Las condiciones preferidas son el uso de HCl en dioxano a 60 °C durante 2 h o el uso de CF₃COOH en diclorometano a temperatura ambiente durante una noche.

Esquema 15



5 **Etapa A:** el acoplamiento de la anilina 23b con el compuesto pirimidina 35 puede realizarse usando un catalizador de paladio, tal como tris(dibencilidenacetona)-dipaladio) o *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0) en combinación con un ligando adecuado, tal como xantphos, trifenilfosfina, triciclohexilfosfina o similares, y una base tal como fosfato potásico, carbonato potásico, carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, tal como dioxano, dimetilacetamida, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetoxietano o diglima, entre 50 °C y 140 °C durante 1 - 18 h, con o sin irradiación de microondas.

Las condiciones preferidas son el uso de tris(di-bencilidenacetona)dipaladio) y carbonato de cesio en dioxano a 100 °C durante 2 h.

15 **Etapa B:** la sustitución del halógeno Z por un grupo alcoxi R¹⁶ puede realizarse calentando el compuesto 36 con el alcohol R¹⁶H correspondiente y una base tal como *terc*-butóxido potásico, hidruro sódico o similares, entre 20 °C y 140 °C durante 1 - 18 h.

Las condiciones preferidas son el uso de un alcohol junto con *terc*-butóxido potásico a 90 °C durante una noche.

20 **Etapa C:** la ciclación puede realizarse usando un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio(II) o cloruro de paladio(II) con un ligando adecuado, por ejemplo la trifenilfosfina, triciclohexilfosfina o similares, y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente apropiado, tal como o-xileno o una mezcla de o-xileno y dimetilacetamida, entre 140 °C y 170 °C durante 1 - 18 h, con o sin irradiación de microondas.

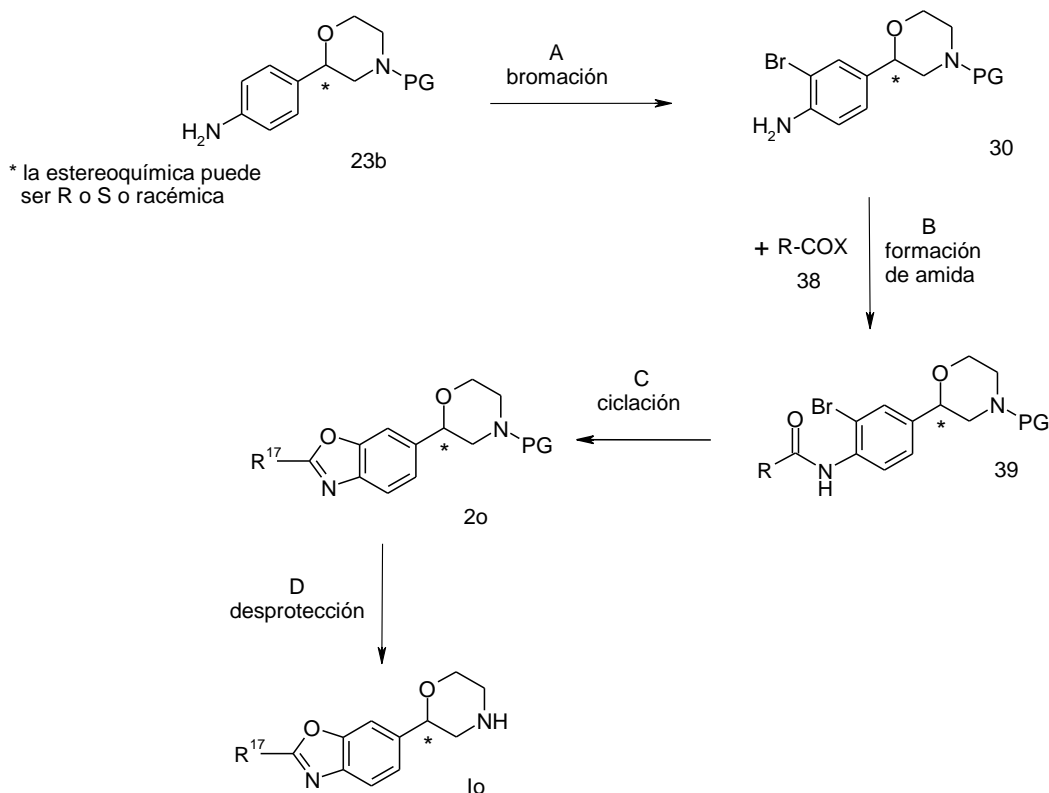
25 Las condiciones preferidas son el uso de paladio(II)-acetato, triciclohexilfosfina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en una mezcla de o-xileno y dimetilacetamida a 155 °C durante 16 h.

30 **Etapa D:** la escisión del grupo protector de amino puede efectuarse por una diversidad de métodos conocidos en química orgánica. El grupo *terc*-butoxicarbonilo puede escindirarse usando un ácido mineral tal como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o un ácido orgánico tal como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente, tal como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O, entre 0 y 60 °C.

Las condiciones preferidas son el uso de HCl en dioxano a 60 °C durante 2 h o el uso de CF₃COOH en diclorometano a temperatura ambiente durante una noche.

5

Esquema 16



10 *Etapa A:* la bromación de la anilina 30 puede lograrse por reacción con un agente bromante adecuado, tal como la N-bromosuccinimida, en tetraclorometano, cloroformo o dimetilformamida, a una temperatura entre 0 °C y 75 °C durante un tiempo de 15 min a 6 h.

Las condiciones preferidas son el uso de N-bromo-succinimida en dimetilformamida a temperatura ambiente durante 1 h.

15 *Etapa B:* el acoplamiento amídico puede realizarse por reacción de la bromoanilina 30 con un reactivo acilante adecuado 38, tal como un cloruro de ácido y una base tal como diisopropiletilamina, trietilamina o piridina, en un disolvente tal como diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, piridina, a una temperatura entre -20 °C y 100 °C durante 1 - 24 h. El cloruro de ácido puede formarse a partir del ácido por varios métodos ya conocidos de química orgánica, tal como tratamiento del ácido con cloruro de tionilo, oxiclorigo de fósforo, pentacloruro de fósforo o 1-cloro-N,N2-trimetilpropenilamina, con o sin disolvente orgánico.

25 Como alternativa puede usarse un ácido como reactivo acilante en presencia de un reactivo de acoplamiento amídico, tal como 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbo-diimida (EDC), diciclohexilcabodiimida (DCC), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) o similares y una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina, en un disolvente, tal como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano o acetato de etilo.

30 Las condiciones preferidas son el uso de un cloruro de ácido, recién obtenido a partir del ácido y N,N2-trimetilpropenilamina, y su reacción con la bromoanilina 30 en diclorometano en presencia de diisopropiletilamina.

35 *Etapa C:* la ciclación puede realizarse usando un catalizador de cobre, tal como yoduro de cobre (I) o el triflato de cobre (I) con un ligando adecuado, por ejemplo la 1,10-fenantrolina, y una base tal como carbonato de cesio, carbonato sódico o carbonato potásico, en un disolvente apropiado, por ejemplo 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano o dimetilacetamida, entre 80 °C y 150 °C durante 1 - 18 h. Las condiciones preferidas son el uso de yoduro de cobre (I), 1,10-fenantrolina y carbonato de cesio en 1,2-dimetoxietano a 125 °C durante 18 h.

Etapa D: la escisión del grupo protector de amino puede efectuarse por una diversidad de métodos conocidos en química orgánica. El grupo *terc*-butoxicarbonilo puede escindirse usando un ácido mineral tal como HCl, H₂SO₄ o

H₃PO₄ o un ácido orgánico tal como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente, tal como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O, entre 0 y 60 °C.

Las condiciones preferidas son el uso de HCl en dioxano a 60 °C durante 2 h o el uso de CF₃COOH en diclorometano a temperatura ambiente durante una noche.

Aislamiento y purificación de los compuestos

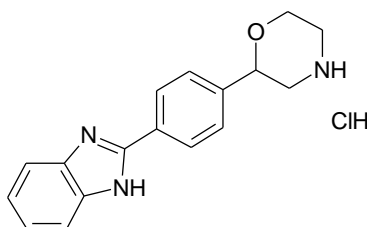
El aislamiento y purificación de los compuestos y de los compuestos intermedios descritos en el presente documento puede efectuarse, si se desea, por cualquier procedimiento idóneo de separación o purificación tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía de columna, cromatografía 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 usarse 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.

Sales 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, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o de ácidos orgánicos, tal como 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, tal como en éter de dietilo, acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol y similares, y se añadió 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

clorhidrato de 2-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-fenil)morfolina



a) 2-(4-formilfenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

Se enfrió a -78 °C el 2-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (684 mg, 2 mmol, CAS 1131220-82-0) en THF (6 ml), tratado gota a gota con *n*-butil-litio (1,88 ml, 3 mmol, solución 1,6 M en hexano) y se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota la dimetilformamida (1 ml, 2 mmol) y se agitó la mezcla a -78 °C durante 2 h y después se dejó calentar a -10 °C. Se añadió a la mezcla resultante una solución saturada de cloruro amónico (4 ml) y agua (4 ml) y se repartió la mezcla resultante entre agua y acetato de etilo.

Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (20 g de gel de sílice, mezcla 4:1 de heptano/acetato de etilo), produciendo 320 mg de un sólido blanco mate. EM (ISP): 292,3 ([M+H]⁺).

b) 2-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

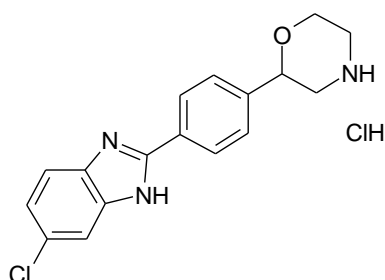
Se disolvió 2-(4-formilfenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 1,03 mmol) en la dimetilacetamida (4,5 ml). Se añadieron 1,2-diaminobenceno (134 mg, 1,24 mmol) y metabisulfito sódico (294 mg, 1,54 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante una noche. Después de enfriar, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica con MgSO₄ y se evaporó. Se purificó el material en bruto por cromatografía ultrarrápida (20 g de gel de sílice, acetato de etilo del 40 al 70 % en heptano), para producir un sólido blanco (333 mg, 85 %). EM (ISP): 280,3 (100 %, [M-BOC+H]⁺), 380,2 (20 %, [M+H]⁺).

c) clorhidrato de 2-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-fenil)morfolina

Se disolvió 2-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)-morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (330 mg, 0,87 mmol) en dioxano (12 ml) y se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 3,25 ml, 13 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se retiró por filtración, se lavó con éter y se secó al vacío a 60 °C, para proporcionar clorhidrato de 2-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)morfolina (232 mg, 85 %) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): 280,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 2

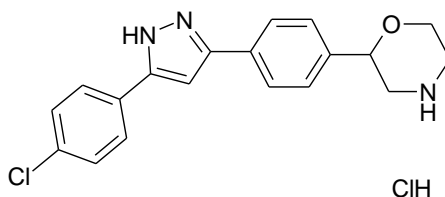
clorhidrato de 2-(4-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)morfolina



Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1 usando el 4-cloro-1,2-diaminobenceno en vez de 1,2-diaminobenceno en la etapa b). Sólido blanco mate. EM (ISP): 313,9 ([Cl³⁵]M+H)⁺, 315,2 ([Cl³⁷]M+H)⁺.

Ejemplo 3

clorhidrato de 2-(4-(5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina

a) 2-(4-acetilfenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

Se enfrió a -78 °C el 2-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (750 mg, 2,19 mmol, CAS 1131220-82-0) en THF (6 ml), se trató gota a gota con *n*-butil-litio (2,05 ml, 3,29 mmol, solución 1,6 M en hexano) y se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió *N*-metoxi-*N*-metilacetamida (226 mg, 2,19 mmol), se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 h y después se dejó calentar a -5 °C. La mezcla resultante se inactivó mediante la adición de solución saturada de cloruro amónico (4 ml) y agua (4 ml) y se repartió la mezcla resultante entre agua y acetato de etilo.

Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (20 g de gel de sílice, mezcla 4:1 de heptano/acetato de etilo), produciendo 430 mg de un sólido blanco. EM (ISP): 323,3 ([M+NH₄]⁺).

b) 2-(4-(3-(4-clorofenil)-3-oxopropanoil)fenil)-morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvió 2-(4-acetilfenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (210 mg, 0,69 mmol) en THF (3,5 ml). Se añadió gota a gota una solución de la bis-(trimetilsilil)-amida de litio (2,05 ml, 2,05 mmol, solución 1,0 M en THF) y se agitó la mezcla de reacción amarilla a -78 °C durante 1 hora. Se añadió cloruro de 4-clorobenzoilo (120 mg, 0,69 mmol), se agitó la mezcla de reacción durante 90 min y se añadió una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. Se añadió acetato de etilo, se secó la fase orgánica con MgSO₄ y se evaporó. Se purificó el material en bruto por cromatografía ultrarrápida (10 g de gel de sílice, acetato de etilo del 10 al 50 % en heptano), para producir un sólido blanco mate (215 mg, 70 %). EM (ISP): 388,2 ([Cl³⁵]M-^tBu+H)⁺, 390,3 ([Cl³⁷]M-^tBu+H)⁺.

c) 2-(4-(5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)-morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

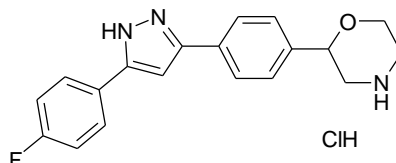
Se calentó a reflujo con agitación durante una noche una solución de 2-(4-(3-(4-clorofenil)-3-oxopropano-il)-fenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (210 mg, 0,473 mmol) e hidrazina hidratada (35,5 mg, 0,70 mmol) en etanol (3,5 ml). Se evaporó la solución amarilla transparente a presión reducida, se añadieron agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica, se extrajo de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. Se purificó el material en bruto por cromatografía ultrarrápida (10 g de gel de sílice, acetato de etilo del 10 al 50 % en heptano), para producir un sólido blanco (208 mg, 89 %). EM (ISP neg): 438,3 ([Cl³⁵]M-H)⁺, 440,4 ([Cl³⁷]M-H)⁺.

d) clorhidrato de 2-(4-(5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina

Se disolvió 2-(4-(5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (180 mg, 0,41 mmol) en dioxano (5,5 ml) y se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 1,53 ml, 6,15 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 2 h y a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se retiró por filtración, se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar el clorhidrato de 2-(4-(5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina (131 mg, 85 %) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 340,1 ($[(\text{Cl}^{35})\text{M}+\text{H}]^+$), 342,1 ($[(\text{Cl}^{37})\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 4

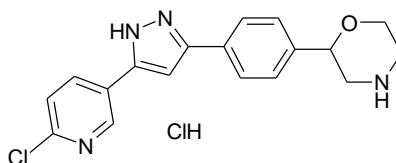
clorhidrato de 2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina



Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 3 usando cloruro de 4-fluorobenoilo en vez de cloruro de 4-clorobenoilo en la etapa b). Sólido blanco. EM (ISP): 324,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 5

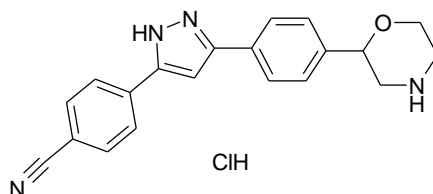
clorhidrato de 2-(4-(5-(6-cloropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina



Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 3 usando cloruro de 6-cloronicotinoilo en vez de cloruro de 4-clorobenoilo en la etapa b). Sólido blanco. EM (ISP): 341,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 6

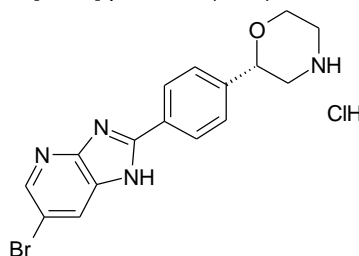
clorhidrato del 4-(3-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo



Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 3 usando cloruro de 4-cianobenoilo en vez de cloruro de 4-clorobenoilo en la etapa b). Sólido blanco. EM (ISP): 331,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 7

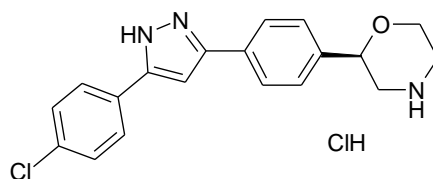
clorhidrato de (S)-2-(4-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)morfolina



Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1 usando (S)-2-(4-formilfenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en vez de 2-(4-formilfenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo y 3-bromopiridina-1,2-diamina en vez de 1,2-diaminobenceno en la etapa b). Sólido blanco mate. EM (ISP): 359,1 ($[(\text{Br}^{79})\text{M}+\text{H}]^+$), 361,1 ($[(\text{Br}^{81})\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 8

clorhidrato de (R)-2-(4-(5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina



5

a) 2-(4-(5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

10 Se obtuvo 2-(4-(5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)-fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo de modo similar al ejemplo 3 usando cloruro de 3-clorobenzóilo en vez de cloruro de 4-clorobenzóilo en la etapa b). Sólido blanco. EM (ISP neg): 438,3 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}-\text{H}]^+$), 440,4 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}-\text{H}]^+$).

b) (R)-2-(4-(5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

15 Se obtuvo (R)-2-(4-(5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo por separación cromatográfica de los enantiómeros. Mediante separación de 159 mg de 2-(4-(5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en una columna Chiralpak AD (eluyente: heptano/etanol) se obtuvieron 52 mg de (R)-2-(4-(5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo y 52 mg del enantiómero (S). Sólido blanco. EM (ISP): 440,2 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$), 442,2 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$).

20

c) clorhidrato de (R)-2-(4-(5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina

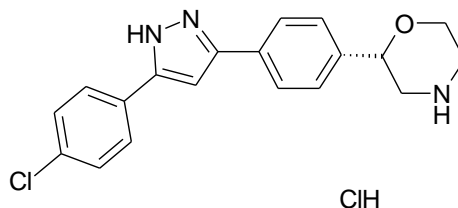
25 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 3 usando (R)-2-(4-(5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en vez de 2-(4-(3-(4-clorofenil)-3-oxopropanoil)fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa d). Sólido blanco. EM (ISP): 340,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$), 342,1 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$).

25

Ejemplo 9

clorhidrato de (S)-2-(4-(5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina

30



a) 2-(4-(5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

35 Se obtuvo 2-(4-(5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)-fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo de modo similar al ejemplo 3 usando cloruro de 3-clorobenzóilo en vez de cloruro de 4-clorobenzóilo en la etapa b). Sólido blanco. EM (ISP neg): 438,3 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}-\text{H}]^+$), 440,4 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}-\text{H}]^+$).

b) (S)-2-(4-(5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

40 Se obtuvo (S)-2-(4-(5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo mediante la separación cromatográfica de los enantiómeros. Por separación de 159 mg de 2-(4-(5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en una columna Chiralpak AD (eluyente heptano/etanol) se obtuvieron 52 mg de (S)-2-(4-(5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo y 52 mg del enantiómero (R). Sólido blanco. EM (ISP): 440,2 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$), 442,2 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$).

45

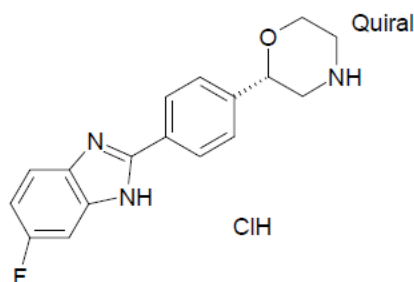
c) clorhidrato de (S)-2-(4-(5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina

50 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 3 usando (S)-2-(4-(5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en vez de 2-(4-(3-(4-clorofenil)-3-oxopropanoil)fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa d). Sólido blanco. EM (ISP): 340,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$), 342,1 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$).

50

Ejemplo 10

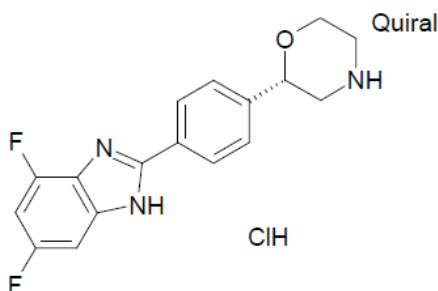
clorhidrato de (S)-2-(4-(6-fluor-1H-benzo[d]-imidazol-2-il)fenil)morfolina



- 5 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1 usando (S)-2-(4-formilfenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo en vez de 2-(4-formilfenil)-morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo y 1,2-diamino-4-fluorodiaminobenceno en vez de 1,2-diaminobenceno en la etapa b). Sólido ligeramente marrón. EM (ISP): 298,2 ([M+H]⁺).

10 Ejemplo 11

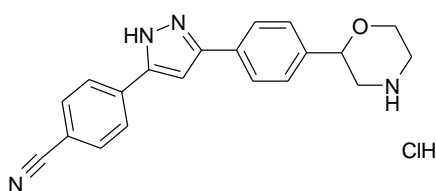
clorhidrato de (S)-2-(4-(4,6-difluor-1H-benzo[d]-imidazol-2-il)fenil)morfolina



- 15 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1 usando (S)-2-(4-formilfenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo en vez de 2-(4-formilfenil)-morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo y 1,2-diamino-3,5-difluorodiaminobenceno en vez de 1,2-diaminobenceno en la etapa b). Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 316,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 12

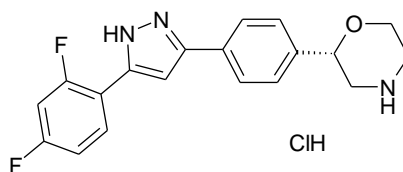
20 clorhidrato del 3-[5-(4-morfolin-2-il-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzonitrilo



- 25 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 3 usando cloruro de 3-cianobenzóilo en vez de cloruro de 4-clorobenzóilo en la etapa b). Sólido blanco mate. EM (ISP): 331,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 13

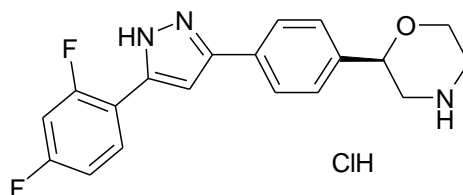
30 clorhidrato de (S)-2-(4-(5-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina



- 35 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 3 usando (S)-2-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo en vez de 2-(4-bromofenil)-morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo en la etapa a) y cloruro de 2,4-difluorobenzóilo en vez de cloruro de 4-clorobenzóilo en la etapa b). Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 342,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 14

clorhidrato de (R)-2-(4-(5-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina

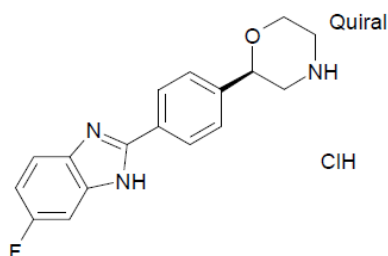


5 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 3 usando (R)-2-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en vez de 2-(4-bromofenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa a) y cloruro de 2,4-difluorbenzoílo en vez de cloruro de 4-clorobenzoílo en la etapa b). Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 342,1 ($[M+H]^+$).

10

Ejemplo 15

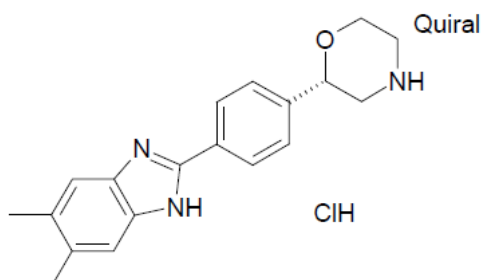
clorhidrato de (R)-2-(4-(6-fluor-1H-benzo[d]-imidazol-2-il)fenil)morfolina



15 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1 usando (R)-2-(4-formilfenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en vez de 2-(4-formilfenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo y 1,2-diamino-4-fluorodiaminobenceno en vez de 1,2-diaminobenceno en la etapa b). Sólido ligeramente rojo. EM (ISP): 298,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 16

clorhidrato de (S)-2-(4-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]-imidazol-2-il)fenil)morfolina

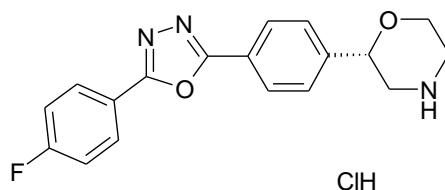


25 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1 usando (S)-2-(4-formilfenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en vez de 2-(4-formilfenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo y 1,2-diamino-4,5-dimetil-diaminobenceno en vez de 1,2-diaminobenceno en la etapa b). Sólido blanco mate. EM (ISP): 308,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 17

30

clorhidrato de (S)-2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)morfolina



35

a) (S)-2-(4-((2-(4-fluorbenzoi)hidrazono)metil)fenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

5 Se disolvieron (S)-2-(4-formilfenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg, 0,41 mmol) y 4-fluorbenzohidrazida (64 mg, 0,41 mmol) en etanol (2 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó disolvente y se añadió éter/etanol (3:1) para precipitar el producto. Los cristales se retiraron por filtración para producir un sólido blanco (101 mg, 58 %). EM (ISP): 327,1 ([M-tBu+H]⁺).

b) (S)-2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

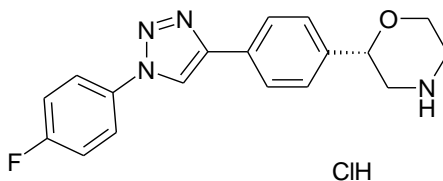
10 Se disolvió [bis(trifluoracetoxi)yodo]benceno (90,5 mg, 0,211 mmol) en cloroformo (5 ml), después se añadió (S)-2-(4-((2-(4-fluorbenzoi)hidrazono)metil)fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (75 mg, 0,175 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min. Se evaporó disolvente y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (10 g de gel de sílice, acetato de etilo del 10 al 20 % en heptano), para producir un sólido blanco (49 mg, 66 %). EM (ISP): 370,1 ([M-tBu+H]⁺), 426,1 ([M+H]⁺).

c) clorhidrato de (S)-2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)morfolina

15 Se disolvió (S)-2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxa-diazol-2-il)fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (45 mg, 0,105 mmol) en dioxano (1 ml) y se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 0,317 ml, 1,27 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar se añadió éter (2 ml) y el sólido se retiró por filtración. Se lavó con éter y se secó al vacío, para producir clorhidrato de (S)-2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-morfolina (32 mg, 84 %) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 326,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 18

25 clorhidrato de (S)-2-(4-(1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)morfolina

a) (S)-2-(4-etinilfenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

30 Se disolvió (S)-2-(4-formilfenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg, 0,41 mmol) en metanol (5 ml), después se añadió carbonato potásico (114 mg, 0,824 mmol), seguido de 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo (99 mg, 0,515 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron acetato de etilo (50 ml) y una solución de bicarbonato sódico (50 ml) y se extrajo de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre (MgSO₄) y se evaporaron. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (10 g de gel de sílice, acetato de etilo del 10 al 20 % en heptano), para producir un aceite incoloro (103 mg, 87 %).

b) (S)-2-(4-(1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

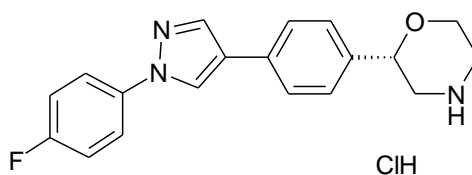
40 Se disolvió 1-azido-4-fluorobenceno (24 mg, 0,174 mmol) en N,N-diisopropiletilamina (0,75 ml), después se añadió (S)-2-(4-etinilfenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 0,175 mmol) seguido de yoduro de cobre (I) (33 mg, 0,174 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró la mezcla verde en el rotavapor, se añadió gel de sílice (0,5 g) y después de molerla brevemente se introdujo la mezcla en una columna de gel de sílice para la purificación. Por cromatografía ultrarrápida (5 g de gel de sílice, acetato de etilo al 30 % en heptano) se produjo un sólido blanco (21 mg, 28 %). EM (ISP): 369,1 ([M-tBu+H]⁺), 425,2 ([M+H]⁺).

c) clorhidrato de (S)-2-(4-(1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)morfolina

50 Se disolvió (S)-2-(4-(1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (20 mg, 0,047 mmol) en dioxano (1 ml) y se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 0,14 ml, 0,56 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar se añadió éter (2 ml) y se filtró el sólido. Se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar clorhidrato de (S)-2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-morfolina (13 mg, 76 %) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 325,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 19

60 clorhidrato de (S)-2-(4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)fenil)morfolina



a) (S)-2-(4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

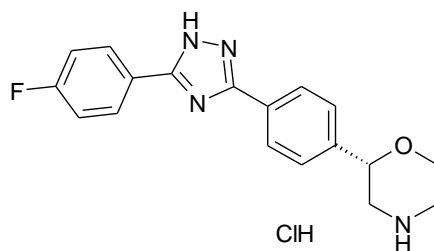
5 Se introdujo en un tubo para microondas una mezcla de (S)-2-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,29 mmol), ácido 1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilborónico (60 mg, 0,29 mmol), fosfato tribásico potásico (124 mg, 0,585 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio(0) (13,5 mg, 0,0117 mmol) en dimetilacetamida (2 ml), se cerró y se calentó a 150 °C durante 10 min usando un sintetizador de microondas (Personal Chemistry Emrys Optimizer). Después de enfriar se añadió agua (10 ml) y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se extrajo de nuevo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre (MgSO₄) y se evaporaron. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (12 g de gel de sílice, acetato de etilo del 10 al 50 % en heptano), para producir un sólido ligeramente marrón (45 mg, 36 %). EM (ISP): 424,1 ([M+H]⁺).

b) clorhidrato de (S)-2-(4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)fenil)morfolina

15 Se disolvió (S)-2-(4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)fenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (45 mg, 0,106 mmol) en dioxano (0,2 ml) y se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 0,4 ml, 1,59 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante una noche. Después de enfriar se añadió éter (2 ml) y el sólido se retiró por filtración. Se lavó con éter y se secó al vacío, para proporcionar clorhidrato de (S)-2-(4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)fenil)morfolina (38 mg, 99 %) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 324,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 20

clorhidrato de (S)-2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)morfolina



a) (S)-2-(4-cianofenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

30 Se desgasificó con argón una mezcla de (S)-2-(4-bromo-fenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 1,17 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0) (405 mg, 0,35 mmol), cianuro de cinc (206 mg, 1,75 mmol) en dimetilformamida (6 ml) y se calentó en un tubo cerrado a 85 °C en un agitador Büchi durante una noche. Después de enfriar se añadió agua (30 ml) y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml). Se extrajo de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se volvieron a extraer con una solución concentrada de cloruro sódico, se secaron sobre (MgSO₄) y se evaporaron. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (20 g de gel de sílice, acetato de etilo al 10 % en heptano), para producir un sólido blanco (233 mg, 69 %). EM (ISP): 289,1 ([M+H]⁺), 306,2 ([M+NH₄]⁺).

b) (S)-2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-fenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

40 Se disolvieron 4-fluorbenzidrazida (50 mg, 0,324), el (S)-2-(4-cianofenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (112 mg, 0,389 mmol) y carbonato potásico (22,5 mg, 0,162 mmol) en butan-1-ol (1 ml) y se agitaron en un vial cerrado a 150 °C durante 3 h. Se abrió el vial y se continuó calentando durante 15 min más para evaporar la mayor parte del disolvente.

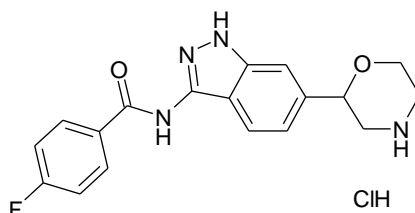
45 Se repartió el residuo amarillo entre agua y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre (MgSO₄) y se evaporaron. Por cromatografía ultrarrápida (10 g de gel de sílice, acetato de etilo del 10 al 30 % en heptano) se produjo un sólido blanco (30 mg, 22 %). EM (ISP): 369,2 ([M-tBu+H]⁺), 425,2 ([M+H]⁺).

50 c) clorhidrato de (S)-2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)morfolina

Se disolvió (S)-2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (28 mg, 0,066 mmol) en dioxano (0,5 ml) y se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 0,2 ml, 0,79 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar se añadió éter (2 ml) y el sólido se retiró por filtración. Se lavó con éter y se secó al vacío, para proporcionar clorhidrato de (S)-2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-morfolina (26 mg, 99 %) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 325,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 21

clorhidrato de 4-fluor-N-(6-(morfolin-2-il)-1H-indazol-3-il)benzamida



a) 2-(4-bromo-3-fluorofenil)-oxirano

Se disolvió 2-bromo-1-(4-bromo-3-fluorofenil)-etanona [CAS 1003879-02-4] (32,3 g, 109 mmol) en etanol (250 ml). Se enfrió la mezcla de reacción a 5 °C, para dar una suspensión amarilla. Se añadió borhidruro sódico (4,13 g, 109 mmol) durante 5 min. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió metóxido sódico (2,95 g, 54,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante 6 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre éter de metilo y *terc*-butilo y se extrajo con salmuera. Se secó la fase orgánica con MgSO₄ y se concentró al vacío, para producir un aceite amarillo (25,1 g, 94 %). GC-EI-EM: 216 ([M⁺]).

b) 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-(2-hidroxi-etilamino)-etanol

Se combinó el 2-(4-bromo-3-fluorofenil)-oxirano (25,1 g, 109 mmol) con tetrahidrofurano (70 ml), para dar una solución amarilla. Se añadió la etanolamina (66,4 g, 65,1 ml, 1,09 moles). Se agitó la solución anaranjada resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se vertió la mezcla de reacción sobre salmuera y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, para producir un aceite amarillo (27,9 g, 92 %), EM (ISP): 277,9 ([{Br⁷⁹}M+H]⁺), 279,9 ([{Br⁸¹}M+H]⁺).

c) éster *terc*-butílico del ácido [2-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-(2-hidroxi-etil)-carbámico

Se disolvió 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-(2-hidroxi-etilamino)-etanol (27,9 g, 100 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (24,1 g, 110 mmol) y se retiró el baño de hielo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua y se extrajo con diclorometano. Se vertió la mezcla de reacción sobre EtOAc y se extrajo con una solución diluida de NaOH y salmuera. Se secó la fase orgánica con MgSO₄ y se concentró al vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol del 0 al 10 % en diclorometano), para producir 25,3 g (66,5 %) de [2-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-(2-hidroxi-etil)-carbamato de *terc*-butilo en forma de aceite amarillo, EM (ISP): 322,0 ([{Br⁷⁹}M-tBu+H]⁺), 324,3 ([{Br⁸¹}M-tBu+H]⁺), 378,1 ([{Br⁷⁹}M+H]⁺), 380,1 ([{Br⁸¹}M+H]⁺).

d) éster *terc*-butílico del ácido 2-(4-bromo-3-fluorofenil)-morfolin-4-carboxílico

Se mezclaron el éster *terc*-butílico del ácido 2-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-(2-hidroxi-etil)-carbámico (25,3 g, 66,9 mmol) y trietilamina (10,2 g, 14,0 ml, 100 mmol) con tetrahidrofurano (270 ml), para dar una solución ligeramente amarilla. Se enfrió la mezcla de reacción a 0-5 °C y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (8,43 g, 5,73 ml, 73,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, generándose una suspensión blanca. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó con tetrahidrofurano (20 ml). Se añadió gota a gota a 0-5 °C 2-metil-2-butóxido potásico (1,7 M en tolueno, 59 ml, 100 mmol) al líquido filtrado. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Se vertió la mezcla de reacción sobre acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa diluida de ácido clorhídrico (pH 5), agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar un aceite amarillo que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, mezcla 4:1 de heptano/acetato de etilo): sólido amarillo (19,5 g, 81 %), EM (ISP): 259,9 ([{Br⁷⁹}M-BOC+H]⁺), 261,9 ([{Br⁸¹}M-BOC+H]⁺).

e) 2-(4-ciano-3-fluorofenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

A un vial para microondas de 20 ml se introdujeron éster *terc*-butílico del ácido 2-(4-bromo-3-fluorofenil)-morfolin-4-carboxílico (1,5 g, 4,16 mmol), N-metil-pirrolidona (10 ml) y cianuro de cobre (I) (559 mg, 6,25 mmol). Se selló el vial y se calentó a 180 °C en un sintetizador de microondas (Personal Chemistry Emrys Optimizer) durante 30 min. Se

vertió la mezcla de reacción sobre *tert*-butil metil éter (150 ml) y se extrajo con salmuera (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía ultrarrápida (50 g de gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 70 % en heptano), para producir un sólido amarillo (101 mg, 8 %), EM (ISP): 307,2 ([M+H]⁺).

5

f) 2-(3-amino-1H-indazol-6-il)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvieron hidrazina monohidratada (47,6 mg, 0,046 ml, 0,95 mmol) y 2-(4-ciano-3-fluorofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (97 mg, 0,32 mmol) en etanol (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar, se evaporó el disolvente y se extrajo el producto con agua (3 ml) y acetato de etilo (5 ml). Se secó la fase orgánica con MgSO₄ y se concentró al vacío, para dar un aceite amarillo que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo). Se aisló el producto en forma de aceite amarillo (49 mg, 49 %), EM (ISP): 219,2 (100 %, [M-BOC+H]⁺), 263,2 (80 %, [M-tBu+H]⁺), 319,2 (30 %, [M+H]⁺).

15

g) 2-(3-(4-fluorbenzamido)-1H-indazol-6-il)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió 2-(3-amino-1H-indazol-6-il)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (43 mg, 0,135 mmol) en piridina (0,2 ml) y se enfrió la solución a -5 °C. Se añadió lentamente cloruro de 4-fluorbenzoilo (21,4 mg, 0,135 mmo). Después de 5 min se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (2 ml) y se lavó con una solución de ácido cítrico 1 M (2 ml). Se secó la fase orgánica con MgSO₄ y se concentró al vacío, para dar un aceite marrón que se purificó adicionalmente por cromatografía de columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo del 50 al 100 % en heptano). Se aisló el producto en forma de sólido amarillo (40 mg, 67 %), EM (ISP): 441,3 (100 %, [M-tBu+H]⁺), 385,2 (38 %, [M+H]⁺).

25

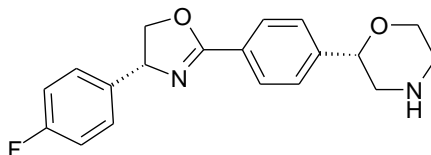
h) clorhidrato de 4-fluor-N-(6-(morfolin-2-il)-1H-indazol-3-il)benzamida

Se disolvió 2-(3-(4-fluorbenzamido)-1H-indazol-6-il)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (40 mg, 0,09 mmol) en dioxano (0,2 ml) y se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 0,34 ml, 1,36 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar se añadió éter (2 ml), se agitó la mezcla durante 30 min y el sólido se retiró por filtración. Se lavó con éter y se secó al vacío, para proporcionar clorhidrato de 4-fluor-N-(6-(morfolin-2-il)-1H-indazol-3-il)benzamida (22 mg, 66 %) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): 341,2 ([M+H]⁺).

30

Ejemplo 22

35 (S)-2-{4-[(R)-4-(4-fluorofenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-il]-fenil}-morfolina



40 a) (S)-2-(4-((R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietyl-carbamoil)fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

Se agitó a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de (R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)etanol (68,6 mg, 0,44 mmol), ácido (S)-4-(4-(*tert*-butoxicarbonil)morfolin-2-il)benzoico [CAS 1131220-40-0], (136 mg, 0,44 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (170 mg, 0,88 mmol), 4-dimetilaminopiridina (54,0 mg, 0,44 mmol), trietilamina (179 mg, 0,25 ml, 1,77 mmol) en diclorometano (9 ml). La reacción se detuvo mediante la adición de una solución 1 M de ácido cítrico (5 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (5 ml), se secó con MgSO₄ y se evaporó. Se purificó el material en bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de heptano/acetato de etilo), para dar una espuma blanca (100 mg, 51 %), EM (ISP): 445,4 (100 %, [M-tBu+H]⁺), 389,3 (29 %, [M+H]⁺).

45

50 b) N-((R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-((S)-morfolin-2-il)benzamida

Se disolvió (S)-2-(4-((R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietylcarbamoil)fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (44 mg, 0,099 mmol) en diclorometano (0,3 ml) y se añadió el ácido trifluoracético (447 mg, 0,3 ml, 3,92 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 60 min. Se evaporan el disolvente y el exceso de ácido trifluoracético. Se disolvió residuo en diclorometano (3 ml) y se extrajo con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 ml). Se secó la fase orgánica con MgSO₄ y se evaporó. Se usó directamente el producto en bruto en la etapa siguiente. EM (ISP): 345,1 ([M+H]⁺).

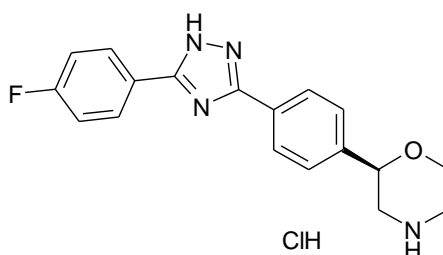
55

c) (S)-2-{4-[(R)-4-(4-fluorofenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-il]-fenil}-morfolina

Se disolvió la N-((R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-((S)-morfolin-2-il)benzamida (14,4 mg, 0,042 mmol) en diclorometano (0,4 ml) y se añadió el trifluoruro de dietilamino-azufre (DAST) (6,74 mg, 0,042 mmol). Se mantiene la mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo triturado mezclado con una solución de hidróxido amónico al 25 % (10 ml) y se extrajo la solución dos veces con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre con MgSO₄ y se evaporaron para dar un sólido pegajoso. Por adición de una mezcla 4:1 de heptano/acetato de etilo y algunas gotas de diclorometano se forma un sólido blanco, que se aisla por filtración y se secó al vacío para proporcionar el producto en forma de sólido blanco (5,1 mg, 37 %): EM (ISP): 327,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 23

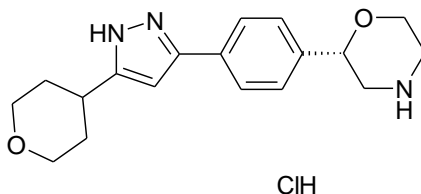
clorhidrato de (R)-2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)morfolina



Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 20 usando (R)-2-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en vez de (S)-2-(4-bromofenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa a). Sólido blanco. EM (ISP): 325,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 24

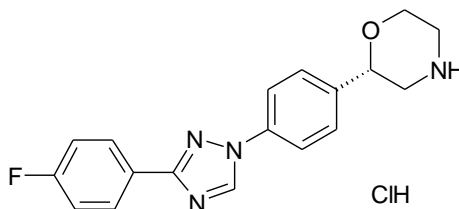
clorhidrato de (S)-2-(4-(5-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina



Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 3 usando cloruro de tetrahidro-2H-pirano-4-carbonilo en vez de cloruro de 4-clorobenzilo en la etapa b). Sólido blanco. EM (ISP): 314,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 25

clorhidrato de (S)-2-(4-(3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)morfolina

a) (S)-2-(4-(3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió 3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol (CAS [95728-10-2], 200 mg, 0,9 mmol) en una mezcla de dimetilformamida y agua (5,5 ml; v/v = 10:1) y se añadió sucesivamente el (S)-2-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (368 mg, 1,08 mmol), carbonato de cesio (1,46 g, 4,48 mmol), yoduro de cobre (I) (5,1 mg, 0,027 mmol) y 8-hidroxiquinolona (4 mg, 0,027 mmol). Se seló el recipiente y se mantiene la mezcla de reacción en agitación a 150 °C durante 48 h. Según indicó el análisis por CCF, la reacción se completó. Después de enfriar, se añadieron agua y acetato de etilo. Se secó la fase orgánica con MgSO₄ y se evaporó. Se purificó el material en bruto

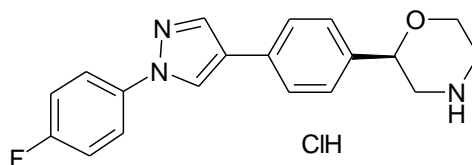
por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de heptano/acetato de etilo), sólido blanco mate (205 mg, 54 %), EM (ISP): 425,2 ([M+H]⁺).

b) clorhidrato de (S)-2-(4-(3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)morfolina

Se disolvió (S)-2-(4-(3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (201 mg, 0,47 mmol) en dioxano (0,5 ml) y se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 1,75 ml, 7,1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 3 h. Después de enfriar se añadió éter (2 ml) y el sólido se retiró por filtración. Se lavó con éter y se secó al vacío, para proporcionar clorhidrato de (S)-2-(4-(3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-morfolina en forma de sólido blanco (170 mg, 99 %). EM (ISP): 325,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 26

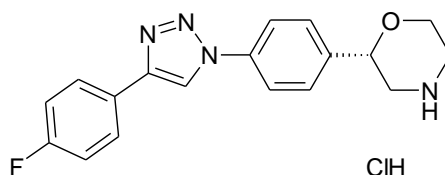
clorhidrato de (R)-2-(4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)fenil)morfolina



Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 19 usando (R)-2-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo en vez de (S)-2-(4-bromofenil)-morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo en la etapa a). Sólido blanco. EM (ISP): 324,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 27

clorhidrato de (S)-2-(4-(4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)morfolina



a) (S)-2-(4-(4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-fenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvió (S)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,54 moles) en ácido acético 3 M, después se enfrió a 0 °C. Se añadió nitrito sódico (93 mg, 1,35 mmol) y se agitó la solución amarilla a 0 °C durante 5 min. Después se añadió azida sódica (70 mg, 1,08 mmol) a la mezcla y se continuó la agitación durante 15 min. Se añadió acetato de etilo para disolver el precipitado y se continuó la agitación durante 15 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con una solución 0,1 M de ácido cítrico y posteriormente con una solución 1 M de bicarbonato sódico. Después de secar con MgSO₄ se evaporó la fase orgánica para producir (S)-2-(4-azido-fenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo en bruto en forma de aceite amarillo (161 mg) que se usó en la siguiente reacción de cicloadición.

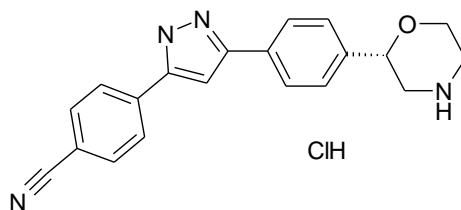
Se disolvió (S)-2-(4-azidofenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (76 mg, 0,25 moles) en diisopropiletilamina (800 mg, 6,24 mmol). Se añadió el 1-etinil-4-fluorobenceno (30 mg, 0,25 mmol) seguido de yoduro de cobre (I) (48 mg, 0,25 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de color verde en el rotavapor, se añadió gel de sílice (0,5 g) y después de molerla brevemente se introdujo en una columna de gel de sílice para la purificación. Cromatografía ultrarrápida (5 g de gel de sílice, acetato de etilo del 10 al 30 % en heptano) se obtiene un sólido blanco (17 mg, 16 %), EM (ISP): 425,2 ([M+H]⁺).

b) clorhidrato de (S)-2-(4-(4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)morfolina

Se disolvió (S)-2-(4-(4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (14 mg, 0,033 mmol) en dioxano (0,5 ml) y se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 0,2 ml, 0,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 5 h. Después de enfriar se añadió éter (2 ml) y el sólido se retiró por filtración. Se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar clorhidrato de (S)-2-(4-(4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-morfolina (10 mg, 84 %) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 325,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 28

clorhidrato del (S)-4-(3-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo



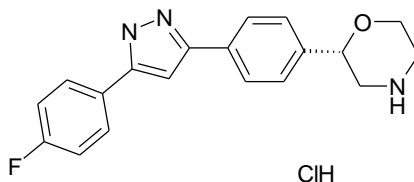
5

Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 3 usando (S)-2-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en vez de 2-(4-bromofenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa a) y cloruro de 4-cianobenzóilo en vez de cloruro de 4-cloro-benzóilo en la etapa b). Sólido blanco mate. EM (ISP): 331,2 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 29

clorhidrato de (S)-2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina

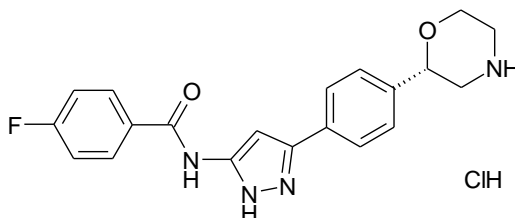


15

Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 3 usando (S)-2-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en vez de 2-(4-bromofenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa a) y cloruro de 4-fluorbenzóilo en vez de cloruro de 4-cloro-benzóilo en la etapa b). Sólido blanco mate. EM (ISP): 324,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 30

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



25

a) (S)-2-(4-(metoxicarbonil)fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió ácido (S)-4-(4-(*tert*-butoxicarbonil)-morfolin-2-il)benzoico [CAS 1131220-40-0], (500 mg, 1,63 mmol) en dimetilformamida (8,6 ml). Se añadieron carbonato potásico (675 mg, 4,88 mmol) y yodometano (346 mg, 0,152 ml, 2,44 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó la solución con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre con MgSO₄ y se evaporaron para dar un aceite ligeramente amarillo. Se purificó el material en bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 25 % en heptano). Se aisló un sólido blanco (427 mg, 82 %), EM (ISP): 266,1 (100 %, [M-tBu+H]⁺), 222,1 (40 %, [M-BOC+H]⁺), 322,2 (7 %[M+H]⁺).

35

b) (S)-2-(4-(2-cianoacetil)fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

Se diluyó n-butil-litio 1,6 M en hexano (1,63 ml, 2,61 mmol) con tetrahidrofurano (2 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota el acetonitrilo (107 mg, 0,137 ml, 2,61 mmol) y se continuó la agitación durante 1 hora. Se añadió lentamente a la suspensión blanca (S)-2-(4-(metoxi-carbonil)fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (420 mg, 1,31 mmol) disuelto en tetrahidrofurano durante un período de 10 min. Después de 3 horas, se añadió a la mezcla de reacción una solución saturada de cloruro amónico (5 ml) y se extrajo con éter de dietilo (10 ml). Se secó la fase orgánica con MgSO₄ y se evaporó.

40

Se purificó el material en bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de heptano/acetato de etilo), para obtener el producto en forma de sólido ligeramente amarillo (360 mg, 83 %), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm:

45

1,49 (s, 9 H), 2,69-2,83 (m, 1H), 2,98-3,13 (m, 1H), 3,69 (td, J = 9 Hz, J = 0,5 Hz, 1H), 3,88-4,20 (m, 3 H), 4,07 (s, 2H), 4,5 (dd, J = 9 Hz, J = 0,5 Hz), 7,54 (d, J = 6,4 Hz), 7,92 (d, J = 6,4 Hz).

c) (S)-2-(4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

5 Se disolvió (S)-2-(4-(2-cianoacetil)fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (340 mg, 1,03 mmol) en etanol (0,9 ml) y se añadió hidrazina monohidratada (124 mg, 0,120 ml, 2,47 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 6 horas y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La evaporación del disolvente dio una
10 espuma, que se cristalizó por adición de heptano/acetato de etilo: sólido amarillo, (320 mg, 90 %). EM (ISP): 289,1 (100 %, [M-tBu+H]⁺), 345,1 (26 % [M+H]⁺), 245,2 (9 %, [M-BOC+H]⁺).

d) (S)-2-(4-(5-(4-fluorbenzamido)-1H-pirazol-3-il)-fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

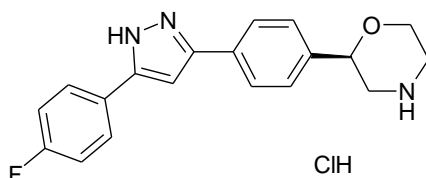
15 Se disolvió (S)-2-(4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)-fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,29 mmol) en una mezcla 2:3 de tetrahidrofurano/diclorometano (1,5 ml), después se añadieron a 0 °C piridina (46 mg, 0,047 ml, 0,58 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1,7 mg, 0,014 mmol). Después de 5 min se añadió cloruro de 4-fluorbenzoílo (55,2 mg, 0,348 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h. Se retiró el baño de enfriamiento y se mantuvo la mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió a la mezcla de
20 reacción ácido cítrico 1 M (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 ml). Se secó la fase orgánica con MgSO₄ y se evaporó. Se purificó el material en bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, mezcla 1:1 de heptano/acetato de etilo). Se aislo un sólido blanco mate (100 mg, 74 %), EM (ISP): 411,2 (100 %, [M-tBu+H]⁺), 467,2 (66 %, [M+H]⁺).

e) clorhidrato de (S)-4-fluor-N-(3-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-il)benzamida

25 Se disolvió (S)-2-(4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)-fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (95 mg, 0,2 mmol) en dioxano (0,8 ml) y se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 0,76 ml, 3,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar se añadió éter (2 ml), se agitó la mezcla durante 30 min y el sólido se retiró por filtración. Se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar clorhidrato de (S)-4-fluor-N-(3-(4-(morfolin-2-il)-
30 fenil)-1H-pirazol-5-il)benzamida (59 mg, 72 %) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): 367,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 31

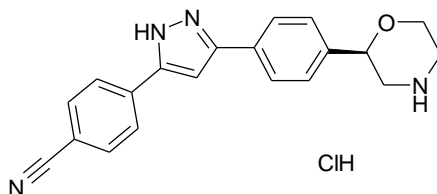
clorhidrato de (R)-2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina



35 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 3 usando (R)-2-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en vez de 2-(4-bromofenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa a) y cloruro de 4-fluorbenzoílo en vez de cloruro de 4-cloro-benzoílo en la etapa b). Sólido blanco mate. EM (ISP): 324,2 ([M+H]⁺).

40 Ejemplo 32

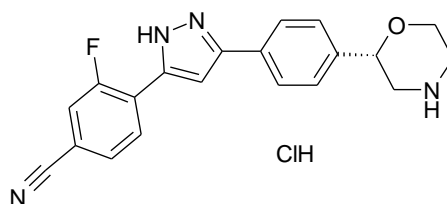
clorhidrato del (R)-4-(3-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo



45 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 3 usando (R)-2-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en vez de 2-(4-bromofenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa a) y cloruro de 4-cianobenzoílo en vez de cloruro de 4-cloro-benzoílo en la etapa b). Sólido blanco mate. EM (ISP): 331,2 ([M+H]⁺).

50 Ejemplo 33

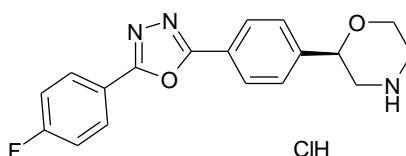
clorhidrato del (S)-3-fluor-4-(3-(4-(morfolin-2-il)-fenil)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo



5 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 3 usando (S)-2-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en vez de 2-(4-bromofenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa a) y cloruro de 4-ciano-2-fluorbenzoilo en vez de cloruro de 4-clorobenzoilo en la etapa b). Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 349,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 34

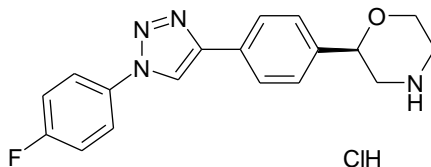
10 clorhidrato de (R)-2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)morfolina



15 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 17 usando (R)-2-(4-formilfenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en vez de (S)-2-(4-formilfenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa a). Sólido blanco. EM (ISP): 326,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 35

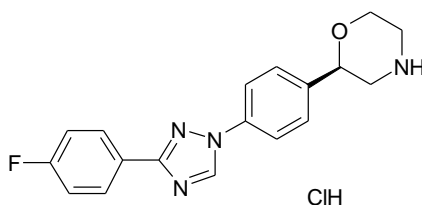
20 clorhidrato de (R)-2-(4-(1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)morfolina



25 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 18 usando (R)-2-(4-formilfenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en vez de (S)-2-(4-formilfenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa a). Sólido blanco mate. EM (ISP): 325,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 36

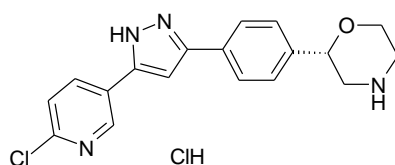
30 clorhidrato de (R)-2-(4-(3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)morfolina



35 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 25 usando (R)-2-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en vez de (S)-2-(4-bromofenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa a). Sólido blanco. EM (ISP): 325,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 37

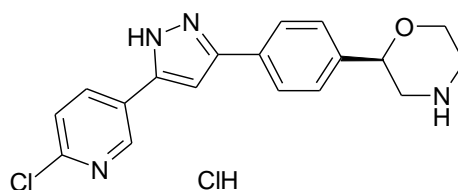
40 clorhidrato de (S)-2-(4-[5-(6-cloro-piridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil)-morfolina



Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 3 usando (S)-2-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en vez de 2-(4-bromofenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa a) y cloruro de 6-cloronicotinoilo en vez de cloruro de 4-clorobenzoilo en la etapa b). Sólido ligeramente amarillo. 341,2 ($[(Cl^{35})M+H]^+$), 343,3 ($[(Cl^{37})M+H]^+$).

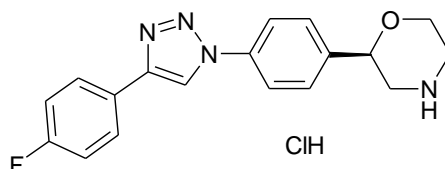
Ejemplo 38

10 clorhidrato de (R)-2-{4-[5-(6-cloro-piridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil}-morfolina



15 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 3 usando (R)-2-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en vez de 2-(4-bromofenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa a) y cloruro de 6-cloronicotinoilo en vez de cloruro de 4-clorobenzoilo en la etapa b). Sólido ligeramente amarillo. 341,2 ($[(Cl^{35})M+H]^+$), 343,2 ($[(Cl^{37})M+H]^+$).
Ejemplo 39

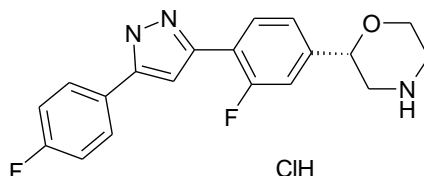
20 clorhidrato de (R)-2-(4-(4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)morfolina



25 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 27 usando (R)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en vez de (S)-2-(4-aminofenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa a). Sólido blanco. EM (ISP): 325,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 40

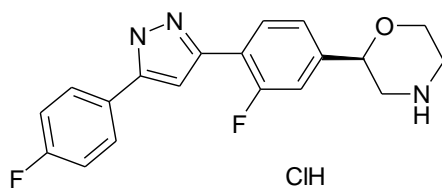
30 clorhidrato de (S)-2-(3-fluor-4-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina



35 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 3 usando (S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (síntesis del racemato descrita en el ejemplo 21 seguido de la separación preparativa quiral en una columna Chiralpak AD usando isopropanol al 4 %/heptano) en vez de 2-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa a) y cloruro de 4-fluorbenzoilo en vez de cloruro de 4-clorobenzoilo en la etapa b). Sólido blanco mate. EM (ISP): 342,1 ($[M+H]^+$).

40 Ejemplo 41

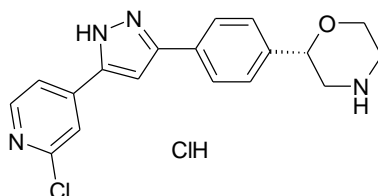
clorhidrato de (R)-2-(3-fluor-4-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina



Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 3 usando (R)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (síntesis del racemato descrita en el ejemplo 21 seguido de la separación preparativa quiral en una columna Chiralpak AD usando isopropanol al 4 %/heptano) en vez de 2-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa a) y cloruro de 4-fluorbenzoílo en vez de cloruro de 4-clorobenzoílo en la etapa b). Sólido blanco mate. EM (ISP): 342,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 42

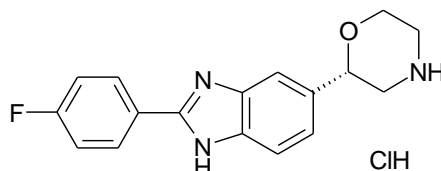
clorhidrato de (S)-2-(4-(5-(2-cloropiridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina



Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 3 usando (S)-2-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en vez de 2-(4-bromofenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa a) y cloruro de 2-cloroisonicotinoílo en vez de cloruro de 4-clorobenzoílo en la etapa b). Sólido ligeramente marrón, EM (ISP): 341,2 ([{Cl³⁵}M+H]⁺), 343,1 ([{Cl³⁷}M+H]⁺).

Ejemplo 43

clorhidrato de (S)-2-(2-(4-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)morfolina



a) cloruro de 4-fluor-N-(metilsulfonilo)benzimidazoílo

Se disolvió la 4-fluorbenzaldehído-oxima (1,5 g, 10,8 mmol) en una mezcla de dimetilformamida (1 ml), tetrahydrofurano (10 ml) y cloroformo (10 ml). Se añadió lentamente la N-cloro-succinimida (1,51 g, 11,3 mmol) manteniendo la temperatura a 40 °C. Se agitó la mezcla durante 1 h, después se inactivó con agua (10 ml). Se desecha la fase acuosa y se lavó la fase orgánica con agua (10 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se evaporó. Se disolvió residuo en acetato de etilo (50 ml) y se enfrió la solución a 0 °C. Se añadió trietilamina (2,4 g, 23,7 mmol) y se agitó la mezcla a 0 °C durante 10 min para dar una suspensión blanca. Se añadió lentamente a 0 °C cloruro de metanosulfonilo (1,36 g, 11,9 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Los cristales se retiraron por filtración, el filtrado se lavó dos veces con agua (10 ml), se secó con MgSO₄ y se concentra a presión reducida.

La cromatografía ultrarrápida del residuo (50 g de gel de sílice, acetato de etilo del 10 al 30 % en heptano) produjo un sólido blanco (1,28 g, 47 %); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,27 (s, 3 H), 7,16 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,96 (dd, J = 6 Hz, J = 9 Hz, 2H).

b) (S)-2-(2-(4-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

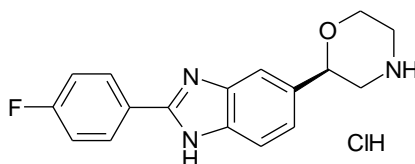
Se agitó en un vial cerrado a 60 °C durante una noche una solución de (S)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (140 mg, 0,5 moles), cloruro de 4-fluor-N-(metilsulfonilo)benzimidazoílo (152 mg, 0,6 mmol) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (123 mg, 1,06 mmol) en tetrahydrofurano (0,8 ml). Se añadió agua y se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre (MgSO₄) y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida (10 g de gel de sílice, acetato de etilo del 10 al 30 % en heptano) produjo un sólido blanco (92 mg, 46 %), EM (ISP): 398,2 ([M+H]⁺).

c) clorhidrato de (S)-2-(2-(4-fluorofenil)-1H-benzo-[d]imidazol-5-il)morfolina

Se disolvió (S)-2-(2-(4-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (88 mg, 0,22 mmol) en dioxano (1 ml) y se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 0,66 ml, 2,66 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 3 h. Después de enfriar se añadió éter (2 ml) y el sólido se retiró por filtración. Se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar clorhidrato de (S)-2-(2-(4-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)morfolina (56 mg, 76 %) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): 298,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 44

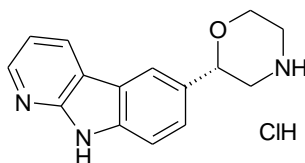
clorhidrato de (R)-2-(2-(4-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)morfolina



Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 43 usando (R)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en vez de (S)-2-(4-aminofenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa b). Sólido blanco mate. EM (ISP): 298,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 45

clorhidrato de (S)-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-6-il)-morfolina



a) (S)-2-(4-(3-cloropiridin-2-ilamino)fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

Se combinaron (S)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg, 0,43 moles), 2,3-dicloropiridina (64 mg, 0,43 mmol) y carbonato de cesio (211 mg, 0,647 mmol) con dioxano (2 ml) para dar una suspensión. Se desgasificó la mezcla con argón durante 5 min. Se añadieron Xanthphos (15 mg, 0,026 mmol) y un complejo de cloroformo y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (13 mg, 0,013 mmol). Se selló el matraz que contenía la mezcla de reacción y se agitó a 100 °C durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción en bruto a través de un filtro de tipo jeringuilla, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (20 g de gel de sílice, acetato de etilo del 5 al 20 % en heptano), produciéndose una espuma ligeramente amarilla (88 mg, 53 %); EM (ISP): 390,2 ([³⁵Cl]M+H)⁺, 392,2 ([³⁷Cl]M+H)⁺.

b) (S)-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-6-il)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

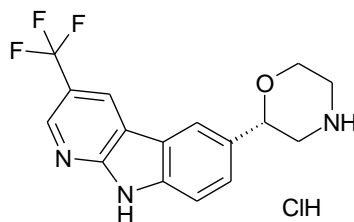
Se disolvieron (S)-2-(4-(3-cloropiridin-2-ilamino)-fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (47 mg, 0,12 mmol), acetato de paladio (II) (2,7 mg, 0,012 mmol), tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina (9 mg, 0,024 mmol) y DBU (37 mg, 0,24 mmol) en una mezcla del *o*-xileno (0,7 ml) y dimetilacetamida (0,7 ml). Se desgasificó la mezcla con argón durante 5 min y en un vial cerrado se calentó a 155 °C durante 16 h. Después de enfriar, se vertió la mezcla de reacción sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica con MgSO₄ y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida (2 g de gel de sílice, acetato de etilo del 10 al 30 % en heptano) produjo un sólido blanco (22 mg, 52 %), EM (ISP): 354,3 ([M+H]⁺).

c) clorhidrato de (S)-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-6-il)morfolina

Se disolvió (S)-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-6-il)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (22 mg, 0,062 mmol) en dioxano (0,5 ml) y se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 0,19 ml, 0,75 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar se añadió éter (2 ml) y el sólido se retiró por filtración. Se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar clorhidrato de (S)-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-6-il)morfolina (17 mg, 94 %) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 254,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 46

clorhidrato de (S)-2-(3-(trifluorometil)-9H-pirido-[2,3-b]indol-6-il)morfolina

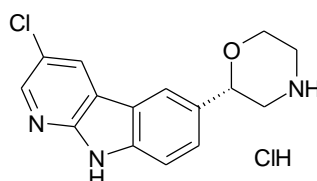


5

Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 45 usando 2,3-dicloro-5-(trifluorometil)piridina en vez de la 2,3-dicloropiridina en la etapa a). Sólido blanco mate. EM (ISP): 322,2 ([M+H]⁺).

10 Ejemplo 47

clorhidrato de (S)-2-(3-cloro-9H-pirido[2,3-b]indol-6-il)morfolina



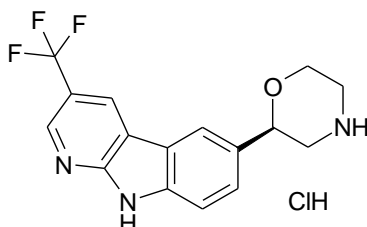
15

Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 45 usando 2,3,5-tricloro-piridina en vez de la 2,3-dicloropiridina en la etapa a). Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 288,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 48

20

clorhidrato de (R)-2-(3-(trifluorometil)-9H-pirido-[2,3-b]indol-6-il)morfolina



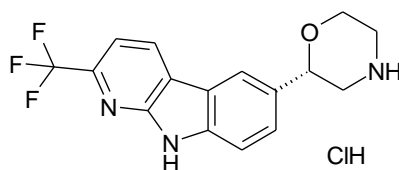
25

Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 45 usando 2,3-dicloro-5-(trifluorometil)piridina en vez de la 2,3-dicloropiridina y el (R)-2-(4-aminofenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en vez de (S)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa a). Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 322,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 49

30

clorhidrato de (S)-2-(2-(trifluorometil)-9H-pirido-[2,3-b]indol-6-il)morfolina



35

a) (S)-2-(4-amino-3-clorofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

En un matraz de fondo redondo de 150 ml se disolvió (S)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (5 g, 18 mmol) en dimetilformamida (30 ml). Se añadió N-clorosuccinimida (2,4 g, 18 mmol) y se agitó la mezcla a 60 °C durante 1 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre acetato de etilo y se extrajo con una solución saturada de cloruro sódico. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el material en bruto por

40

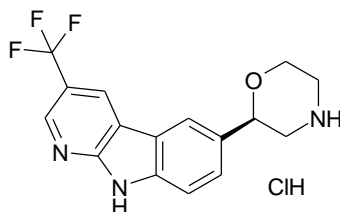
cromatografía ultrarrápida (100 g de gel de sílice, acetato de etilo al 30 % en heptano) para producir un sólido ligeramente amarillo (4,0 g, 71 %) EM (ISP): 313,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$), 315,1 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$).

b) clorhidrato de (S)-2-(2-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol-6-il)morfolina

5 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 45 usando 2-cloro-6-(trifluorometil)piridina en vez de la 2,3-dicloropiridina y (S)-2-(4-amino-3-cloro-fenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo en vez de (S)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo en la etapa a). Sólido blanco mate. EM (ISP): 322,2 ($[[\text{M}+\text{H}]^+$).

10 Ejemplo 50

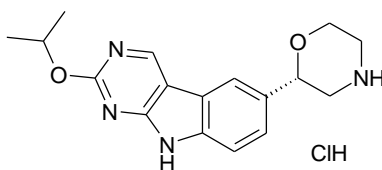
clorhidrato de (R)-2-(3-(trifluorometil)-9H-pirido-[2,3-b]indol-6-il)morfolina



15 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 49 usando (R)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo en vez de (S)-2-(4-aminofenil)-morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo en la etapa a). Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 322,2 ($[[\text{M}+\text{H}]^+$).

20 Ejemplo 51

clorhidrato de (S)-2-(2-isopropoxi-9H-pirido[4,5-b]indol-6-il)morfolina



25 a) (S)-2-(4-(2,5-dicloropirimidin-4-ilamino)fenil)-morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

30 Se disolvió una mezcla del (S)-2-(4-aminofenil)-morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,36 mmol), la 2,4,5-tricloropirimidina (66 mg, 0,36 mmol), la diiso-propiletilamina (70 mg, 0,54 mmol) y 2-propanol (1,5 ml) y se agitó a 80 °C durante una noche. Se evaporó la mayor parte del disolvente. Se añadió una solución de cloruro amónico y se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre (MgSO_4) y se evaporaron.

35 Se purificó el residuo por cromatografía de columna (20 g de gel de sílice, acetato de etilo del 10 al 30 % en heptano, columna ISCO). Sólido blanco (342 mg, 75 %) EM (ISP): 425,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$), 427,2 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$).

b) (S)-2-(4-(5-cloro-2-isopropoxipirimidin-4-ilamino)-fenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

40 A una solución agitada de *terc*-butóxido potásico (116 mg, 1,03 mmol) en propan-2-ol (2 ml) se le añadió (S)-2-(4-(2,5-dicloropirimidin-4-ilamino)fenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (110 mg, 0,26 mmol) y se agitó la mezcla a 90 °C durante una noche. Después de enfriar se vertió la mezcla de reacción sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica con MgSO_4 y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía de columna (10 g de gel de sílice, acetato de etilo del 5 al 15 % en heptano, columna ISCO). Espuma blanca (58 mg, 50 %). EM (ISP): 449,3 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$), 451,1 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$).

45 c) (S)-2-(2-isopropoxi-9H-pirido[4,5-b]indol-6-il)-morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

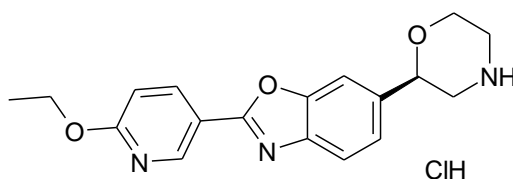
50 Se disolvieron (S)-2-(4-(5-cloro-2-isopropoxi-pirimidin-4-ilamino)fenil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (55 mg, 0,12 mmol), acetato de paladio (II) (2,8 mg, 0,012 mmol), tetrafluoroborato de la triciclohexil-fosfina (9 mg, 0,024 mmol) y DBU (1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno; 37 mg, 0,245 mmol) en una mezcla de *o*-xileno (0,5 ml) y *N,N*-dimetilacetamida (0,5 ml). Se desgasificó la mezcla con Ar durante 5 min, se selló el recipiente y se calentó a 155 °C durante 16 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase

orgánica con MgSO_4 y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía de columna (2 g de SiO_2 , EtOAc del 5 al 20 % en heptano, columna ISCO). Sólido blanco (11 mg, 22 %). EM (ISP): 413,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

d) clorhidrato de (S)-2-(2-isopropoxi-9H-pirimido-[4,5-b]indol-6-il)morfolina

Se disolvió (S)-2-(2-isopropoxi-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (11 mg, 0,027 mmol) en dioxano (0,5 ml) y se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 0,08 ml, 0,32 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar se añadió éter (1 ml) y el sólido se retiró por filtración. Se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar clorhidrato de (S)-2-(2-isopropoxi-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)morfolina (6 mg, 64 %) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): 313,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
Ejemplo 52

clorhidrato del (R)-2-(6-etoxipiridin-3-il)-6-(morfolin-2-il)benzo[d]oxazol



a) (R)-2-(4-amino-3-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvió (R)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (4,3 g, 15,4 mmol) en dimetilformamida (30 ml). Se añadió N-bromosuccinimida (2,75 g, 15,4 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre acetato de etilo y se extrajo con una solución saturada de cloruro sódico. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía ultrarrápida (100 g de gel de sílice, gradiente de acetato de etilo del 0 al 50 % en heptano) para producir un sólido blanco (5,2 g, 94 %), EM (ISP): 301,3 ($[\{\text{Br}^{79}\}\text{M-tBu}+\text{H}]^+$), 303,4 ($[\{\text{Br}^{81}\}\text{M-tBu}+\text{H}]^+$).

b) (R)-2-(3-bromo-4-(6-etoxinicotinamido)fenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

En atmósfera de argón se suspendió ácido 6-etoxi-nicotínico (94 mg, 0,56 mmol) en diclorometano (6,5 ml), se añadió gota a gota la 1-cloro-N,N2-trimetilpropenilamina (93,5 mg, 0,7 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. En un segundo matraz se disolvió (R)-2-(4-amino-3-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,56 mmol) en diclorometano (5 ml) y se añadió etildiisopropilamina (181 mg, 1,4 mmol). A esta solución se añadió gota a gota la solución del cloruro de ácido formada en el primer matraz y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se secó la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía ultrarrápida (10 g de gel de sílice, EtOAc del 10 al 50 % en heptano) para producir un sólido blanco mate (260 mg, 92 %), EM (ISP): 506,5 ($[\{\text{Br}^{79}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 508,5 ($[\{\text{Br}^{81}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

c) (R)-2-(2-(6-etoxipiridin-3-il)benzo[d]oxazol-6-il)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

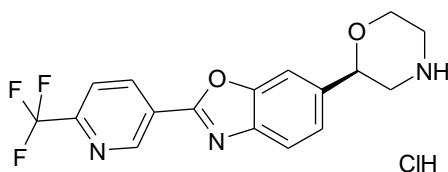
Se mezclaron (R)-2-(3-bromo-4-(6-etoxinicotinamido)fenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,2 mmol), carbonato de cesio (130 mg, 0,4 mmol), 1,10-fenantrolina (3,6 mg, 0,02 mmol), yoduro de cobre (I) (1,9 mg, 0,01 mmol) y 1,2-dimetoxietano (2 ml). Se desgasificó la suspensión con argón y se calentó durante una noche en atmósfera de argón a 125 °C. Se enfrió la mezcla, se vertió sobre acetato de etilo y se filtró. Se absorbió el filtrado sobre gel de sílice y se separó por cromatografía ultrarrápida (gradiente EtOAc del 10 al 50 % en heptano) para proporcionar un sólido blanco mate (34 mg, 40 %). EM (ISP): 426,6 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

d) clorhidrato del (R)-2-(6-etoxipiridin-3-il)-6-(morfolin-2-il)benzo[d]oxazol

Se disolvió (R)-2-(2-(6-etoxipiridin-3-il)benzo[d]oxazol-6-il)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (31 mg, 0,073 mmol) en dioxano (0,3 ml). Después se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 0,27 ml, 1,09 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar, el sólido se retiró por filtración, se lavó con éter de dietilo y se secó al vacío para proporcionar clorhidrato del (R)-2-(6-etoxipiridin-3-il)-6-(morfolin-2-il)benzo[d]oxazol (15 mg, 58 %) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 326,6 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 53

clorhidrato del (R)-6-(morfolin-2-il)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)benzo[d]oxazol

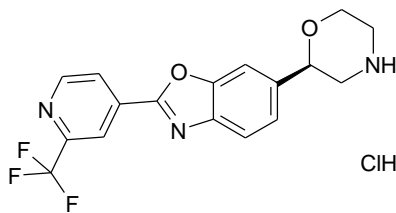


Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 52 usando ácido 6-(trifluorometil)nicotínico en vez de ácido 6-etoxinicotínico en la etapa b). Sólido blanco. EM (ISP): 350,6 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 54

clorhidrato del (R)-6-(morfolin-2-il)-2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)benzo[d]oxazol

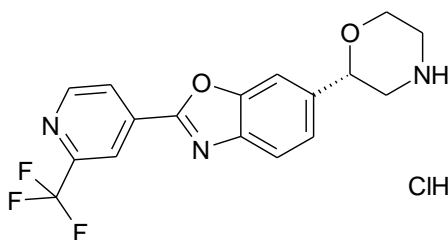


10

Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 52 usando ácido 2-(trifluorometil)-isonicotínico en vez de ácido 6-etoxinicotínico en la etapa b). Espuma ligeramente marrón. EM (ISP): 350,6 ([M+H]⁺).

15 Ejemplo 55

clorhidrato del (S)-6-(morfolin-2-il)-2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)benzo[d]oxazol



20

Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 52 usando (S)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en vez de (R)-2-(4-aminofenil)-morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa a) y ácido 2-(trifluorometil)-isonicotínico en vez de ácido 6-etoxinicotínico en la etapa b). Espuma ligeramente marrón. EM (ISP): 350,6 ([M+H]⁺).

25 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 (TAAR), en especial con el TAAR1.

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

30

Materiales y métodos

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

35 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 *et al.* [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 succlonan 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.

40

Se cultivan células HEK293 (ATCC, nº CRL-1573) esencialmente del modo descrito por Lindemann *et al.* (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

45

de cultivo con 1 mg/ml de G418 (Sigma, Buchs, Suiza). Después de un período de cultivo de unos 10 d se aislaron 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

10 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/estreptomicina (1 %) y 375 µg/ml de geneticina (Gibco). Se sacan las células de los frascos de cultivo usando 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 48.000xg 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 (K_d) 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 el documento WO 2008/098857) en una concentración igual al valor K_d 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 K_d 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 polietileno (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 usando un contador de centelleo de microplacas tal como TopCount Microplate Scintillation Counter (Packard Instrument Company).

40 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/estreptomicina (1 %) y 375 µg/ml de geneticina (Gibco). Se sacan las células de los frascos de cultivo usando 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 48.000xg 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 (K_d) 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 el documento WO 2008/098857) en una concentración igual al valor K_d 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 K_d 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 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 usando un contador de centelleo de microplacas tal como TopCount Microplate Scintillation Counter (Packard Instrument Company).

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

Ejemplo	K_i (µM) ratón/rata	ejemplo	K_i (µM) ratón/rata	ejemplo	K_i (µM) ratón/rata
1	0,038/0,76	20	0,0012/0,0779	39	0,001/0,0322
2	0,0032/0,0711	21	0,0617/0,895	40	0,0012/0,0155
3	0,001/0,0034	22	0,0318/1,5098	41	0,0011/0,0043
4	0,0012/0,0059	23	0,0015/0,0196	42	0,0016/0,0171
5	0,0044/0,0631	24	>20/0,0722	43	0,0014/0,0291
6	0,0019/0,0335	25	0,0034/0,1402	44	0,004/0,0571
7	0,0089/0,0128	26	0,0006/0,0122	45	0,0277/1,0021
8	0,0004/0,002	27	0,0004/0,0565	46	0,0023/0,0698
9	0,0004/0,0021	28	0,001/0,0168	47	0,0032/0,075
10	0,0137/1,6626	29	0,0007/0,0044	48	0,0081/0,0639
11	0,009/0,0597	30	0,0022/0,3736	49	0,0032/0,0182
12	0,0005/0,0615	31	0,001/0,0036	50	0,0082/0,0303
13	0,0003/0,0305	32	0,0019/0,0154	51	0,0125/0,0904
14	0,0008/0,183	33	0,0016/0,0201	52	0,0121/0,0873
15	0,0292/0,2846	34	0,004/0,156	53	0,0463/0,2261
16	0,0101/1,1445	35	0,0017/0,0252	54	0,2032/0,4479
17	0,0032/0,2285	36	0,0097/0,0857	55	0,0644/0,3036
18	0,002/0,2543	37	0,004/0,3036		
19	0,0015/0,0669	38	0,0027/0,0257		

10 Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I 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.

15 Los compuestos de la fórmula I 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.

25 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.

30 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.

35 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

40 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.

45

ES 2 554 843 T3

Formulación de tabletas (granulación húmeda)					
Elemento	Ingredientes	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de 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 de magnesio	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

- 5
1. Se mezclaron 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 añadió el elemento 5 y se mezcla durante tres minutos; se comprime en una prensa adecuada.

Formulación de cápsulas					
Elemento	Ingredientes	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	compuesto de 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 de magnesio	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

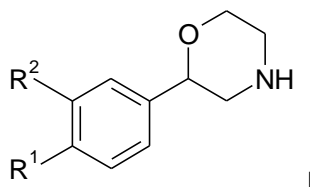
10

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclaron los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.
 2. Se añadieron los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
 3. Se envasa en cápsulas apropiadas.
- 15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula

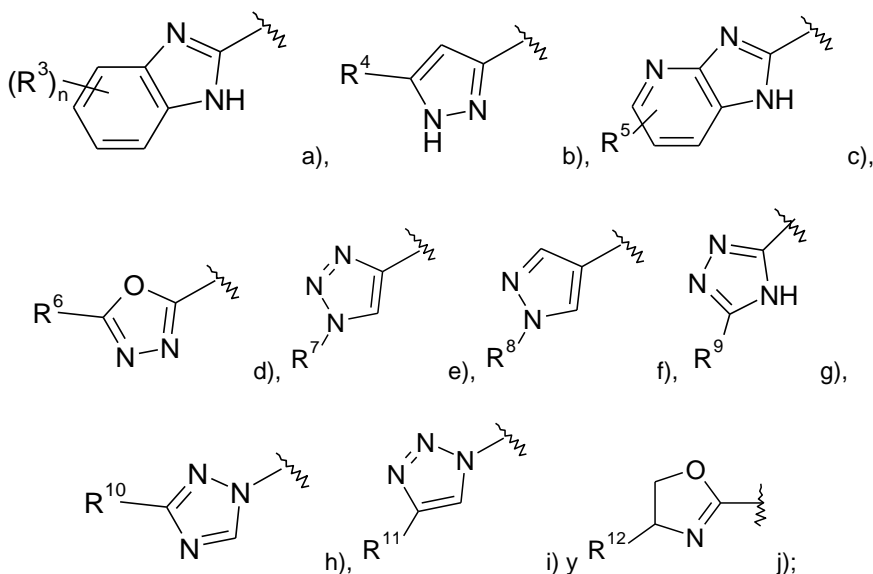


5

en la que:

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

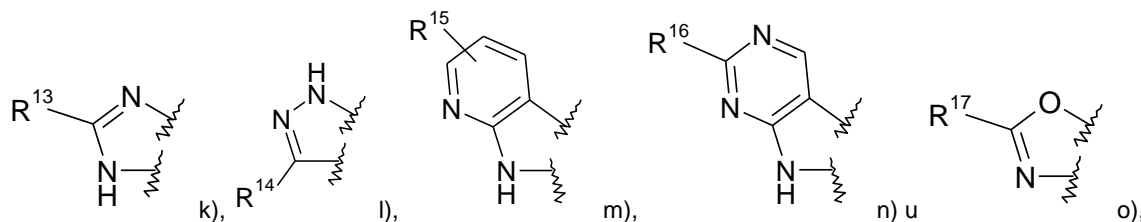
10



15

R² es hidrógeno o halógeno; o

R¹ y R² junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, pueden formar los anillos siguientes



20

R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₇;

n es el número 1 o 2;

R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno o ciano, o es piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno, o es tetrahidropirano, o es -NH-C(O)-fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno;

R⁵ es hidrógeno o halógeno;

R⁶ - R¹³ son fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno;

R¹⁴ es -NH-C(O)-fenilo sustituido con halógeno;

R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno o es halógeno;

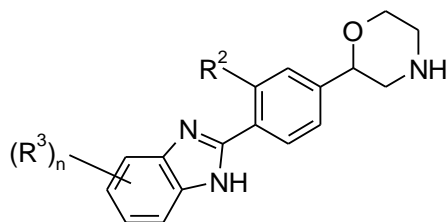
R¹⁶ es hidrógeno o alcoxi C₁₋₇;

R¹⁷ es piridinilo opcionalmente sustituido con alcoxi inferior o alquilo inferior sustituido con halógeno;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes y todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

35

2. Un compuesto de la fórmula Ia, incluida dentro de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1,



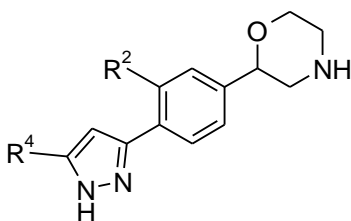
Ia

5 en la que:

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

10 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes y todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

15 3. Un compuesto de la fórmula Ib, incluida dentro de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1



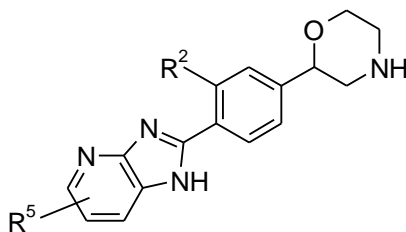
Ib

20 en la que:

R^2 es hidrógeno o halógeno; y
 R^4 es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno o ciano, o es piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno, o es tetrahidropirano, o es -NH-C(O)-fenilo opcionalmente sustituido con halógeno;

25 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes y todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

30 4. Un compuesto de la fórmula Ic, incluida dentro de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1,



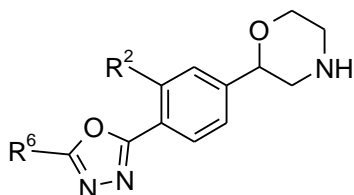
Ic

35 en la que:

R^2 es hidrógeno o halógeno; y
 R^5 es hidrógeno o halógeno;

40 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes y todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

5. Un compuesto de la fórmula Id, incluida dentro de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1,

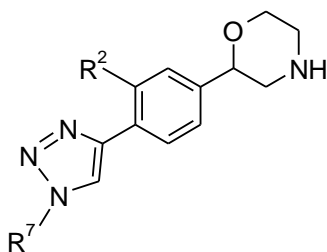


Id

en la que:

- 5 R^2 es hidrógeno o halógeno; y
 R^6 es fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno;
- 10 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes y todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

6. Un compuesto de la fórmula Ie, incluida dentro de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1

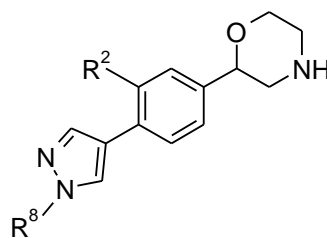


Ie

en la que:

- 15 R^2 es hidrógeno o halógeno; o
 R^7 es fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno;
- 20 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes y todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

25 7. Un compuesto de la fórmula If, incluida dentro de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1,

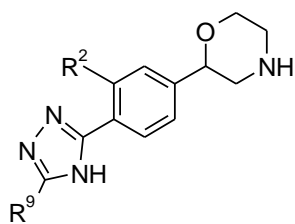


If

en la que:

- 30 R^2 es hidrógeno o halógeno; y
 R^8 es fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno;
- 35 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes y todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

8. Un compuesto de la fórmula Ig, incluida dentro de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1



Ig

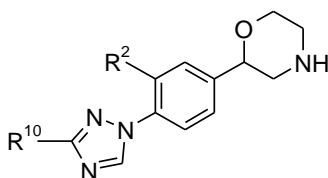
en la que:

- 5 R^2 es hidrógeno o halógeno; y
 R^9 es fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes y todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

10

9. Un compuesto de la fórmula Ih, incluida dentro de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1,



Ih

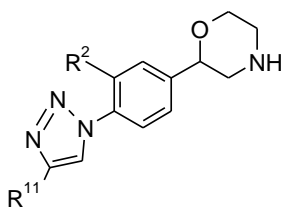
en la que:

- 15 R^2 es hidrógeno o halógeno; o
 R^{10} es fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes y todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

20

10. Un compuesto de la fórmula Ii, incluida dentro de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1,



Ii

en la que:

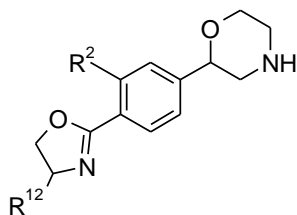
- 25 R^2 es hidrógeno o halógeno; y
 R^{11} es fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno;

30

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes y todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

35

11. Un compuesto de la fórmula Ij, incluida dentro de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1,



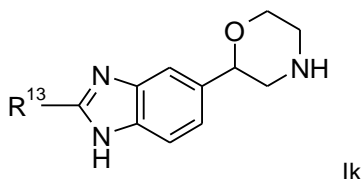
Ij

en la que:

R² es hidrógeno o halógeno; y
R¹² es fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno;

5 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes y todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

10 12. Un compuesto de la fórmula Ik, incluida dentro de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1,

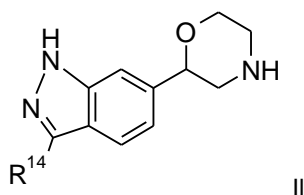


en la que

15 R¹³ es fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes y todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

20 13. Un compuesto de la fórmula II, incluida dentro de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, la, Ib

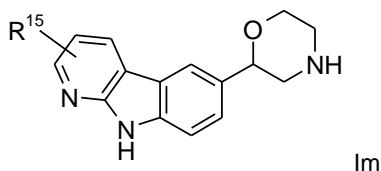


en la que:

25 R¹⁴ es -NH-C(O)-fenilo, sustituido con halógeno;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes y todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

30 14. Un compuesto de la fórmula Im, incluida dentro de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1,

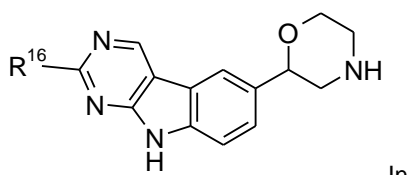


35 en la que:

R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno o halógeno;

40 o una sal adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes y todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

15. Un compuesto de la fórmula In, incluida dentro de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1,

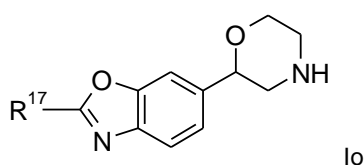


en la que:

R¹⁶ es hidrógeno o alcoxi C₁₋₇;

5 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes y todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

10 16. Un compuesto de la fórmula lo, incluida dentro de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1,



R¹⁷ es piridinilo, opcionalmente sustituido con alcoxi inferior o alquilo inferior sustituido con halógeno;

15 o una sal de de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes y todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

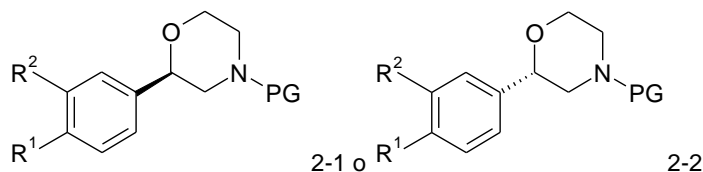
20 17. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 16, dichos compuestos son:

2-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)morfolina
 2-(4-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)morfolina
 (S)-2-(4-(6-fluor-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)morfolina
 25 (S)-2-(4-(4,6-difluor-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)-morfolina
 (R)-2-(4-(6-fluor-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)morfolina
 (S)-2-(4-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)-morfolina
 2-(4-(5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina
 2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina
 30 2-(4-(5-(6-cloropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina
 4-(3-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-il)benzocitrilo
 (R)-2-(4-(5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina
 (S)-2-(4-(5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina
 35 3-[5-(4-morfolin-2-il-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzocitrilo
 (S)-2-(4-(5-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)-morfolina
 (R)-2-(4-(5-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)-morfolina
 (S)-2-(4-(5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il)-fenil)morfolina
 (S)-4-(3-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-il)benzocitrilo
 (S)-2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina
 40 (S)-4-fluor-N-(3-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-il)-benzamida
 (R)-2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)morfolina
 (R)-4-(3-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-il)benzocitrilo
 (S)-3-fluor-4-(3-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-il)-benzocitrilo
 (S)-2-[4-[5-(6-cloro-piridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil]-morfolina
 45 (R)-2-[4-[5-(6-cloro-piridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil]-morfolina
 (S)-2-(3-fluor-4-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)-morfolina
 (R)-2-(3-fluor-4-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)fenil)-morfolina
 (S)-2-(4-(5-(2-cloropiridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenil)-morfolina
 (S)-2-(4-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)-morfolina
 50 (S)-2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-morfolina
 (R)-2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-morfolina
 (S)-2-(4-(1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-morfolina
 (R)-2-(4-(1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-morfolina
 (S)-2-(4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)fenil)morfolina
 55 (R)-2-(4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)fenil)morfolina

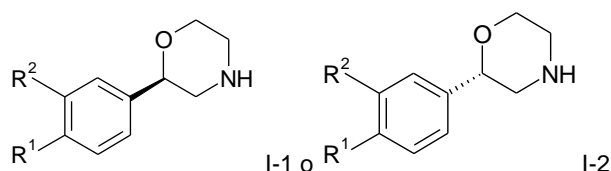
- (S)-2-(4-(5-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-morfolina
 (R)-2-(4(5-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-morfolina
 (S)-2-(4-(3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-morfolina
 (R)-2-(4-(3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-morfolina
 5 (S)-2-(4-(4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-morfolina
 (R)-2-(4-(4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-morfolina
 (S)-2-(4-[(R)-4-(4-fluorofenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-il]-fenil)-morfolina
 (S)-2-(2-(4-florfenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)morfolina
 (R)-2-(2-(4-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)morfolina
 10 4-fluor-N-(6-(morfolin-2-il)-1H-indazol-3-il)benzamida
 (S)-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-6-il)morfolina
 (S)-2-(3-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol-6-il)morfolina
 (S)-2-(3-cloro-9H-pirido[2,3-b]indol-6-il)morfolina
 (R)-2-(3-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol-6-il)morfolina
 15 (S)-2-(2-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol-6-il)morfolina
 (R)-2-(3-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol-6-il)morfolina
 (S)-2-(2-isopropoxi-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)morfolina
 (R)-2-(6-etoxipiridin-3-il)-6-(morfolin-2-il)benzo[d]oxazol
 (R)-6-(morfolin-2-il)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)benzo-[d]oxazol
 20 (R)-6-(morfolin-2-il)-2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)benzo-[d]oxazol o
 (S)-6-(morfolin-2-il)-2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)benzo-[d]oxazol.

18. Un proceso de fabricación de un compuesto de la fórmula I definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, proceso que comprende

25 desproteger un compuesto de la fórmula



30 con HCl en dioxano a 60 °C durante 2 horas, o con CF₃COOH en diclorometano a temperatura ambiente, para generar un compuesto de la fórmula



35 en las que PG es un grupo protector de amino, lábil en medio ácido, seleccionado entre grupo *tert*-butoxicarbonilo, y R¹ y R² tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

40 19. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

45 20. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 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 mal función de la homeostasis de la temperatura corporal, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano
 50 y los trastornos cardiovasculares.

21. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

22. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para el uso como sustancias terapéuticamente activas 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 mal función de la homeostasis de la temperatura corporal, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano y los trastornos cardiovasculares.
- 5
23. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 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 mal función de la homeostasis de la temperatura corporal, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano y los trastornos cardiovasculares.
- 10
- 15