

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 744**

51 Int. Cl.:

C07D 295/15 (2006.01)

C07D 265/30 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

A61K 31/5375 (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: **08.07.2011 E 11733829 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2590954**

54 Título: **Derivados (tio)morfolino bisarilo como moduladores S1P**

30 Prioridad:

15.03.2011 US 201161452977 P

15.03.2011 EP 11158269

09.07.2010 US 362785 P

09.07.2010 EP 10169108

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

20.05.2016

73 Titular/es:

ABBVIE B.V. (100.0%)

Wegalaan 9

2132 JD Hoofddorp, NL

72 Inventor/es:

IWEMA BAKKER, WOUTER I. y

BRONGER, RAYMOND

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 570 744 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 (tio)morfolino bisarilo como moduladores S1P

5 Campo de la invención

Esta invención se relaciona con nuevos derivados (tio)morfolino bisarilo que tienen afinidad con los receptores S1P, una composición farmacéutica que contiene dichos compuestos, así como también el uso de dichos compuestos para la preparación de un medicamento para tratar, aliviar o prevenir enfermedades y afecciones en las que está implicado cualquier receptor S1P o en las que está implicada la modulación del sistema de señalización de S1P endógeno por medio de cualquier receptor S1P.

Antecedentes de la invención

15 El esfingosina-1- fosfato (S1P) es un esfingolípido bioactivo que media una amplia variedad de respuestas celulares, tales como proliferación, migración y organización citoesquelética, ensamble de unión estrecha y adherencia, y morfogenia. El S1P se puede unir con los miembros de la familia del gen de diferenciación celular endotelial (receptores EDG) de receptores acoplados a proteína G localizados en la membrana de plasma. Hasta la fecha, se han identificado cinco miembros de esta familia como los receptores S1P en diferentes tipos de células, S1P1 (EDG-1), S1P2 (EDG-5), S1P3 (EDG-3), S1P4 (EDG-6) y S1P5 (EDG-8). El S1P puede producir redistribuciones citoesqueléticas en muchos tipos de células para regular el tráfico de células inmunitarias, homeostasis vascular y comunicación celular en el sistema nervioso central (SNC) y en sistemas de órganos periféricos.

25 Se sabe que el S1P se secreta mediante el endotelio vascular y está presente en sangre en concentraciones de 200-900 nanomolar y se une por albúmina y otras proteínas de plasma. Esto proporciona un depósito estable de fluidos extracelulares y suministro eficiente a receptores de superficie celular de alta afinidad. El S1P se une con afinidad nanomolar baja a los cinco receptores S1P1-5. Adicionalmente, las plaquetas también contienen S1P y se pueden liberar localmente para provocar por ejemplo vasoconstricción.

30 Los subtipos de receptor S1P1, S1P2 y S1P3 se expresan ampliamente y representan los receptores dominantes en el sistema cardiovascular. Adicionalmente, el S1P1 también es un receptor en los linfocitos. Los receptores S1P4 están casi exclusivamente en el sistema linfoide y hematopoyético. El S1P5 se expresa principalmente (aunque no exclusivamente) en el sistema nervioso central. La expresión de S1P5 parece estar restringida a oligodendrocitos en ratones, las células mielínicas del cerebro, aunque se encuentra la expresión en ratas y el hombre a nivel de astrocitos y células endoteliales pero no en oligodendrocitos. El documento WO2008/129029 describe compuestos que tienen actividad como moduladores S1P.

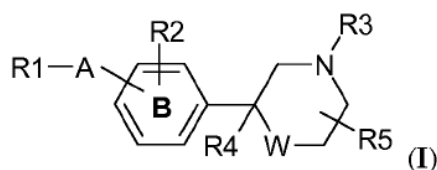
40 Los moduladores del receptor S1P son compuestos que señalan como (ant)agonistas uno o más receptores S1P. La presente invención se relaciona con moduladores del receptor S1P5, en particular agonistas, y preferiblemente a agonistas con selectividad sobre los receptores S1P1 y/o S1P3, en vista de efectos cardiovasculares y/o inmunomoduladores deseados. Ahora se ha encontrado que se pueden utilizar agonistas S1P5 en el tratamiento de trastorno cognitivos, en particular deterioro cognitivo relacionado con la edad.

45 Aunque la investigación se inicia para desarrollar productos terapéuticos que se pueden utilizar para tratar deterioro cognitivo relacionado con la edad y demencia, esto aún no ha resultado en muchos candidatos exitosos. Por lo tanto, subsiste una necesidad de nuevos productos terapéuticos con las propiedades deseadas.

Descripción de la invención

50 Ahora se ha encontrado que los derivados (tio)morfolino bisarilo de la fórmula

(I)



en donde

55

R1 es un sustituyente arilo se selecciona de fenilo, piridilo, pirimidinilo, bifenilo y naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente se selecciona de halógeno, alquilo (1-6C) opcionalmente

sustituido con uno o más átomos de fluro, alcoxi (1-4C) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluro, amino, dialquilamino (1-4C), -SO₂-alquilo (1-4C), -CO-alquilo (1-4C), -CO-O-alquilo (1-4C) y -NH-CO-alquilo (1-4C), o sustituido con fenoxi, bencilo, benciloxi, feniletilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo (1-4C), y grupo (8-10C) bicíclico, heterociclo bicíclico, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo (1-4C) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluro u oxo;

A se selecciona de -CO-, -NH-, -O-, -S-, -SO- o -SO₂-; la estructura de anillo B opcionalmente contiene un átomo de nitrógeno;

R2 es H, alquilo (1-4C) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluro, alcoxi (1-4C) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluro, o halógeno; y

R3 es alquileo (1-4C)-R6 en donde el grupo alquileo se puede sustituir con (CH₂)₂ para formar una unidad estructural ciclopropilo o con uno o más átomos de halógeno, o R3 es cicloalquileo (3-6C)-R5 o -CO-CH₂-R6, en donde R6 es -OH, -PO₃H₂, -OPO₃H₂, -COOH, -COOalquilo (1-4C) o tetrazol-5-ilo;

R4 es H o alquilo (1-4C);

R5 es uno o más sustituyentes independientemente se selecciona de H, alquilo (1-4C) u oxo;

W es -O-, -S-, -SO- o -SO₂-;

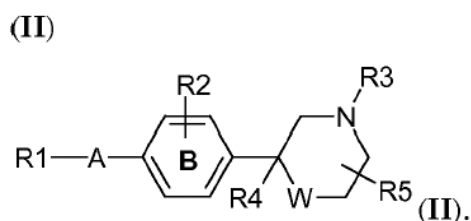
o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo, con la condición que el derivado de la fórmula (I) no es 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-cloro-fenil]-4- morfolinoetanol, exhibe afinidad para los receptores S1P. En particular, los compuestos de la invención muestran afinidad selectiva para el receptor S1P5 sobre los receptores S1P1 y/o S1P3.

El uso del compuesto 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-cloro-fenil]-4- morfolinoetanol como un reactivo en la producción de 2-(2-arilmorfolino)etil ésteres de naproxeno es como se describe en Acta Chimica Sinica, vol. 66 (No. 22), 2008, 2553-2557, Hu, Ai-Xi et al, XP009137465. No se reporta actividad farmacológica del compuesto.

Los compuestos de la invención son moduladores del receptor S1P, en particular del receptor S1P5. Más específicamente, los compuestos de la invención son agonistas del receptor S1P5. Los compuestos de la invención son útiles para tratar, aliviar y prevenir enfermedades y afecciones en las que (cualquier) receptor S1P, en particular S1P5, está implicado o en las que la modulación del sistema de señalización de S1P endógeno por medio de cualquier receptor S1P está implicado. En particular, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar, aliviar o evitar trastornos del SNC (sistema nervioso central), tales como trastornos neurodegenerativos, en particular, pero que no se limita a, trastornos cognitivos (en particular deterioro cognitivo relacionado con la edad) y afecciones relacionadas, enfermedad de Alzheimer, (vascular) demencia, enfermedad Pick de Nieman, y déficits cognitivos en esquizofrenia, comportamiento obsesivo compulsivo, depresión mayor y autismo, esclerosis múltiple, dolor, etc.. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar, aliviar o evitar trastornos cognitivos (en particular deterioro cognitivo relacionado con la edad) y afecciones relacionadas.

En una realización de la invención, los compuestos tienen la fórmula (I) en donde R3 se selecciona de -(CH₂)₂-OH, -CH₂-COOH, -(CH₂)₂-COOH, -(CH₂)₃-COOH, -CH₂-CHCH₃-COOH, -CH₂-C(CH₃)₂-COOH, -CHCH₃-CH₂-COOH, -CH₂-CF₂-COOH, -CO-CH₂-COOH, -(CH₂)₂-PO₃H₂, -(CH₂)₃-PO₃H₂, -(CH₂)₂-OPO₃H₂, -(CH₂)₃-OPO₃H₂, -CH₂-tetrazol-5-ilo, -(CH₂)₂-tetrazol-5-ilo y -(CH₂)₃-tetrazol-5-il. Los grupos R3 preferidos se seleccionan de -CH₂-COOH, -(CH₂)₂-COOH, -(CH₂)₃-COOH, -CH₂-CHCH₃-COOH, -CH₂-C(CH₃)₂-COOH, -CHCH₃-CH₂-COOH, -(CH₂)₂-PO₃H₂, -(CH₂)₃-PO₃H₂ y -(CH₂)₂-OPO₃H₂ y en particular -(CH₂)₂-COOH y -(CH₂)₂-PO₃H₂. En particular los grupos R3 preferidos se seleccionan de -CH₂-COOH, -(CH₂)₂-COOH, -(CH₂)₃-COOH, -CH₂-CHCH₃-COOH, -CH₂-C(CH₃)₂-COOH y -CHCH₃-CH₂-COOH. Se prefiere más -(CH₂)₂-COOH.

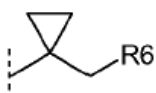
En otra realización de la invención, los compuestos tienen la estructura



En realizaciones preferidas de la invención la estructura de anillo B es fenileno. En una realización adicional de la invención, R4 es metilo o H. Preferiblemente, R4 es H. En otra realización, los compuestos tienen la fórmula (I) en

donde R2 es H o halógeno. En realizaciones adicionales, R2 es trifluorometilo. Adicionalmente, en una realización de la invención, A es CO -, NH - o O -. En realizaciones adicionales de la invención, R1 se selecciona de piridilo, pirimidinilo, bifenilo, naftilo, dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido con oxo, benzdioxanilo, quinolinilo, isoquinolinilo y de fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente se selecciona de halógeno, alquilo (1-6C), dialquilamino (1-4C) (preferiblemente dimetilamino), SO_2 -alquilo (1-4C), CO -alquilo (1-4C), CO-O -alquilo (1-4C), NH-CO -alquilo (1-4C), difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi, o sustituido con fenoxi, bencilo, benciloxi, feniletilo o morfolinilo. En realizaciones preferidas, R1 se selecciona de fenilo sustituido con uno, dos o tres halógenos, fenilo sustituido con un halógeno y un metilo o trifluorometilo, fenilo sustituido con uno o dos grupos metilo, fenilo sustituido con uno o dos grupos trifluorometilo, fenilo sustituido con un metoxi, un trifluorometoxi, un CO -metilo, un SO_2 -metilo, un NH-CO -metilo o un CO-O -metilo. En realizaciones preferidas, W es O - o S -. En realizaciones de la invención, R5 es H o representa un grupo oxo o dos grupos metilo, cuyos grupos metilo se unen preferiblemente al mismo átomo de carbono en la unidad estructural (tio)morfolino.

El término halógeno se refiere a fluoro, cloro, bromo, o yodo. Los halógenos preferidos son fluoro y cloro, y en particular cloro. El término alquilo (1-6C) o alquilo (1-4C) significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 o 1-4 átomos de carbono, respectivamente, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo. Un grupo alquilo preferido es metilo. El término alcoxi (1-4C) significa un grupo alcoxi que tiene 1-4 átomos de carbono, en donde la unidad estructural alquilo es como se definió anteriormente. El término alquileo (1-4C) significa un grupo alquileo ramificado o no ramificado que tiene 1-4 átomos de carbono, por ejemplo metileno, $\text{-CCH}_3\text{CH}_2\text{-}$, y similares. En la definición de R3 que es alquileo (1-4C)-R6, uno o más átomos de carbono en el grupo alquileo (entre otros) independientemente se puede sustituir con $\text{(-CH}_2\text{)}_2$ para formar una unidad estructural ciclopropilo, significa que forma un grupo R3 tal como



El término cicloalquileo (3-6C) significa un grupo alquilo cíclico que tiene dos puntos de unión. Se prefiere 1,3-ciclobutileno, que tiene la estructura



El término grupo (8-10C) bicíclico significa un sistema de anillo fusionado de una estructura de anillo aromática y no aromática que tiene 8-10 átomos de carbono, por ejemplo el grupo indano. El término heterociclo bicíclico abarca grupos heteroarilo bicíclicos, por ejemplo indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzimidazolilo, imidazotiazolilo, imidazopiridinilo, benzfuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzdioxanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolizínilo, tetrahidroisoquinolinilo, y similares. Los heterociclos bicíclicos preferidos son dihidrobenzofuranilo, benzdioxanilo, quinolinilo y isoquinolinilo.

Con referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" significa que los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes uno con el otro en la misma molécula.

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

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y de esta forma pueden ocurrir como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros únicos, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Los centros asimétricos adicionales pueden estar presentes dependientes de la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada centro asimétrico independientemente producirá dos isómeros ópticos y se pretende que todos los isómeros y diastereómeros ópticos posibles en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados se incluyen dentro del ámbito de esta invención. La presente invención significa que comprende todas dichas formas isoméricas de estos compuestos. La síntesis independiente de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas se puede lograr como se conoce en la técnica mediante modificación apropiada de la metodología descrita aquí. Su estereoquímica absoluta se puede determinar mediante cristalografía de rayos x de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos se pueden separar de tal manera que se aíslan los enantiómeros individuales. La separación se puede llevar a cabo mediante los métodos conocidos en la técnica, tal como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido por separación de los diastereómeros individuales mediante métodos estándar, tales como cristalización fraccional o cromatografía.

Los Compuestos pueden existir como polimorfos y como tal pretenden ser incluidos en la presente invención. Adicionalmente, los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también pretenden ser abarcados dentro del alcance de esta invención. El compuesto isotópicamente marcado de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que incluye compuestos de la fórmula (I) isotópicamente marcados que son detectable mediante PET o SPECT, también caen dentro del alcance de la invención. Lo mismo aplica a compuestos de la fórmula (I) marcados con [¹³C]-, [¹⁴C]-, [³H]-, [¹⁸F]-, [¹²⁵I]- u otros átomos isotópicamente enriquecidos, adecuados para la unión del receptor o estudios de metabolismo.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que están, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, y similares, y son proporcionales con una relación de beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Se pueden preparar *in situ* cuando se aíslan y purifican los compuestos de la invención, o en forma separada el hacer reaccionarlos con bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases orgánicas o inorgánicas y ácidos orgánicos o inorgánicos.

Los compuestos de la invención se pueden administrar entéricamente o parenteralmente. La dosis exacta y régimen de estos compuestos y las composiciones de los mismos serán dependientes de la actividad biológica del compuesto *per se*, la edad, peso y sexo del paciente, las necesidades del sujeto individual a los que se administra el medicamento, el grado de aflicción o necesidad y el juicio del médico practicante. En general, la administración parenteral requiere dosificaciones menores diferentes a los métodos de administración que son más dependientes luego de adsorción. Sin embargo, las dosificaciones para los humanos son preferiblemente 0.001– 10 mg por kg de peso corporal. En general, las dosificaciones entéricas y parenterales estarán en el rango de 0.1 a 1,000 mg por día de ingredientes activos totales. La mezcla con auxiliares farmacéuticamente adecuados, por ejemplo como se describe en la referencia estándar "Remington, The Science and Practice de Pharmacy" (21 edición, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, véase especialmente Parte 5: Pharmaceutical Manufacturing) los compuestos se pueden comprimir en unidades de dosificación sólida, tales como píldoras o comprimidos, o se procesan en cápsulas o supositorios. Por medio de compuestos líquidos farmacéuticamente adecuados también se pueden aplicar en la forma de una solución, suspensión o emulsión. Para elaborar unidades de dosificación, por ejemplo comprimidos, se contempla el uso de aditivos convencionales tales como rellenos, colorantes, aglutinantes poliméricos y similares. En general, se puede utilizar cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiere con la función de los compuestos activos. Los portadores adecuados con los que los compuestos de la invención se pueden administrar incluyen por ejemplo lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares, o mezclas de los mismos, utilizados en cantidades adecuadas. Las composiciones para administración intravenosa por ejemplo pueden ser soluciones de los compuestos de la invención en regulador acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, las composiciones intravenosas pueden incluir por ejemplo agentes solubilizantes, agentes estabilizantes y/o un anestésico local para aliviar el dolor en el sitio de inyección. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular para cualquier ruta de administración y comprenden por lo menos un compuesto de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, con cualquier ingredientes farmacéuticamente adecuados, excipiente, portador, adyuvante o vehículo. "Farmacéuticamente adecuado" significa que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor del mismo. En una realización de la invención, se proporciona un equipo o empaque farmacéutico que comprende uno o más recipientes cargados con una o más composiciones farmacéuticas de la invención. Pueden haber diversos materiales escritos asociados con dichos recipientes tales como instrucciones para uso, o una notificación en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, cuya notificación refleja la aprobación por la agencia de fabricación, uso, o venta para administración humana o veterinaria.

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado como se entiende comúnmente por un experto común en la técnica al que pertenece esta invención. Aunque los métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos aquí se pueden utilizar en la práctica o prueba de la presente invención, los métodos y materiales adecuados son como se describen en este documento.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar adicionalmente la invención en mayor detalle. Cualquier intermedio novedoso como se describe aquí es una realización adicional de la presente invención.

EJEMPLOS

§1. Materiales y métodos

Se determinan los espectros de resonancia magnética nuclear (¹H RMN) en el solvente indicado utilizando un Bruker Avance-I 400 con un imán 9.4T (¹H: 400 MHz, ¹³C: 100 MHz), equipado con una sonda superior de banda ancha inversa BBI con gradiente Z y ATM, o un Bruker Avance-DRX 600 con un imán 14. IT, equipado con una criosonda superior de resonancia triple inversa TXI con gradiente Z y ATM, a 300 K, a menos que se indique de otra forma. Los espectros se determinan en el cloroformo deuterado (CDCl₃) con 99.8 % del átomo D; o en dimetilsulfóxido- *d*₆ (DMSO-*d*₆) que contiene 0.03 % v/v de tetrametilsilano; ambos obtenidos de cambios Químicos Aldrich (δ) se dan en ppm desplazado hacia abajo del tetrametilsilano. Las constantes de acoplamiento *J* se dan en Hz. Las formas pico en el espectro RMN se indican con los símbolos 'q' (cuarteto), 'dq' (cuarteto de doblete), 't' (tripleto), 'dt' (tripleto de doblete),

'd' (doblete), 'dd' (doblete de doblete), 's' (singlete), 'bs' (singlete amplio) y 'm' (multiplete). Las señales NH y OH se identifican después de mezclar la muestra con una gota de D₂O.

Se registran los puntos de fusión en un aparato de punto de fusión Büchi B-545.

Todas las reacciones involucran compuestos sensibles a humedad o se llevan a cabo condiciones bajo atmósfera anhidra.

Las reacciones se supervisan al utilizar cromatografía de capa delgada (TLC) sobre láminas de plástico recubiertas con sílice (gel de sílice precubierto Merck gel 60 F254) con el eluyente indicado. Las manchas se visualizan mediante luz UV (254 nm) o I₂.

Cromatografía Líquida – Espectrometría de Masa (LC-MS)

Columna: Waters Sunfire C18, 30 x 4.6 mm con partículas 2.5 μ m. La columna es termo indicada en un horno de columna a 23° C. Detección: medidor UV/VIS con el grupo de longitud de onda a 254 nm + detector de dispersión de luz evaporativo que opera a 70° Celsius y presión N₂ de 1.7 bar.

Etapa total	tiempo (min)	flujo (ul/min)	A (%)	B (%)
0	0	1800	95	5
1	1.8	1800	0	100
2	2.5	1800	0	100
3	2.7	1800	95	5

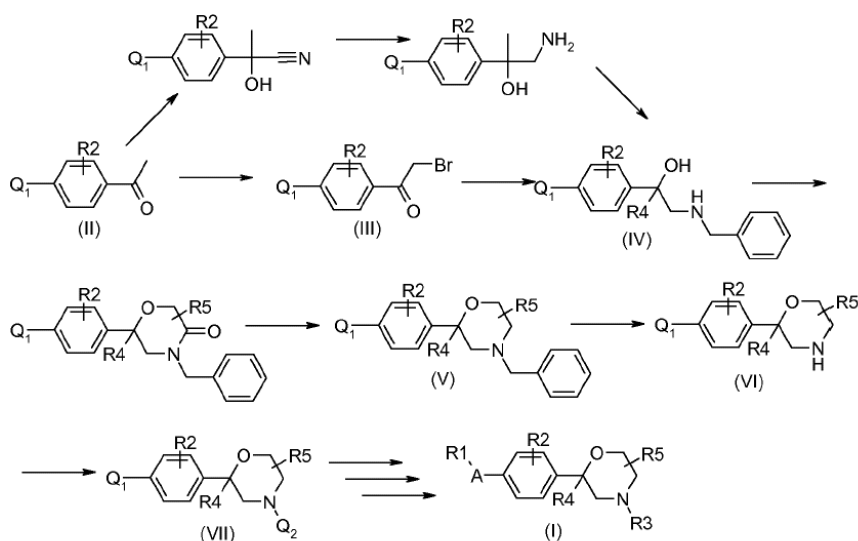
A= 99.8% de agua con 0.2% de HCOOH
 B= 99.8% de CH₃CN con 0.2% HCOOH

Los tiempos de retención reportados (Rt) son para el pico en el cromatograma de Corriente de Iones Total (TIC) que muestra la masa para [M+H]⁺ dentro de precisión 0.5 amu del MW exacta calculado y tiene un pico asociado en el cromatograma de Exploración de Luz Evaporativo (ELS) con un % de área relativa (pureza) de >85 %.

§2. Aspectos generales de síntesis

La síntesis adecuada de los compuestos reivindicados e intermedios que contienen las unidades estructurales 2-aryl-morfolino siguen las rutas como se describe adelante; véase Esquema 1.

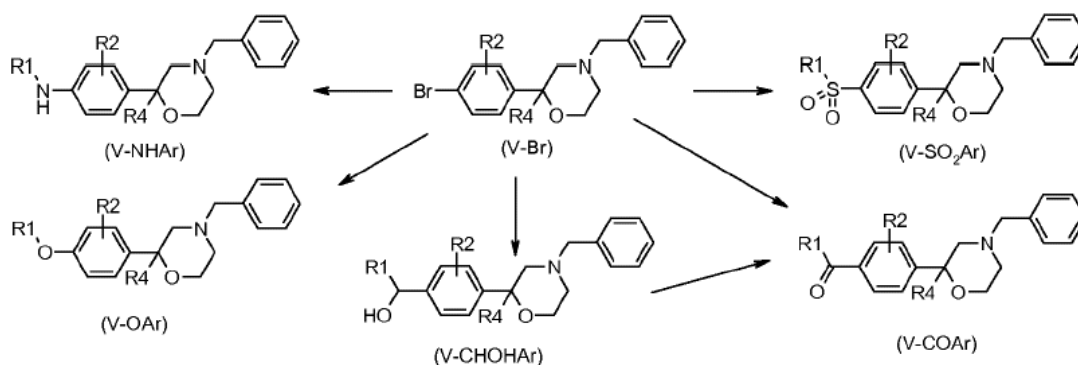
Esquema 1



Q₁ es un grupo igual a R₁-A, o un grupo que se puede convertir a R₁-A. Q₂ es un grupo igual a R₃, o un grupo que se puede convertir a R₃. Para detalles, véase los detalles adicionales dados adelante.

La síntesis empieza con una acetofenona adecuadamente sustituida (II). Las acetofenonas adecuadamente sustituidas están comercialmente disponibles o se pueden obtener de otras acetofenonas comercialmente disponibles. Por ejemplo mediante *O*-alquilación de 4-hidroxiacetofenonas (no)sustituidas. Esta *O*-alquilación se puede hacer con un agente de alquilación adecuado como 1-bromooctano o bromuro de bencilo, en solventes tales como dimetilsulfóxido (DMSO), acetona, o acetonitrilo, en la presencia de una base como hidróxido de potasio o carbonato de potasio, a temperaturas entre 0° C y 60° C. La acetofenona (II) adecuadamente sustituida es bromada para proporcionar 2'-bromoacetofenonas (III). La brominación se puede hacer con bromuro de cobre (II) en un solvente adecuado como etilo acetato con calentamiento bajo reflujo; por medio de reacción del silil enol éter correspondiente, preparado con DIPEA y TMSOTf, a 0° C, con NBS en un solvente como diclorometano, a temperatura ambiente; o con tetra-*N*-butilamonio tribromuro, en un solvente como metanol, a temperatura ambiente. La reacción de las 2'-bromoacetofenonas con bencil amina, en un solvente como etanol y cloroformo, a temperaturas entre 0° C y temperatura ambiente, proporciona aminocetonas (R4 = H) que cuando se reducen directamente con un agente de reducción como borohidruro de sodio en un solvente como etanol y cloroformo, a temperaturas entre 0° C y temperatura ambiente, para proporcionar alcoholes amino (IV, R4 = H). Alternativamente, se pueden reducir 2'-bromoacetofenonas (III) con un agente de reducción adecuado como NaBH₄, en un solvente tal como 1,4-dioxano, a temperatura ambiente, seguido por el tratamiento con una base, tal como KOH, en una mezcla de agua y un solvente adecuado, tal como Et₂O, para proporcionar 2-ariloxiranos, que en el tratamiento con bencil amina a una temperatura de 80° C, proporciona alcoholes amino (IV, R4 = H). Otro método para la síntesis de alcoholes amino (IV, R4 = Me) es mediante la reacción de una acetofenona adecuadamente sustituida con trimetilsilil cianuro en la presencia de un ácido de lewis, como yoduro de zinc, a temperatura ambiente, solo. Seguido por reducción del intermedio cianohidrina con un agente de reducción, como hidruro de aluminio y litio, en un solvente como tetrahidrofurano, y formación de imina posterior con benzaldehído en la presencia de un catalizador ácido, como ácido *p*-toluenosulfónico, en un solvente tal como tolueno, y finalmente reducción del intermedio imina con borohidruro de sodio, en un solvente como metanol, a temperaturas entre -15° C y temperatura ambiente. Los alcoholes amino (IV) pueden reaccionar con un ácido cloroacético activado o ácido bromoacético en un solvente tal como diclorometano con una base tal como trietilamina, y se cicliza posteriormente en un solvente, tal como 2-propanol o 2-metil-2-butanol, con una base, tal como hidróxido de potasio o *tert*-butóxido de potasio, para proporcionar morfolin-3-onas. Aquellas morfolin-3-onas luego se pueden reducir con un agente de reducción, tal como borano o hidruro de aluminio y litio, en un solvente tal como tetrahidrofurano, a temperaturas entre 0° C y temperatura ambiente, para proporcionar los *N*-bencil morfolinos (V). Algunos de los *N*-bencil morfolinos (V) se pueden convertir a *N*-bencil morfolinos (V), véase Esquema 2.

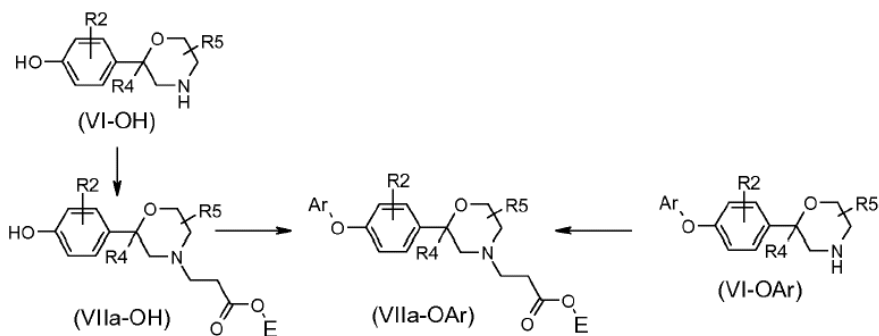
Esquema 2



Por ejemplo se puede acoplar V-Br con una anilina adecuada, para catalizador de paladio en la presencia de una base, como NaOtBu, en un solvente como tolueno a temperaturas de aproximadamente 100° C, para proporcionar diarilaminas V-NHAr. El Compuesto V-Br también se puede acoplar con un fenol adecuado, bajo catalizador de cobre (I) en la presencia de una base, como carbonato de cesio o hidruro de sodio, en un solvente tal como tolueno a temperaturas de aproximadamente 110° C, para proporcionar diariléteres V-OAr. Adicionalmente los compuestos V-Br que se pueden hacer reaccionar con *N*-butil litio es un solvente tal como THF, para proporcionar los compuestos de litio correspondientes después de intercambio de bromo-litio. Aquellos compuestos de litio luego se pueden hacer reaccionar con un electrófilo adecuado, tal como un benzaldehído adecuado, un fluoruro bencenosulfonilo adecuado, o un reactivo acilante adecuado, para proporcionar diarilmetanoles (V-CHOAr), diarilsulfonas (V-SO₂Ar), o diarilcetonas (V-COAr). Las diarilcetonas también se pueden obtener mediante oxidación de los diarilmetanoles, con cloruro de oxalilo, DMSO y Et₃N en un solvente tal como CH₂Cl₂ a una temperatura de -78° C (oxidación Swern) (Esquema 2). El retiro del grupo *N*-bencilo en los *N*-bencil morfolinos (V), se puede hacer mediante reacción con ACE-C1 en un solvente tal como 1,2-dicloroetano, seguido por reacción del intermedio carbamato con metanol, o alternativamente, mediante hidrogenación en un solvente tal como etanol y un catalizador como hidróxido de paladio para proporcionar los compuestos VI. Si los compuestos V contienen un grupo benciloxi (Q1 = BnO), el grupo bencilo se retira también durante la última hidrogenación para proporcionar los compuestos (VI-OH) (Esquema 1).

Los morfolinos (VI) se pueden hacer reaccionar con un éster de ácido (met)acrílico, en una así llamada adición Michael, en un solvente tal como acetonitrilo, metanol, o *N,N*-dimetil-formamida, a temperaturas entre temperatura ambiente y 85° C, y eventualmente con la adición de alguna base como trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, para proporcionar ésteres de ácido morfolin-4-il- propiónico (VIIa, Q2 = CH₂CH₂COOR') (Esquema 3). En el caso de aquellos ésteres de ácido morfolin-4-il- propiónico (VIIa, Q2 = CH₂CH₂COOR') contienen un grupo fenólico (VIIa-OH), aquellos compuestos se pueden acoplar con un arilbromuro adecuado, bajo catalizador de cobre (I) en la presencia de una base, como carbonato de cesio o hidruro de sodio, en un solvente tal como tolueno a temperaturas de aproximadamente 140° C, en un frasco sellado, para proporcionar diariléteres VIIa-OAr.

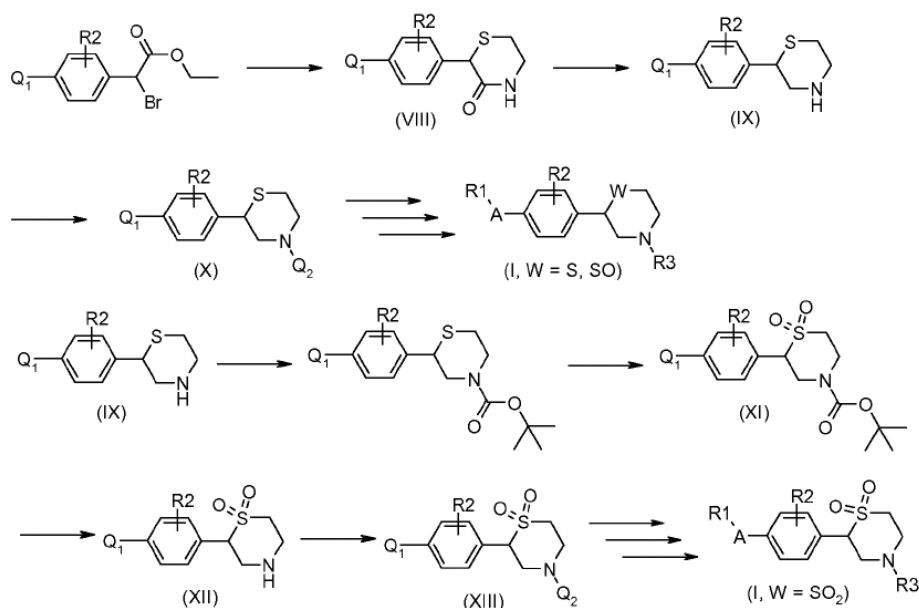
Esquemas



Los Compuestos VIIa-OAr en los que se puede obtener Ar = 2, 6-diclorofenilo a partir de VIIa-OH mediante reacción con 2, 6- diclorofluorobenceno y K₂CO₃ en un solvente tal como DMF, a temperaturas de aproximadamente 100° C. Los compuestos del tipo VII se pueden convertir en los compuestos finales I mediante hidrólisis básica o ácida del éster, dependiendo de la naturaleza del grupo E. Como un ejemplo, se pueden tratar tert-butil ésteres (E = C(CH₃)₃) con un ácido, tal como ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno, en un solvente tal como CH₂Cl₂ o 1,4-dioxano, a temperatura ambiente.

Los Compuestos en donde W es-S-, -SO- o-SO₂- se pueden preparar como se describe adelante y se muestran en el esquema 4.

Esquema 4



Q1 es un grupo igual a R1-A. o un grupo que se puede convertir a R1- A. Q2 es un grupo igual a R3, o un grupo que se puede convertir a R3. Para detalles, véase los detalles completos dados adelante.

La síntesis empieza con un éster de ácido bromo-fenil-acético sustituido adecuado. Los ésteres de ácido bromofenil-acético sustituido adecuados están comercialmente disponibles o se pueden obtener de acuerdo con métodos

conocidos en la literatura. El éster de ácido bromo-fenil-acético se hace reaccionar con 2-aminoetanotiol, en la presencia de una base, tal como carbonato de potasio, en un solvente tal como etanol, a temperatura ambiente, para obtener 2-aril-tiomorfolin-3-onas (VIII). Aquellas tiomorfolin-3-onas luego se pueden reducir con un agente de reducción tal como borano en un solvente tal como tetrahidrofurano, a temperaturas entre 0° C y temperatura ambiente, para proporcionar los 2-aril-tiomorfolinos (IX). Los tiomorfolinos (IX) se pueden hacer reaccionar con un éster de ácido (met)acrílico, en una adición así llamada Michael, en un solvente tal como acetonitrilo, metanol, o *N,N*-dimetil-formamida, a temperaturas entre temperatura ambiente y 85° C, y eventualmente con la adición de alguna base como trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, para proporcionar ésteres de ácido morfolin-4-il-propiónico (X, Q2 = CH₂CH₂COOR'). En el caso que aquellos ésteres de ácido tiomorfolin-4-il-propiónico (X, Q2 = CH₂CH₂COOR') se sustituyen con bromo (X, Q1 = Br), el bromo se puede reemplazo mediante yodo (X, Q1 = I) en una reacción con yoduro de sodio, catalizado mediante yoduro de cobre (I), en la presencia de *N,N*-dimetiletilenodiamina, en un solvente tal como 1,4-dioxano, a temperaturas de aproximadamente 130° C, en una recipiente cerrado. Posteriormente, el yodo (X, Q1 = I), se puede sustituir mediante un fenol adecuado, en la presencia de una base tal como fosfato de potasio tribásico, y se cataliza mediante yoduro de cobre (I) y ácido picolínico, en un solvente tal como dimetilsulfóxido, a una temperatura de aproximadamente 90° C, para obtener compuestos en las que Q1 es igual a R1.A. y Q2 = CH₂CH₂COOR'. En el caso que R' sea tert-butilo, el éster se puede hidrolizar con ácido, tal como ácido clorhídrico, en un solvente tal como 1,4-dioxano, a temperaturas entre temperatura ambiente y 80° C, para proporcionar los compuestos (I, W = S). Se pueden oxidar los tiomorfolinos (X, W = S, Q1 = R1.A. Q2 = CH₂CH₂COOR'), con un reactivo de oxidación tal como peroximonosulfato de potasio (Oxone®), en un solvente tal como metanol/agua, a temperaturas entre 0° C y temperatura ambiente para proporcionar los óxidos tiomorfolino 1 (X, W = SO, Q1 = R1.A. Q2 = CH₂CH₂COOR'). En el caso que R' se hidrólisis de ácido tertbutilo como se describe para los tiomorfolinos proporciona los compuestos (I, W = SO). Se pueden proteger tiomorfolinos (IX) en el nitrógeno con un grupo protector adecuado (P.G.M. Wuts, T.W. Greene Protective groups in organic synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons, 2006), tal como tert-butiloxicarbonilo (BOC), mediante reacción con di-tert-butil dicarbonato en un solvente tal como acetonitrilo a temperatura ambiente. Posteriormente, los tiomorfolinos se pueden oxidar con un reactivo de oxidación tal como ácido 3-cloroperoxibenzoico, en un solvente tal como dclorometano, a temperaturas entre 0° C y temperatura ambiente, para obtener tiomorfolino 1,1-dióxidos (XI). Después de lo cual el grupo tert-butiloxicarbonilo (BOC) se puede retirar mediante el tratamiento con un ácido, tal como cloruro de hidrógeno, en un solvente tal como etanol, a temperaturas entre temperatura ambiente y 60° C, para proporcionar los tiomorfolino 1,1 - dióxidos modificados (XII). Los tiomorfolino 1,1-dióxidos luego se pueden hacer reaccionar en una así llamada reacción Michael como se describió anteriormente para los tiomorfolinos, para obtener los compuestos XIII (Q2 = CH₂CH₂COOR'). En el caso que los compuestos XIII se sustituyan con yodo (Q1 = I), estos se pueden sustituir con un fenol adecuado, en la presencia de una base tal como fosfato de potasio tribásico, y se cataliza mediante una sal de cobre, tal como yoduro de cobre (I), y un ligando adecuado, tal como ácido picolínico, en un solvente tal como dimetilsulfóxido, a una temperatura de aproximadamente 90° C, para obtener los compuestos XIII (W = SO, Q1 = R1.A. Q2 = CH₂CH₂COOR'). En el caso que R' sea hidrólisis de ácido tert-butilo como se describe para los tiomorfolinos proporciona los compuestos (I, W = SO₂).

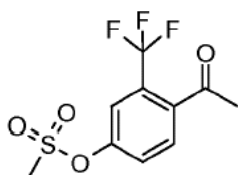
Abreviaturas

40	ACE-Cl	1-Cloroetil cloroformiato
	BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
45	BH ₃ ·THF	complejo de tetrahidrofuranp borano
	N-BuLi	N-Butillitio
	N-Bu ₄ NBr	bromuro tetrabutilamonio
50	CD ₃ OD	Metanol- <i>d</i> ₄
	CHCl ₃	Cloroformo
55	CDCl ₃	Cloroformo- <i>d</i>
	CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
	CH ₃ CN	Acetonitrilo
60	Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
	CuBr	Bromuro de cobre (I)
	CuI	Yoduro de cobre (I)
65	DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina

	DMF	<i>N, N</i> -dimetilformamida
5	DMSO	Dimetil sulfóxido
	Et ₃ N	Trietilamina
	Et ₂ O	éster de dietilo
10	EtOH	Etanol
	EtOAc	Acetato de etilo
15	HCl	Cloruro de hidrógeno
	K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
	KF	Fluoruro de potasio
20	KOH	Hidróxido de potasio
	KOtBu	<i>Tert</i> -butóxido de potasio
25	K ₃ PO ₄	Fosfato de potasio tribásico
	LiAlH ₄	Hidruro de aluminio y litio
	LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
30	MeI	Yoduro de metilo
	MeMgBr	Bromuro de metilmagnesio
35	MeOH	Metanol
	min.	minutos
	MgSO ₄	Sulfato de magnesio
40	NaBH ₄	Borohidruro de sodio
	NaH	Hidruro de sodio
45	NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
	NaI	Yoduro de sodio
	NaN ₃	Azida de sodio
50	NaOH	Hidróxido de sodio
	NaOtBu	<i>Tert</i> -butóxido de sodio
55	Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
	NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
	NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
60	NH ₄ OH	Hidróxido de amonio
	Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0)
65	iPR ₂ O	Diisopropil éter
	RT	Temperatura ambiente

	SiO ₂	Gel de sílice
5	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	TMSOTf	Trimetilsilil trifluorometanosulfonato
10	Xantfos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
	ZrCl ₄	Tetracloruro de zirconio

15 §3. Síntesis de los intermedios

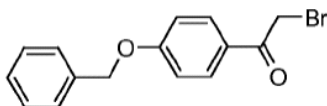


20 4-acetil-3-trifluorometil-fenil éster de ácido metanosulfónico : A una solución de 1-(4-hidroxi-2-trifluorometil-fenil)-etanona (29.74 g; 145.7 mmol) en CH₂Cl₂ (300 mL) y THF (120 mL) se agrega Et₃N (24.4 mL; 174.8 mmol), a 0° C. A la mezcla resultante se agrega en forma de gotas una solución de cloruro metanosulfonilo (12.5 mL; 160.3 mmol) en CH₂Cl₂ (60 mL), a 0° C. Posteriormente la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente, y se vierte en agua con hielo. Las capas se separan y la capa orgánica se lava con HCl acuoso 1 M y agua; se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran in vacuo para proporcionar 4-acetil-3-trifluorometil-fenil éster de ácido metanosulfónico (40.47 g), que se utiliza como tal.

25 Los siguientes compuestos se preparan en una forma análoga:

4-acetil-2-cloro-fenilo éster de ácido metanosulfónico

30 4-acetil-3-fluoro-fenil éster de ácido metanosulfónico



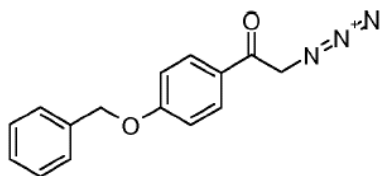
35 1-(4-Benciloxi-fenil)-2-bromo-etanona: A una solución de 1-(4-(benciloxi)-fenil)-etanona (49.12 g; 217.1 mmol) en CH₂Cl₂ (750 mL) se agrega en forma de gotas DIPEA (45.37 mL; 260.5 mmol) y TMSOTf (45.18 mL; 249.6 mmol), a 0° C. La solución resultante se mantiene a 0° C durante 1 h, y luego se agrega NBS (42.50 g; 238.8 mmol) en cuatro porciones. La mezcla resultante se deja calentar a temperatura ambiente y se agita 1 hora. Posteriormente, la mezcla se concentra in vacuo y el residuo se trata con EtOAc y se lava dos veces con agua, y solución salina. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (SiO₂, Et₂O) y cristalización a partir de iPr₂O para proporcionar 1-(4-benciloxi-fenil)-2-bromo-etanona.

El siguiente compuesto se obtiene de acuerdo con una forma similar:

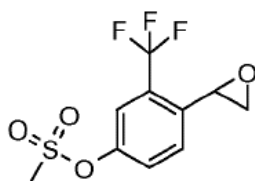
45 4-(2-bromo-acetil)-3-trifluorometil-fenil éster de ácido metanosulfónico

4-(2-bromo-acetil)-2-cloro-fenil éster de ácido metanosulfónico

4-(2-bromo-acetil)-3-fluoro-fenil éster 1-(3-Benciloxi-fenil)-2-bromo-etanona de ácido metanosulfónico



5 2-Azido-1-(4-benciloxi-fenil)-etanona: A una mezcla de 1-(4-benciloxi-fenil)-2-bromo-etanona (28.55 g; 93.6 mmol) en CH_2Cl_2 (300 mL) y agua (30 mL) se agrega nBu_4NBr (1.51 g; 4.7 mmol) y NaN_3 (6.69 g; 102.9 mmol) en una porción. Después de 4h a temperatura ambiente, las capas se separan. La capa orgánica se lava agua, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra in vacuo para proporcionar 2-azido-1-(4-benciloxi-fenil)-etanona (23.64 g)

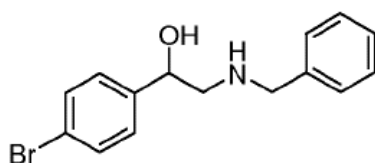


10 4-oxiranil-3-trifluorometil-fenil éster de ácido metanosulfónico: A una solución de 4-(2-bromo-acetil)-3-trifluorometil-fenil éster de ácido metanosulfónico (33.95 g; 89.3 mmol) en 1,4-dioxano (150 mL) se agrega en forma de gotas una solución de NaBH_4 (2.37 g; 62.5 mmol) en agua (47 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2.5 horas, posteriormente, se apaga con HCl acuoso 0.5 M (125 mL), y se extrae con EtOAc . Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se disuelve en Et_2O (500 mL) y se trata con una solución de KOH (4.19 g; 74.7 mmol) en agua (100 mL). La mezcla resultante se calienta bajo reflujo durante 4 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, los volátiles se retiran in vacuo y el residuo se somete a partición entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lava con agua, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (CH_2Cl_2) para proporcionar 4-oxiranil-3-trifluorometil-fenil éster de ácido metanosulfónico (23.54 g).

20 Los siguientes compuestos se preparan en una forma análoga:

4-oxiranil-3-fluoro-fenil éster de ácido metanosulfónico

25 4-oxiranil-2-cloro-fenil éster de ácido metanosulfónico

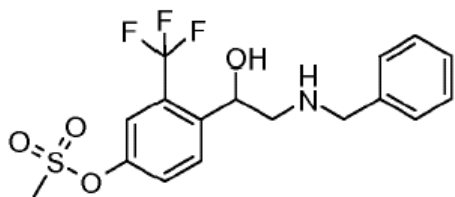


30 2-Bencilamino-1-(4-bromo-fenil)-etanol: A una suspensión fría (0°C) de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (40.24 g; 0.14 mol) en EtOH (500 mL) y CHCl_3 (100 mL) se agrega bencilamina (63 mL; 0.58 mol). Después de 30 minutos el baño de hielo se retira y la mezcla se agita durante otras 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente la mezcla de reacción se enfría de nuevo a 0°C y se agrega NaBH_4 (6.26 g; 165.5 mmol) en porciones pequeñas. La mezcla resultante se agita a 0°C durante 1 hora y después de esto otras 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apaga con HCl acuoso 1 M (750 mL) a 0°C y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentra in vacuo y el residuo se somete a partición entre EtOAc y NaOH acuoso 1 M. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4), se filtra, se concentra in vacuo. El residuo se cristaliza a partir de tert-butil metil éter/heptanos para proporcionar 2-bencilamino-1-(4-bromo-fenil)-etanol (18.8 g).

40 El siguiente compuesto se obtiene de acuerdo con una forma similar:

2-Bencilamino-1-(4-benciloxi-fenil)-etanol

2-Bencilamino-1-(3-benciloxi-fenil)-etanol

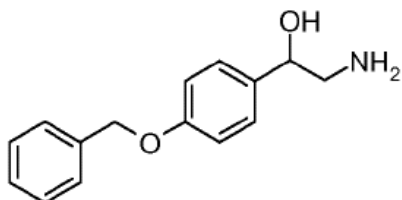


5 metanosulfónico 4-(2-bencilamino-1- hidroxietil)-3-trifluorometil-fenil éster de ácido: se disuelve 4-oxiranil-3-trifluorometil-fenil éster de ácido metanosulfónico (23.54 g; 79.2 mmol) en bencilamina (26 mL). La mezcla resultante se agita a 80° C durante 4h. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se agrega Et₂O y la mezcla se enfría a 0° C. El precipitado formado se recolecta mediante filtración, se lava con Et₂O, y se seca bajo vacío, a 40° C, para proporcionar 4-(2-bencilamino-1- hidroxietil)-3-trifluorometil-fenil éster de ácido metanosulfónico como un sólido blanco (26.87 g) que se utiliza como tal.

10 Los siguientes compuestos se preparan en una forma similar:

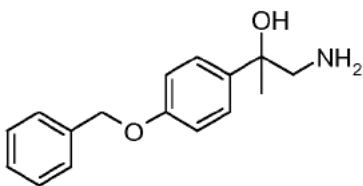
4-(2-bencilamino-1- hidroxietil)-3-fluorofenil éster de ácido metanosulfónico

15 4-(2-bencilamino-1- hidroxietil)-2-clorofenil éster de ácido metanosulfónico



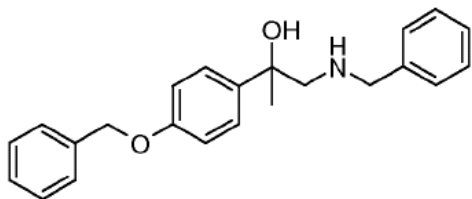
20 2-Amino-1- (4-benciloxi-fenil)-etanol: A una suspensión de LiAlH₄ (8.18 g; 215.6 mmol) en THF (100 mL), se agrega en forma de gotas una solución de 2-azido-1- (4-benciloxi-fenil)-etanona (23.05 g; 86.2 mmol) en THF (200 mL), a 0° C. La mezcla se agita a 0° C durante 20 min. y posteriormente 2 horas a temperatura ambiente. Después de esto, se agregan consecutivamente agua (50 mL), y solución acuosa de NaOH 2 M (150 mL). El precipitado formado se retira mediante filtración sobre tierras diatomáceas, y se lava con MeOH. El filtrado se concentra in vacuo y la capa acuosa restante se extrae con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran in vacuo para proporcionar 2-amino-1- (4-benciloxi-fenil)-etanol (20.10 g).

25

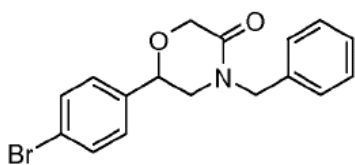


30 1-Amino-2-(4-benciloxi-fenil)-propan-2-ol: Una mezcla de 1-(4-benciloxi-fenil)-etanona (18.50 g; 81.8 mmol), yoduro de zinc (0.52 g; 1.6 mmol), y trimetilsilil cianuro (33.8 mL; 269.8 mmol) se agita durante la noche a temperatura ambiente. Posteriormente, el exceso trimetilsilil cianuro se retira in vacuo, y el residuo se disuelve en THF (100 mL). La solución resultante se agrega, en forma de gotas, a una mezcla de LiAlH₄ (12.7 g; 335.2 mmol) en THF (200 mL). La mezcla resultante se calienta bajo reflujo durante 2 h. Luego, la mezcla se enfría a 0° C y se trata sucesivamente con agua (13 mL), NaOH acuoso 2 M (26 mL), y agua (13 mL). Después de esto la mezcla se calienta bajo reflujo durante 15 minutos, se enfría de nuevo a temperatura ambiente, se filtra sobre tierras diatomáceas, y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (SiO₂, MeOH) para proporcionar 1-Amino-2-(4-benciloxi-fenil)-propan-2-ol (18.15 g).

35



5 1-Bencilamino-2-(4-benciloxi-fenil)-propan-2-ol: Una mezcla de 1-amino-2-(4-benciloxi-fenil)-propan-2-ol (1.26 g; 4.9 mmol), benzaldehído (0.55 mL; 5.4 mmol), y ácido p-toluenosulfónico (0.04 g; 0.24 mmol) en tolueno (30 mL) se calienta bajo reflujo en un aparato Dean-Stark, durante la noche. Posteriormente, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y el solvente se retira in vacuo. El residuo se suspende en MeOH (30 mL), se enfría a -15°C , y se trata con NaBH_4 (0.74 g; 19.6 mmol), en forma de porciones. Después que se completa la adición la mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante una hora. Posteriormente, el MeOH se retira in vacuo. El residuo se somete a partición entre Et_2O y 5 % de NaHCO_3 acuoso. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4), se filtra, y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (SiO_2 , Et_2O : hexanos 2:1) para dar 1-bencilamino-2-(4-benciloxifenil)-propan-2-ol (1.07 g).



15 4-Bencil-6-(4-bromo-fenil)-morfolin-3-ona: A una solución de 2-bencilamino-1-(4-bromo-fenil)-etanol (18.95 g; 62 mmol) y Et_3N (9.6 mL; 68 mmol) en CH_2Cl_2 (500 mL) se agrega en forma de gotas una solución de cloruro cloroacetilo (5.4 mL; 68 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL), a 0°C . Después de 1 hora a 0°C la mezcla de reacción se apaga con HCl acuoso 1 M (200 mL). Las capas se separan y la capa orgánica se lava con una solución acuosa de NaHCO_3 al 5%, se seca (Na_2SO_4) y se concentra *in vacuo*. El residuo se disuelve en 2-propanol (200 mL) y se agrega KOH (4.2 g; 75 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y posteriormente se concentra *in vacuo*. El producto crudo se somete a partición entre CH_2Cl_2 y HCl acuoso 1 M. Las capas se separan y la capa orgánica se lava con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se seca (Na_2SO_4) y se evapora in vacuo para proporcionar 4-bencil-6-(4-bromo-fenil)-morfolin-3-ona (22.30 g) que se utiliza como tal en la siguiente etapa.

25 El siguiente compuesto se obtiene de acuerdo con una forma similar:

4-Bencil-6-(4-benciloxi-fenil)-morfolin-3-ona

30 4-Bencil-6-(3-benciloxi-fenil)-morfolin-3-ona

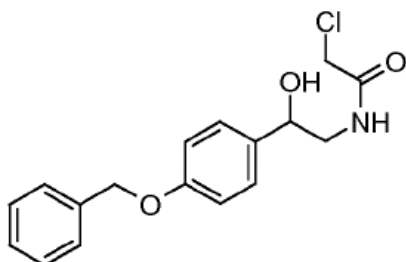
4-Bencil-6-(4-benciloxi-fenil)-6-metil-morfolin-3-ona

Los siguientes compuestos se obtienen de acuerdo con una forma similar a partir de fenil ésteres de ácido metanosulfónico utilizando 2.5 equivalentes de KOH en lugar de 1.25 equivalentes:

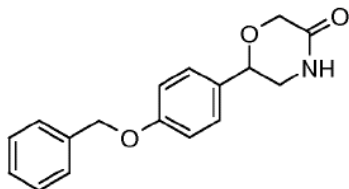
35 4-Bencil-6-(4-hidroxi-2-trifluorometil-fenil)-morfolin-3-ona

4-Bencil-6-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-morfolin-3-ona

40 4-Bencil-6-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-morfolin-3-ona

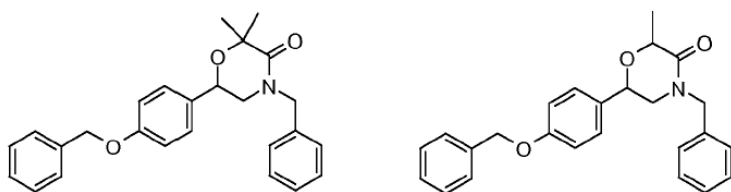


5 *N*-[2-(4-Benciloxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-cloro-acetamida: A una mezcla de 2-amino-1-(4-benciloxi-fenil)-etanol (20.10 g; 82.6 mmol), Et₃N (13.82 mL; 99.1 mmol), CH₂Cl₂ (200 mL) y MeOH (20 mL) se agrega en forma de gotas cloruro de acetilo (7.24 mL; 90.9 mmol) a -10° C. La mezcla resultante se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante la noche, y posteriormente se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía flash (SiO₂, EtOAc) para proporcionar *N*-[2-(4-benciloxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-cloroacetamida (17.45 g).



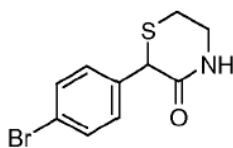
10 6-(4-Benciloxi-fenil)-morfolin-3-ona: A una solución de KOtBu (6.68 g; 59.5 mmol) en 2-metil-2-butanol (100 mL) se agrega en forma de gotas una solución de *N*-[2-(4-benciloxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-cloro-acetamida (17.30 g; 54.1 mmol) en THF (100 mL). La mezcla resultante se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se concentra in vacuo. El residuo se disuelve en CH₂Cl₂ y se trata con una solución acuosa de HCl 1 M, a 0° C. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran in vacuo para proporcionar 6-(4-benciloxi-fenil)-morfolin-3-ona (14.10 g).

15



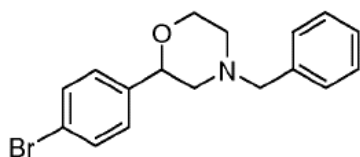
20 4-Bencil-6-(4-benciloxi-fenil)-2,2-dimetil-morfolin-3-ona y 4-Bencil-6-(4-benciloxi-fenil)-2-metil-morfolin-3-ona: A una solución de 4-bencil-6-(4-benciloxi-fenil)-morfolin-3-ona (6.90 g; 18.5 mmol) en THF (100 mL) se agrega en forma de gotas una solución de LiHMDS en THF (18.5 mL; 1.00 mol/l; 18.5 mmol), a -78° C. La mezcla resultante se agita a -78° C durante 15 minutos, posteriormente, se agrega MeI (1.15 mL; 18.5 mmol), y la mezcla resultante se agita durante 1 hora a -78° C. La secuencia de la adición de LiHMDS y MeI, se repite tres veces. Después de la última adición de MeI la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Luego se agrega una solución acuosa de NaHCO₃ al 5 % en la mezcla se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (SiO₂, Et₂O/hexanos 1:1) para proporcionar dos compuestos. El menor compuesto polar es 4-bencil-6-(4-benciloxi-fenil)-2,2-dimetil-morfolin-3-ona (1.90 g), y el mayor compuesto polar es 4-bencil-6-(4-benciloxi-fenil)-2-metilmorfolin-3-ona (3.81 g).

25



30

35 2-(4-Bromo-fenil)-tiomorfolin-3-ona: A una solución de clorhidrato de 2-aminoetanotiol (6.93 g; 61 mmol) en EtOH (400 mL) se agrega K₂CO₃ (16.86 g; 122 mmol), a temperatura ambiente, seguido después de 15 minutos por etil éster de ácido bromo-(4-bromofenil)-acético (12 mL; 61 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante dos días, posteriormente, se agrega agua y la mezcla resultante se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan (MgSO₄), se filtran, y se concentran in vacuo. El residuo se recrystaliza a partir de EtOH para proporcionar 2-(4-bromofenil)-tiomorfolin-3-ona (12.8 g).



4-Bencil-6-(4-bromo-fenil)-morfolino: A una solución de 4-bencil-6-(4-bromo-fenil)-morfolin-3-ona (21.3 g; 62 mmol) en THF (350 mL) se agrega $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ en THF (1M, 155 mL; 155 mmol) en forma de gotas, a 0° C. Después de 1 hora la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante otras 2 horas. A la mezcla de reacción se agrega MeOH (300 mL), a 0° C, la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 días, y posteriormente se concentra in vacuo. El residuo se somete a partición entre EtOAc y solución acuosa de NaOH 1 M. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4), se filtra, y se concentra in vacuo para proporcionar 4-bencil-2-(4-bromo-fenil)-morfolino (20.1 g), que se utiliza como tal en la siguiente etapa.

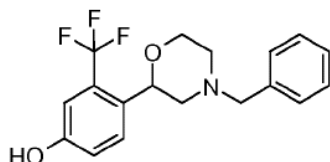
El siguiente compuesto se obtiene de acuerdo con una forma similar:

4-Bencil-2-(4-benciloxi-fenil)-morfolino

4-Bencil-2-(3-benciloxi-fenil)-morfolino

4-Bencil-2-(4-benciloxi-fenil)-2-metil-morfolino

4-Bencil-6-(4-benciloxi-fenil)-2,2-dimetil-morfolino

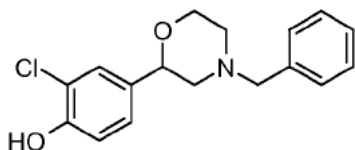


4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-3-trifluorometil-fenol: A una solución de 4-bencil-6-(4-hidroxi-2-trifluorometilfenil)-morfolin-3-ona (26.18 g; 67.3 mmol) en THF (600 mL) se agrega en forma de gotas $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ en THF (235.4 mL; 1.00 mol/l; 235.4 mmol), a 0° C. La mezcla resultante se agita durante 1 hora a 0° C y después de esto de 18 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se agrega HCl acuoso 1 M (550 mL) y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se somete a partición entre EtOAc y NaOH acuoso 2 M (350 mL), la capa orgánica se seca (MgSO_4), se filtra, y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2) para proporcionar 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-3-trifluorometil-fenol

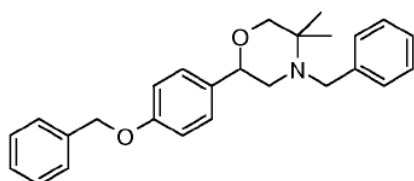
Los siguientes compuestos se obtienen de acuerdo con una forma similar:

4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-3-fluoro-fenol

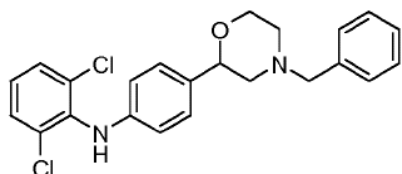
2-(4-Bromo-fenil)-tiomorfolino



4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-2-cloro-fenol: A una solución de 4-bencil-6-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-morfolin-3-ona (13.05 g; 39.0 mmol) en THF (600 mL) se agrega en forma de porciones LiAlH_4 (4.44 g; 117.04 mmol) a 0° C. Las mezclas resultantes se dejan calentar a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Posteriormente, la mezcla se enfría a 0° C, y se agregan consecutivamente agua (4.5 mL), una solución acuosa de NaOH 2 M (9.0 mL) y agua (9.0 mL). Después de esto la mezcla se agita durante 1h. El precipitado formado se retira mediante filtración sobre tierras diatomáceas, y se lava con EtOAc. La solución orgánica se concentra in vacuo, y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2) para proporcionar 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-2-cloro-fenol (9.10 g).



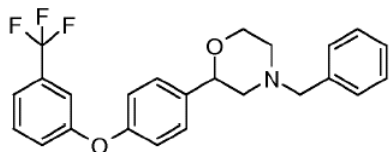
4-Bencil-2-(4-benciloxi-fenil)-5,5-dimetil-morfolino: A una solución de 4-bencil-6-(4-benciloxi-fenil)-morfolin-3-ona (7.14 g; 19.1 mmol) en THF (100 mL) se agrega $ZrCl_4$ (4.46 g; 19.1 mmol), a $-10^\circ C$. La mezcla resultante se agita durante 30 min. a $-10^\circ C$, posteriormente, se agrega en forma de gotas una solución de MeMgBr en Et_2O (38.2 mL; 3.00 mol/l; 114.6 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de $10^\circ C$. Después que se completa la adición la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de enfriamiento a la mezcla a $0^\circ C$ se agrega en forma de gotas una solución acuosa de NaOH 2 M. La suspensión resultante se filtra y el filtrado se extrae tres veces con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4), se filtran, y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (SiO_2 , Et_2O /hexanos 1:3) para proporcionar 4-bencil-2-(4-benciloxi-fenil)-5,5-dimetil-morfolino (3.6 g).



[4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-fenil]-(2, 6-dicloro-fenil)-amina: A una solución de BINAP (112.45 mg; 0.18 mmol) en tolueno desgasificado (20 mL) se agrega 4-bencil-2-(4-bromo-fenil)-morfolino (1.00 g; 3.01 mmol), 2, 6-dicloroanilina (0.49 g; 3.01 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (55.12 mg; 0.06 mmol) y NaOtBu (0.29 g; 3.01 mmol). La mezcla resultante se calienta a $100^\circ C$ durante 18 h. Después de enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla resultante se filtra sobre tierras diatomáceas, se enjuaga con CH_2Cl_2 , y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (Et_2O : hexanos 1:3) para proporcionar [4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenil]-(2, 6-dicloro-fenil)-amina (0.73 g).

El siguiente compuesto se obtiene de acuerdo con una forma similar:

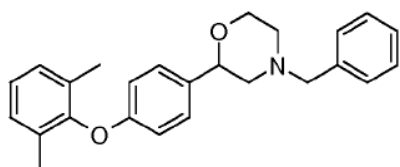
[4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-fenil]-(2, 6-dimetil-fenil)-amina.



4-Bencil-2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-morfolino: Una mezcla de 4-bencil-2-(4-bromo-fenil)-morfolino (1.5 g, 4,6 mmol), 3-(trifluorometil)fenol (0.83 mL, 6.8 mmol), yoduro de cobre (I) (438 mg, 2, 3 mmol), 2, 2, 6, 6-tetrametil-3,5-heptanodiona (0,48 mL, 2, 3 mmol), y carbonato de cesio (2,96 g, 9.1 mmol), en tolueno (20 mL) se calienta bajo reflujo durante 3 días. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se somete a partición entre EtOAc y agua. Las capas se separan. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (EtOAc : heptanos 5:95) para proporcionar 4-bencil-2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-morfolino (0.9 g), que se utiliza como tal en la siguiente etapa.

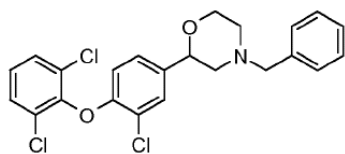
El siguiente compuesto se hace en una forma similar:

4-Bencil-2-[4-(2-metil-fenoxi)-fenil]-morfolino



4-Bencil-2-[4-(2, 6-dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolino: se agrega 2, 6-Dimetilfenol en forma de porciones a una suspensión de NaH (272 mg, 60 % en aceite, 6.8 mmol) en tolueno (15 mL). Después que se completa la adición la mezcla se calienta bajo reflujo durante 15 min. y posteriormente se enfría a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se agrega una solución de 4-bencil-2-(4-bromo-fenil)-morfolino (1.5 g, 4,5 mmol) en tolueno (10 mL), seguido por yoduro de cobre (I) (438 mg, 2, 3 mmol), 2, 2, 6, 6-tetrametil-3,5-heptanodiona (0,48 mL, 2, 3 mmol), y carbonato de cesio (2,96 g, 9.1 mmol). La mezcla obtenida se calienta bajo reflujo durante 3 días. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se somete a partición entre EtOAc y agua. Las capas se separan. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de

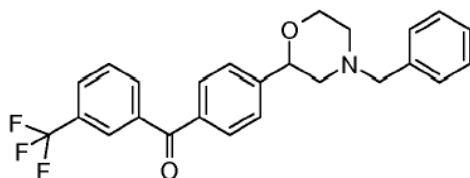
columna (EtOAc : heptanos 5:95) para proporcionar 4-bencil-2-[4-(2, 6-dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolino (1.2 g), que se utiliza como tal en la siguiente etapa.



5

10

4-Bencil-2-[3-cloro-4-(2, 6-dicloro-fenoxi)-fenil]-morfolino: una solución de 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-2-cloro-fenol (0.50 g; 1.56 mmol), 2, 6-diclorofluorobenceno (0.26 g; 1.56 mmol) y K_2CO_3 (0.32 g; 2.35 mmol) en DMF (10 mL) se calienta a $100^\circ C$ durante tres días. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con EtOAc y se lava con agua (3X). La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra, y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (SiO_2 , CH_2Cl_2 / MeOH 99.5:0.5) para proporcionar 4-Bencil-2-[3-cloro-4-(2, 6-diclorofenoxi)-fenil]-morfolino (0.35 g).



15

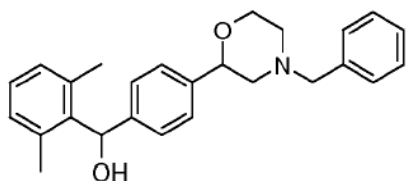
20

[4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-fenil]-(3-trifluorometil-fenil)-metanona: A una solución de 4-bencil-2-(4-bromo-fenil)-morfolino (1.89 g, 5.7 mmol) en THF (30 mL), a $-78^\circ C$, se agrega en forma de gotas N-butil litio (2.85 mL; 2.5 mol/l en hexanos; 7.1 mmol). La mezcla se agita durante 20 min. a $-78^\circ C$, y posteriormente se agrega N-Metoxi-N-metil-3-trifluorometil-benzamida (2.66 g, 11.4 mmol). La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla resultante se somete a partición entre una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc. Las capas se separan. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (EtOAc : heptanos 1:3) para proporcionar [4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenil]-(3-trifluorometil-fenil)-metanona (0.84 g), que se utiliza como tal en la siguiente etapa.

25

El siguiente compuesto se hace en una forma similar:

[4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-fenil]-o-tolil-metanona



30

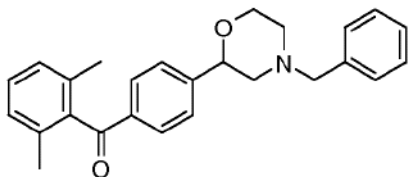
35

[4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-fenil]-(2, 6-dimetil-fenil)-metanol: A una solución de 4-bencil-2-(4-bromofenil)-morfolino (2.1 g, 6.3 mmol) en THF (30 mL), a $-78^\circ C$, se agrega en forma de gotas *t*-butil litio (7.9 mL; 1.6 mol/l en heptanos; 12.6 mmol). La mezcla se agita durante 20 min. a $-78^\circ C$, y posteriormente se agrega 2, 6-dimetilbenzaldehído (1 g, 7.6 mmol). La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla resultante se somete a partición entre agua y EtOAc. Las capas se separan. La capa orgánica se lava con agua, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (EtOAc : heptanos 1:1) para proporcionar [4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenil]-(2, 6-dimetil-fenil)-metanol (1.6 g), que se utiliza como tal en la siguiente etapa.

40

El siguiente compuesto se hace en una forma similar:

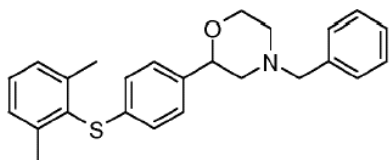
[4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-fenil]-(2, 6-dicloro-fenil)-metanol



5 [4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-fenil]-(2, 6-dimetil-fenil)-metanona: A una solución de cloruro de oxalilo (0.46 mL, 5,4 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL), se agrega en forma de gotas DMSO (0.94 mL, 13.2 mmol), a-78° C. Posteriormente, se agrega una solución de [4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenil]-(2, 6-dimetil-fenil)-metanol (1.6 g, 4.1 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL), en forma de gotas, a-78° C. Después que se completa la adición la mezcla se agita durante 30 min., a-78° C, y luego se agrega Et₃N (2.9 mL, 20.8 mmol). Después que se completa la adición la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, durante la noche. Luego, se agrega una solución acuosa de NH₄OH 2 M (30 mL), y la mezcla se extrae con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran in vacuo para proporcionar [4-(4-bencilmorfolin- 2-il)-fenil]-(2, 6-dimetil-fenil)-metanona (1.5 g), que se utiliza como tal en la siguiente etapa.

El siguiente compuesto se hace en una forma similar:

15 [4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-fenil]-(2, 6-dicloro-fenil)-metanona

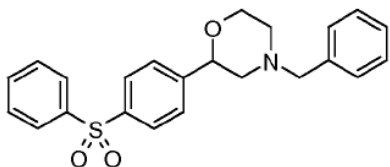


20 4-Bencil-2-[4-(2, 6-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-morfolino: A una solución de 4-bencil-2-(4-bromo-fenil)-morfolino (2.00 g; 6.02 mmol) y 2, 6-dimetiltiofenol (0.88 mL; 6.62 mmol) en DMF (15 mL) se agrega CuBr (0.43 g; 3.01 mmol), 1, 2, 3, 4-tetrahidro-quinolin-8-ol (0.45 g; 3.01 mmol) y Cs₂CO₃ (2.45 g; 7.52 mmol; 1.25 eq.). La mezcla resultante se calienta, en un recipiente cerrado, a 130° C, durante 2 días. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se agrega agua y la mezcla se extrae con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (Et₂O / hexanos 1:1) para proporcionar 4-bencil-2-[4-(2, 6-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-morfolino (1.60 g).

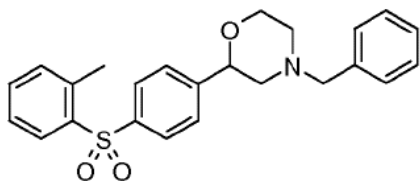
Los siguientes compuestos se hacen en una forma similar:

30 4-Bencil-2-[4-(2, 3-dicloro-fenilsulfanil)-fenil]-morfolino

4-Bencil-2-(4-o-tolilsulfanil-fenil)-morfolino



35 2-(4-bencenosulfonil-fenil)-4-bencil-morfolino: A una mezcla desgasificada de 4-bencil-6-(4-bromo-fenil)-morfolino (0.45 g; 1.35 mmol), bencenosulfinatp de sodio (0.27 g; 1.63 mmol), Cs₂CO₃ (0.66 g; 2.03 mmol), y cloruro tetrabutilamonio (0.45 g; 1.63 mmol) en tolueno (10 mL), se agrega Pd₂dba₃ (31.01 mg; 0.03 mmol) y Xantfos (39.19 mg; 0.07 mmol). La mezcla resultante se calienta bajo reflujo durante 2 días. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se agregan EtOAc y una solución acuosa de NaHCO₃ al 5%. Las capas se separan y la capa orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (SiO₂, Et₂O) para proporcionar 2-(4-bencenosulfonil-fenil)-4-bencil-morfolino (0.28 g).

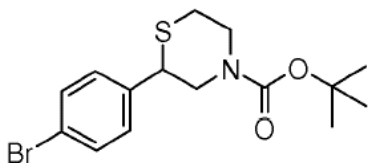


5 4-Bencil-2-[4-(tolueno-2-sulfonyl)-fenil]-morfolino: A una solución de 4-bencil-6-(4-bromo-fenil)-morfolino (0.55 g; 1.66 mmol) en THF (25 mL) se agrega en forma de gotas una solución de N-BuLi en hexanos (1.32 mL; 2.50 mol/l; 3.31 mmol), a -78° C. La mezcla resultante se agita a -78° C, durante 30 min. y luego se agrega fluoruro 2-metil-bencenosulfonilo (0.63 g; 3.64 mmol). Después que se completa la adición la mezcla se deja llegar a temperatura ambiente, y se trata con EtOAc y una solución acuosa de NaHCO₂ al 5 %. Las capas se separan y la capa orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra, y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (SiO₂, Et₂O) para proporcionar 4-bencil-2-[4-(tolueno-2-sulfonyl)-fenil]-morfolino (0.50 g). El fluoruro 2-metil-bencenosulfonilo requerido se prepara como sigue: A una solución de cloruro o-toluenosulfonilo (0.70 mL; 4.85 mmol) en CH₃CN (15 mL) se agrega KF secado por rociado (1.13 g; 19.4 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, se trata *con agua* y se extrae con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran in vacuo para proporcionar fluoruro 2-metil-bencenosulfonilo (0.68 g).

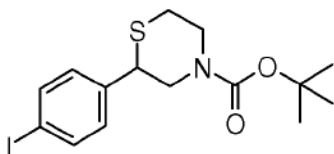
15 Los siguientes compuestos se hacen de acuerdo con un método similar:

4-Bencil-2-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-fenil]-morfolino

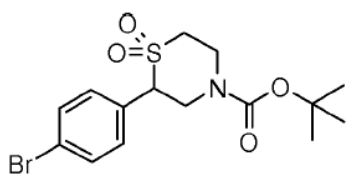
20 4-Bencil-2-[4-(2, 6-dicloro-bencenosulfonil)-fenil]-morfolino



25 tert-butil éster de ácido 2-(4-Bromo-fenil)-tiomorfolino-4- carboxílico: A una solución de 2-(4-bromo-fenil)-tiomorfolino (2.80 g; 10.85 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) se agrega di-tert-butil dicarbonato (2.60 g; 11.93 mmol), a 0° C. Después que se completa la adición la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante la noche. Posteriormente, el solvente se retira in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂) para proporcionar tert-butil éster de ácido 2-(4-bromofenil)- tiomorfolino-4- carboxílico (3.61 g).



30 tert-butil éster de ácido 2-(4-yodo-fenil)-tiomorfolino-4- carboxílico: A una solución desgasificada de tert-butil éster de ácido 2-(4-bromofenil)- tiomorfolino-4- carboxílico (0.75 g; 2.09 mmol) y N, N'-dimetiletilenodiamina (0.11 mL; 1.05 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agrega CuI (39.9 mg; 0.21 mmol) y NaI (0.78 g; 5.23 mmol). La mezcla resultante se calienta en un recipiente cerrado, a 130° C, durante 3 días. Después de enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla se concentra in vacuo, y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/hexanos 1:1) para proporcionar tert-butil éster de ácido 2-(4-yodo-fenil)-tiomorfolino-4- carboxílico (0.35 g).

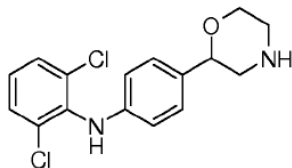


40 tert-butil éster de ácido 2-(4-Bromo-fenil)-1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolino-4- carboxílico: A una solución de tert-butil éster de ácido 2-(4-bromo-fenil)-tiomorfolino-4- carboxílico (3.60 g; 10.05 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) se agrega ácido 3-

5 cloroperoxibenzoico (5.20 g; 30.14 mmol), a 0° C. La mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente, y posteriormente, se agrega una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y la mezcla se agita durante otros 30 min. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con EtOAc. Las capas de EtOAc combinadas se lavan dos veces con una solución acuosa de Na₂CO₃. Las capas orgánicas combinadas se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran in vacuo para proporcionar tert-butil éster de ácido 2-(4-bromo-fenil)-1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolino-4-carboxílico (4.06 g) que se utiliza como tal en la siguiente etapa.

El siguiente compuesto se hace en una forma similar:

10 tert-butil éster de ácido 2-(4-yodo-fenil)-1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolino-4-carboxílico



15 (2, 6-Dicloro-fenil)-(4-morfolin-2-il-fenil)-amina : A una solución de [4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenil]-(2, 6-dicloro-fenil)-amina (0.72 g; 1.74 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 mL) se agrega, en forma de gotas, ACE-Cl (0.40 mL; 3.66 mmol) a 0° C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, durante la noche, y posteriormente se concentra in vacuo. Al residuo se agrega tolueno y la mezcla se concentra in vacuo. Esta última etapa se repite dos veces. Al residuo final se agrega MeOH (5 mL), y esta mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. Una vez más la mezcla se concentra in vacuo. El residuo se somete a partición entre EtOAc y NaOH acuoso 2 M. Las capas se separan, y la capa orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra, y se concentra in vacuo para proporcionar (2, 6-dicloro-fenil)-(4-morfolin-2-il-fenil)-amina (0.34 g); que se utiliza como tal.

Los siguientes compuestos se hacen en una forma similar:

25 (2, 6-Dimetil-fenil)-(4-morfolin-2-il-fenil)-amina[4-(4-morfolin-2-il)-fenil]-(3-trifluorometilfenil)- metanona

(2, 6-Dimetil-fenil)-(4-morfolin-2-il-fenil)-metanona

30 2-[4-(3-Trifluorometil-fenoxi)-fenil]-morfolino

2-(4-o-Toliloxi-fenil)-morfolino

2-[4-(2, 6-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolino

35 (4-morfolin-2-il-fenil)-o-tolil-metanona

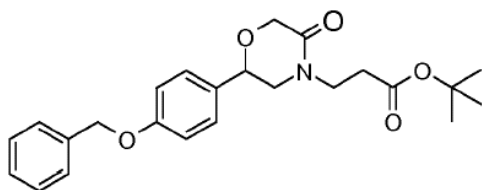
(2, 6-Dicloro-fenil)-(4-morfolin-2-il-fenil)-metanona

40 2-[3-Cloro-4-(2, 6-dicloro-fenoxi)-fenil]-morfolino

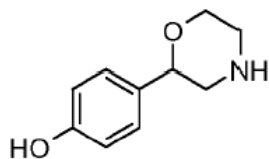
2-[4-(2, 6-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-morfolino

2-[4-(2, 3-dicloro-fenilsulfanil)-fenil]-morfolino

45 2-(4-o-Tolilsulfanil-fenil)-morfolino



50 tert-butil éster de ácido 3-[2-(4-Benciloxi-fenil)-5-oxo-morfolin-4-il]- propiónico: A una mezcla de 6-(4-benciloxi-fenil)-morfolin-3-ona (13.40 g; 47.3 mmol) y NaOH en polvo (3.78 g; 94.6 mmol) en THF (250 mL) se agrega tert-butil acrilato (13.7 mL; 94.6 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y posteriormente se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (SiO₂, Et₂O) para proporcionar tert-butil éster de ácido 3-[2-(4-benciloxifenil)-5-oxo-morfolin-4-il]- propiónico (14.20 g).



5 4-morpholin-2-yl-phenol: A una solución de 4-bencil-2-(4-benciloxi-fenil)-morfolino (8.35 g; 23.2 mmol) en Me-OH (100 mL) se agrega una cantidad catalítica de hidróxido de paladio (0.65 g; ~20 % en peso sobre carbono, húmedo). La mezcla resultante se trata con hidrógeno (1 atm.) a temperatura ambiente, durante la noche. Posteriormente, la mezcla se filtra sobre tierras diatomáceas, se enjuaga con MeOH, y se concentra in vacuo para proporcionar 4-morpholin-2-yl-phenol (4.00 g), que se utiliza como tal.

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

2-(4-bencenosulfonil-fenil)-morfolino

15 2-[4-(Tolueno-2-sulfonil)-fenil]-morfolino

2-[4-(2-Cloro-bencenosulfonil)-fenil]-morfolino

2-[4-(2, 6-Dicloro-bencenosulfonil)-fenil]-morfolino

20 4-morpholin-2-yl-3-trifluorometil-fenol

3-Fluoro-4-morpholin-2-yl-fenol

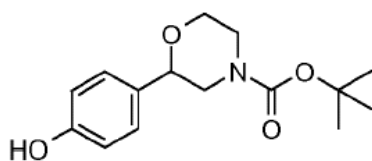
25 4-(2-Metil-morpholin-2-yl)-fenol

3-morpholin-2-yl-fenol

4-(5,5-Dimetil-morpholin-2-yl)-fenol

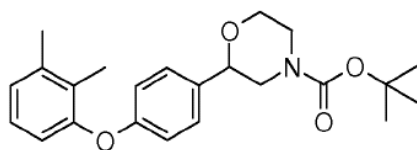
30 4-(6,6-Dimetil-morpholin-2-yl)-fenol

tert-butil éster de ácido 3-[2-(4-Hidroxi-fenil)-5-oxo-morpholin-4-yl]-propiónico



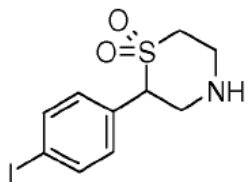
35 tert-butil éster de ácido 2-(4-Hidroxi-fenil)-morfolino-4-carboxílico: Una mezcla de 4-morpholin-2-yl-phenol (0.99 g; 5.41 mmol) y di-tert-butil dicarbonato (1.18 g; 5.41 mmol) en CH₃CN (50 mL) se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Posteriormente, la mezcla resultante se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂:CH₃OH 97:3) para proporcionar tert-butil éster de ácido 2-(4-hidroxi-fenil)-morfolino-4-carboxílico (1.15 g).

40



45 tert-butil éster de ácido 2-[4-(2, 3-Dimetil-fenoxy)-fenil]-morfolino-4-carboxílico: A una solución desgasificada de tert-butil éster de ácido 2-(4-hidroxi-fenil)-morfolino-4-carboxílico (10.23 g; 36.6 mmol), y 1-yodo-2, 3-dimetilbenceno (10.62 g; 45.8 mmol) en DMSO (50 mL), se agrega ácido picolínico (0.90 g; 7.3 mmol), CuI (0.70 g; 3.7 mmol) y K₃PO₄ (15.55 g; 73.3 mmol). La mezcla resultante se calienta durante la noche, a 90° C. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se agrega solución salina y la mezcla se extrae con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas

combinadas se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (SiO_2 , CH_2Cl_2) para proporcionar tert-butil éster de ácido 2-[4-(2, 3- dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolino-4- carboxílico.



5

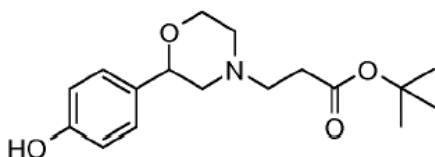
1,1-dióxido 2-(4-yodo-fenil)-tiomorfolino: Se agrega cloruro de acetilo (2.8 mL, 39.4 mmol) a etanol (35 mL). La solución resultante se agrega a tert-butil éster de ácido 2-(4-yodo-fenil)-1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolino-4- carboxílico (2.16 g; 4.94 mmol), a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita a 55° C durante 2 horas, y posteriormente, a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión resultante se concentra in vacuo, y se trata con $i\text{PR}_2\text{O}$. El precipitado formado se recolecta mediante filtración y se seca in vacuo para proporcionar 1,1 -dióxido de clorhidrato 2-(4-yodo-fenil)- tiomorfolino (1.78 g).

10

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

15

2-[4-(2, 3-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolino



20

tert-butil éster de ácido 3-[2-(4-Hidroxi-fenil)-morfolin-4- il]- propiónico: Una mezcla de 4-morfolin-2-il-fenol (3.95 g; 22.0 mmol), y tert-butil acrilato (9.60 mL; 66.1 mmol) en CH_3CN (100 mL) se calienta bajo reflujo durante la noche. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía de columna (SiO_2 , Et_2O) para proporcionar tert-butil éster de ácido 3-[2-(4-hidroxi-fenil)-morfolin-4- il]- propiónico (5.22 g).

25

Los siguientes compuestos se hacen en una forma similar:

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dicloro-fenilamino)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico

30

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dimetil-fenilamino)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dimetil-benzoil)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico

35

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dicloro-benzoil)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(3-Trifluorometil-benzoil)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(3-Trifluorometil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico

40

tert-butil éster de ácido 3-[2-(4-o-Toliloxi-fenil)-morfolin-4- il]- propiónico

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico

45

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2-Metil-benzoil)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico

tert-butil éster de ácido 3-[2-(4-Hidroxi-2-trifluorometil-fenil)-morfolin-4- il]- propiónico.

tert-butil éster de ácido 3-[2-(2-Fluoro-4- hidroxi-fenil)-morfolin-4- il]- propiónico.

50

tert-butil éster de ácido 3-[2-(3-Hidroxi-fenil)-morfolin-4- il]- propiónico

tert-butil éster de ácido 3-[2-(4-Hidroxi-fenil)-5,5-dimetil-morfolin-4- il]- propiónico

tert-butil éster de ácido 3-[6- (4-Hidroxi-fenil)-2,2-dimetil-morfolin-4- il]- propiónico

tert-butil éster de ácido 3-{2-[3-Cloro-4-(2,6-dicloro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

tert-butil éster de ácido 3-{2-(4-bencenosulfonil-fenil)-morfolin-4-il}-propiónico.

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(Tolueno-2-sulfonil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-bencenosulfonil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-bencenosulfonil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

tert-butil éster de ácido 3-{2-(4-Hidroxi-fenil)-2-metil-morfolin-4-il}-propiónico

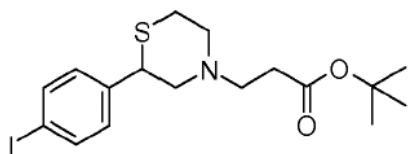
tert-butil éster de ácido 3-{2-(4-Bromo-fenil)-tiomorfolin-4-il}-propiónico

tert-butil éster de ácido 3-{2-(4-yodo-fenil)-1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il}-propiónico

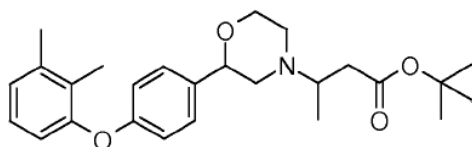
tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2,6-Dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

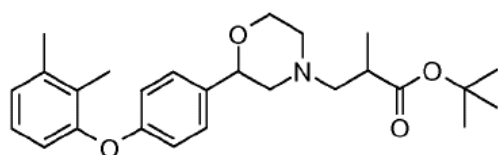
tert-butil éster de ácido 3-{2-(4-o-Tolilsulfanil-fenil)-morfolin-4-il}-propiónico



tert-butil éster de ácido 3-{2-(4-yodo-fenil)-tiomorfolin-4-il}-propiónico: A una solución desgasificada de tert-butil éster de ácido 3-{2-(4-bromo-fenil)-tiomorfolin-4-il}-propiónico (22.15 g; 57.33 mmol) y *N,N'*-dimetiletlenodiamina (3.05 mL; 28.7 mmol) en 1,4-dioxano (250 mL) se agrega CuI (1.09 g; 5.73 mmol), y NaI (21.48 g; 143.33 mmol). La mezcla resultante se calienta a 130° C, durante 4 días, en matraz sellado. Después de enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla se concentra in vacuo y se purifica mediante cromatografía de columna (SiO₂ Et₂O / hexanos 2:3) para proporcionar tert-butil éster de ácido 3-{2-(4-yodofenil)-tiomorfolin-4-il}-propiónico (19.30 g).

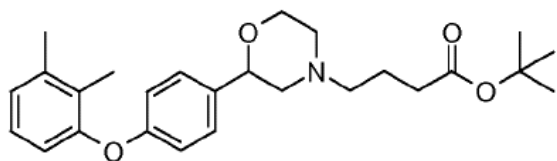


tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2,3-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-butírico: Una mezcla de 2-[4-(2,3-dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolino (1.00 g; 3.13 mmol), tert-butil acetoacetato (2.07 mL; 12.5 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (1.86 g; 8.75 mmol), y a una gota de ácido acético, en 1,2-dicloroetano (20 mL) se agita durante la noche, a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trata con NaHCO₃ acuoso al 5% y se extrae con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secan (Na₂SO₄), se filtran, se concentran in vacuo, y se purifica mediante cromatografía de columna (SiO₂, Et₂O / hexanos 1:3) para proporcionar tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2,3-dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-butírico (1.17 g)



tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2,3-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2-metil-propiónico: Una mezcla de 2-[4-(2,3-dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolino (0.60 g; 1.9 mmol), tert-butil metacrilato (0.61 ml; 3.8 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0.84 ml; 5.6 mmol), y DMF (10 mL) se calienta a 140° C, durante la noche, en un recipiente cerrado. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se somete a partición entre NaHCO₃ acuoso al 5% y EtOAc. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra, y se concentra in vacuo. El residuo se purifica

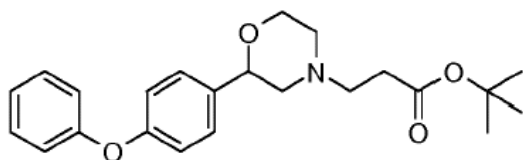
mediante cromatografía de columna (SiO₂, Et₂O / hexanos 1:9) para proporcionar tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2, 3-dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2-metil-propiónico (0.27 g).



5

tert-butil éster de ácido 4-{2-[4-(2, 3-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-butírico: Una mezcla de 2-[4-(2, 3-dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolino (0.40 g; 1.2 mmol), K₂CO₃ (0.49 g; 3.6 mmol), KI (0.22 g; 1.31 mmol), tert-butil éster de ácido 4-bromo-butírico (0.32 g; 1.43 mmol), y CH₃CN (30 mL), se calienta bajo reflujo, durante la noche. Después de enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla se concentra in vacuo, y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna (SiO₂, Et₂O / hexanos 1:1) para proporcionar tert-butil éster de ácido 4-{2-[4-(2, 3-dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-butírico (0.38 g).

10



15

tert-butil éster de ácido 3-[2-(4-fenoxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico: A una mezcla de Cs₂CO₃ (70 mg; 0.21 mmol), tert-butil éster de ácido 3-[2-(4-Hidroxil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico (33.8 mg, 0.11 mmol) y bromobenceno (12, 6 mL, 0.12 mmol) se agrega 0.5 mL de una solución madre de catalizador frescamente preparado (véase adelante) en un frasco para microondas de 2-5mL Biotage® I. El frasco se enjuaga brevemente con N₂ y se sella para mantener una atmósfera semi-inerte. La mezcla resultante se calienta durante 22h, a 140 ° C. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se agrega agua (5 mL) y la mezcla se extrae con EtOAc (1x7.5 mL, 2x5 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentran in vacuo, y el residuo se purifica mediante TLC preparativo (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 99:1) para proporcionar tert-butil éster de ácido 3-[2-(4-fenoxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico (49 mg). La solución madre de catalizador se prepara como sigue: A una suspensión de yoduro de cobre (I) (73 mg, 0.16 mmol) en tolueno anhidro (9 mL) se agrega 1-butylimidazol (127mL; 120 mg; 0.41 mmol). La solución se purga con N₂ durante 15 min. y se agita vigorosamente bajo todo el Cul que se ha disuelto completamente.

20

25

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

30

Tert-butil éster de ácido 3-[2-[4-(3-Trifluorometoxi-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico

tert-butil éster de ácido 3-[2-[4-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico

tert-butil éster de ácido 3-[2-[4-(4-morfolin-4-il-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico

35

tert-butil éster de ácido 3-[2-[4-(3-Cloro-4-metil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico

tert-butil éster de ácido 3-[2-[4-(2,5-Bis-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico

40

tert-butil éster de ácido 3-[2-[4-(2, 4, 6-Trifluoro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico tert-butil éster de ácido 3-[2-[4-(Quinolin-3-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico

tert-butil éster de ácido 3-[2-[4-(2, 3-Difluoro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico

45

tert-butil éster de ácido 3-[2-[4-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico

tert-butil éster de ácido 3-[2-[4-(3-Difluorometoxi-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico

tert-butil éster de ácido 3-[2-[4-(3-Dimetilamino-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico

50

tert-butil éster de ácido 3-[2-[4-(1-Oxo-indan-5-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico

tert-butil éster de ácido 3-[2-[4-(Isoquinolin-5-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico

tert-butil éster de ácido 3-[2-[4-(4-Cloro-2-metil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico

- tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(4-Butil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- 5 tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(Pirimidin-2-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(Naftalen-1- iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- 10 tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2-Fluoro-6-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(4-Difluorometoxi-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(Piridin-2-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- 15 tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(Isoquinolin-4- iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- metil éster de ácido 3-{4-[4-(2-tert-Butoxicarbonil-etil)-morfolin-2-il]-fenoxi}-benzoico
- 20 tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2-Trifluorometil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-m-Toliloxi-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(3,5-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- 25 tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(Piridin-3-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(4-Fluoro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- 30 tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2, 3-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2,4-Difluoro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2,4-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- 35 tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2-Metoxi-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(3,5-Difluoro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- 40 tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(1-Oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5- iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(4-Metoxi-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(3, 4-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- 45 tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(4-Trifluorometil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2,5-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- 50 tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(3-Fluoro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(3-Metoxi-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(Benzo[1,3]dioxol-5- iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- 55 tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(3-Fluoro-4- metil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- 60 tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(4-Acetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(Bifenil-4- iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(4-Benciloxi-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico
- 65 tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(4-Trifluorometoxi-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2-Trifluorometoxi-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2-Acetilamino-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2-Fluoro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2,5-Difluoro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2, 3-Dicloro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(p-Toliloxi-fenil)-morfolin-4-il]- propiónico

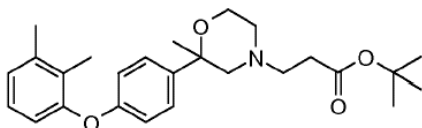
tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(3, 4-Dicloro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(3,5-Bis-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico

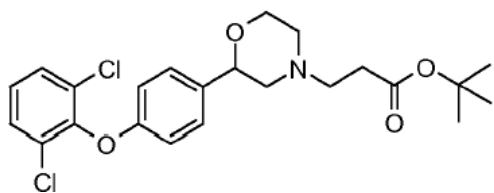
tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(3,5-Dicloro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(Naftalen-2-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dimetil-fenoxi)-fenil]-5-oxo-morfolin-4-il}- propiónico



tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2, 3-Dimetil-fenoxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}- propiónico: A una solución desgasificada de tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2-hidroxil-fenil)-2-metil-morfolin-4-il]- propiónico (1.07 g; 3.33 mmol), y 3-yodo-o-xileno (0.97 g; 4.16 mmol) en DMSO (20 mL) se agrega ácido picolínico (82 mg; 0.67 mmol), CuI (63.4 mg; 0.33 mmol) y polvo (1.41 g; 6.66 mmol). La mezcla resultante se calienta durante 24 h, a 90° C. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se agrega solución salina y la mezcla se extrae con CH₂Cl₂. Las capas combinadas se secan (Na₂SO₄), se filtran, y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (SiO₂, Et₂O/hexanos 1:1) para proporcionar tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2, 3-dimetil-fenoxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}- propiónico (1.32 g).



tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dicloro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico: Una mezcla de tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2-hidroxil-fenil)-morfolin-4-il]- propiónico (200 mg; 0.65 mmol), 2, 6-diclorofluorobenceno (107.35 mg; 0.65 mmol) y K₂CO₃ (134.9 mg; 0.98 mmol), en DMF (10 mL) se calienta a 100° C, durante 2 días. Después de enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla se diluye con Et₂O y se lava con agua (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secan (Na₂SO₄), se filtran, y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (Et₂O) para proporcionar tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2, 6-dicloro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico: (150.00 mg).

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

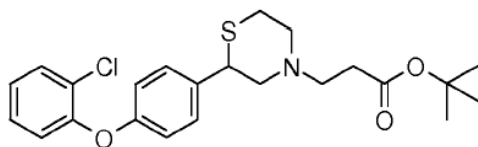
tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dicloro-fenoxi)-fenil]-5,5-dimetil-morfolin-4-il}- propiónico

tert-butil éster de ácido 3-{6-[4-(2, 6-Dicloro-fenoxi)-fenil]-2,2-dimetil-morfolin-4-il}- propiónico

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dicloro-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dicloro-fenoxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dicloro-fenoxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}- propiónico



5 tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-fenoxi)-fenil]-tiomorfolin-4-il}- propiónico: A una solución desgasificada de tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2-yodo-fenil)-tiomorfolin-4-il}- propiónico (0.40 g; 0.92 mmol), y 2-clorofenol (0.28 g; 2.22 mmol) en DMSO, se agrega ácido picolínico (22.7 mg; 0.18 mmol), CuI (17.6 mg; 0.09 mmol) y K₃PO₄ (0.78 g; 3.69 mmol). La mezcla resultante se calienta durante la noche, a 90° C. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se
10 agrega agua y la mezcla se extrae con CH₂Cl₂. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (SiO₂, Et₂O / hexanos 1:2) para proporcionar tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-fenoxi)- fenil]-tiomorfolin-4-il}- propiónico (0.15 g).

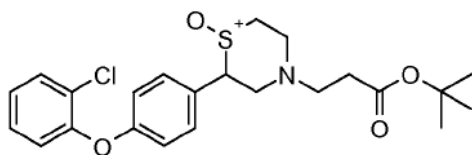
Los siguientes compuestos se preparan de acuerdo con un método similar:

15 tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2, 3-Dimetil-fenoxi)-fenil]-tiomorfolin-4-il}- propiónico

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-metil-fenoxi)-fenil]-tiomorfolin-4-il}- propiónico

20 El siguiente compuesto se prepara de acuerdo con un método similar a partir de tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2-yodo-fenil)-1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il}- propiónico:

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2, 3-Dimetil-fenoxi)-fenil]-1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il}- propiónico



25 tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-fenoxi)-fenil]-1-oxo-tiomorfolin-4-il}- propiónico: A una solución de tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-fenoxi)-fenil]-tiomorfolin-4-il}- propiónico (0.28 g; 0.65 mmol) en MeOH (10 mL) se agrega en forma de gotas, una solución de OXONE® (0.20 g; 0.32 mmol) en agua (10 mL), a 0° C. La mezcla se agita durante 2 horas a 0° C, y luego se deja calentar a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, se
30 agregan agua, solución salina, y NH₄OH acuoso al 25 % y la mezcla se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂ / MeOH 98:2) para proporcionar tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-fenoxi)-fenil]-1-oxo-tiomorfolin-4-il}- propiónico (0.19 g).

35 El siguiente compuesto se hace en una forma similar:

tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2, 3-Dimetil-fenoxi)-fenil]-1-oxo-tiomorfolin-4-il}- propiónico

40 §4. Síntesis de compuestos específicos (Véase Tabla 1)

Método A:

45 Compuesto 1: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dicloro-fenilamino)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico: tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-fenilamino)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico (0.36 g; 0.80 mmol) se trata con HCl en 1,4-dioxano (3.99 mL; 4.00 mol/L; 15.95 mmol) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se retira in vacuo y el residuo se trata con iPR₂O. El precipitado formado se recolecta mediante filtración y se seca in vacuo, durante la noche para proporcionar clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dicloro-fenilamino)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico (0.30 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2.83- 2.98 (1 H, m) 2.98- 3.20 (1 H, m) 3.21- 3.36 (1 H, m)₃, 3.8- 3.48 (1 H, m) 3.49- 3.55 (1 H, m) 3.97 (1 H, t, J = 12.6 Hz) 4.04- 4.18 (1 H, m) 4.72 (1 H, d) 6.53 (1 H, d) 7.14 (1 H, d) 7.29 (1 H, t, J = 8.1 Hz) 7.57 (1 H, d) 8.03 (1 H, s).

50 Los siguientes compuestos se hacen en una forma similar:

ES 2 570 744 T3

- 5
 Compuesto 2: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dimetil-fenilamino)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2.12 (s, 6 H) 2.85– 2.94 (m, 2 H) 3.02– 3.14 (m, 2 H) 3.27– 3.35 (m, 2 H) 3.40– 3.54 (m, 2 H) 3.92– 4.12 (m, 2 H) 4.70 (d, J = 11.3 Hz, 1 H) 6.40 (d, J = 8.8 Hz, 2 H) 7.05– 7.15 (m, 5 H) 7.50 (bs, 1 H) 11.8 (bs, 1 H) 12.8 (bs, 1 H).
- 10
 Compuesto 3: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dimetil-benzoil)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico: ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.09 (s, 6 H), 2.91 (t, J = 7 Hz, 2 H) 3.13 (t, J = 12 Hz, 1 H) 3.51 (t, J = 7 Hz, 2 H) 3.62 (d, J = 12 Hz, 1 H) 3.76 (d, J = 12 Hz, 1 H) 4.0– 4.1 (m, 1 H) 4.32 (dd, J = 13 Hz J = 3 Hz, 1 H) 4.93 (bd, J = 12 Hz, 1 H) 7.15 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.30 (dd, J = 8 Hz, 1 H) 7.61 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 2 H).
- 15
 Compuesto 4: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(3-Trifluorometil-benzoil)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.95 (t, J = 7 Hz, 2 H) 3.19 (t, J = 12 Hz, 1 H) 3.54 (t, J = 7 Hz, 2 H) 3.6– 3.8 (m, 1 H) 3.82 (d, J = 13 Hz, 1 H) 4.09 (t, J = 12 Hz, 1 H) 4.3– 4.4 (m, 1 H) 4.9– 5.0 (m, 1 H) 7.66 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.78 (t, J = 8 Hz, 1 H) 7.86 (d, J = 8 Hz, 2 H) 7.9– 8.1 (m, 3 H).
- 20
 Compuesto 5: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-Metil-benzoil)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.30 (s, 3 H) 2.93 (t, J = 7 Hz, 2 H) 3.16 (dd, J = 12 Hz J = 12 Hz, 1 H) 3.53 (t, J = 7 Hz, 2 H) 3.64 (d, J = 12 Hz, 1 H) 3.78 (d, J = 12 Hz, 1 H) 4.07 (dt, J = 13 Hz J = 2 Hz, 1 H) 4.33 (dd, J = 13 Hz J = 3 Hz, 1 H) 4.95 (dd, J = 12 Hz J = 2 Hz, 1 H) 7.3– 7.5 (m, 3 H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 2 H).
- 25
 Compuesto 6: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dicloro-benzoil)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.92 (t, J = 7 Hz, 2 H) 3.14 (t, J = 12 Hz, 1 H) 3.60– 3.68 (m, 2 H) 3.76– 3.80 (m, 1 H) 4.06 (t, J = 13 Hz, 1 H) 4.33 (dd, J = 13 Hz J = 3 Hz, 1 H) 4.95 (d, J = R₁ Hz, 1 H) 7.53– 7.55 (m, 3 H), 7.64 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.85 (d, J = 8 Hz, 2 H).
- 30
 Compuesto 7: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-o-Toliloxi-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.17 (s, 3 H) 2.90 (t, J = 7 Hz, 2 H) 3.14 (t, J = 12 Hz, 1 H) 3.2– 3.3 (m, 1 H) 3.49 (t, J = 7 Hz, 2 H) 3.5– 3.7 (m, 2 H) 4.01 (t, J = 12 Hz, 1 H) 4.2– 4.3 (m, 1 H) 4.7– 4.8 (m, 1 H) 6.8– 6.9 (m, 3 H) 7.0– 7.4 (m, 5 H).
- 35
 Compuesto 8: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(3-Trifluorometil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.90 (t, J = 7 Hz, 2 H) 3.15 (t, J = 12 Hz, 1 H) 3.50 (t, J = 7 Hz, 2 H) 3.59 (d, J = 12 Hz, 1 H) 3.69 (d, J = 13 Hz, 1 H) 4.02 (t, J = 13 Hz, 1 H) 4.28 (dd, J = 13 Hz J = 3 Hz, 1 H) 4.7– 4.9 (m, 1 H) 7.09 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.2– 7.3 (m, 2 H) 7.4– 7.6 (m, 4 H).
- 40
 Compuesto 9: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.07 (s, 6 H), 2.88 (t, J = 7 Hz, 2 H) 3.13 (t, J = 12 Hz, 1 H) 3.2– 3.3 (m, 1 H) 3.48 (t, J = 7 Hz, 2 H) 3.58 (d, J = 13 Hz, 1 H) 3.99 (t, J = 12 Hz, 1 H) 4.24 (dd, J = 13 Hz J = 3 Hz, 1 H) 4.7– 4.8 (m, 1 H) 6.75 (d, J = 9 Hz, 2 H) 7.0– 7.2 (m, 3 H), 7.34 (d, J = 9 Hz, 2 H).
- 45
 Compuesto 10: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dicloro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2.87 (2 H, ddd, J = 11.8, 3.7, 3.5 Hz) 3.02– 3.18 (2 H, m) 3.32(2 H, t, J = 8.5 Hz) 3.47 (2 H, dd, J = 13.3, 1.1 Hz) 3.58– 3.67 (1 H, m) 3.97 (1 H, t, J = 12.5 Hz) 4.10– 4.19 (1 H, m) 4.80 (1 H, d, J = 11.6 Hz) 6.83– 6.89 (2 H, m) 7.34– 7.43 (3 H, m) 7.67 (2 H, d, J = 8.3 Hz).
- 50
 Compuesto 69: clorhidrato de ácido 3-{2-[3-Cloro-4- (2, 6-dicloro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico Pf = 224– 227° C.
- 55
 Compuesto 70: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dicloro-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico Pf = 207– 209° C.
- 60
 Compuesto 71: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dicloro-fenoxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico Pf = 135– 136° C.
- 65
 Compuesto 72: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dicloro-fenoxi)-fenil]-5,5-dimetil-morfolin-4- il}- propiónico ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.41 (s, 6 H) 2.90– 3.02 (m, 3 H) 3.12– 3.23 (m, 1 H) 3.53– 3.63 (m, 2 H) 3.77– 3.83 (m, 1 H) 3.94– 4.00 (m, 1 H) 4.96 (dd, J = 11.3, 2.6 Hz, 1 H) 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2 H) 7.36– 7.44 (m, 3 H) 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) 11.2 (bs, 1 H) 12.7 (bs, 1 H).
- Compuesto 73: ácido 3-{6-[4-(2, 6-Dicloro-fenoxi)-fenil]-2,2-dimetil-morfolin-4- il}- propiónico ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.26 (s, 3 H) 1.49 (s, 3 H) 2.83– 2.93 (m, 2 H) 3.25– 3.34 (m, 2 H) 3.35– 3.55 (m, 4 H) 4.92 (d, J = 11.0 Hz, 1 H) 6.85(d, J = 8.8 Hz, 2 H) 7.33– 7.42 (m, 3 H) 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) 10.5 (bs, 1 H) 12.9 (bs, 1 H).
- Compuesto 74: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-bencenosulfonil-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2.85– 2.92 (m, 2 H) 2.95– 3.05 (m, 1 H) 3.06– 3.19 (m, 1 H) 3.21– 3.38 (m, 2 H) 3.45– 3.52 (m, 1 H) 3.65– 3.72 (m, 1 H) 3.98– 4.08 (m, 1 H) 4.18 (d, J = 11.0 Hz, 1 H) 4.97 (d, J = 11.0 Hz, 1 H) 7.61– 7.73 (m, 5 H) 7.93– 8.05 (m, 4 H) 11.5 (bs, 1 H) 12.8 (bs, 1 H)

5 Compuesto 75: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(Tolueno-2-sulfonyl)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.37 (s, 3 H) 2.87– 2.93 (m, 2 H) 2.97– 3.07 (m, 1 H) 3.08– 3.19 (m, 1 H) 3.24– 3.36 (m, 2 H) 3.49 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H) 3.71 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H) 4.00– 4.10 (m, 1 H) 4.14– 4.22 (m, 1 H) 5.01 (d, *J* = 10.7 Hz, 1 H) 7.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H) 7.50– 7.58 (m, 1 H) 7.59– 7.67 (m, 3 H) 7.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H) 8.13 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1 H) 11.8 (bs, 1 H) 12.6 (bs, 1 H).

10 Compuesto 76: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-bencenosulfonyl)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.85– 2.91 (m, 2 H) 2.98– 3.09 (m, 1 H) 3.09– 3.19 (m, 1 H) 3.22– 3.38 (m, 2 H) 3.49 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H) 3.73 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H) 3.98– 4.10 (m, 1 H) 4.15– 4.23 (m, 1 H) 5.01 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H) 7.63– 7.78 (m, 5 H) 7.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H) 8.31 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1 H) 11.6 (bs, 1 H) 12.7 (bs, 1 H).

15 Compuesto 77: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dicloro-bencenosulfonyl)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.82– 2.91 (m., 2 H) 2.96– 3.09 (m, 1 H) 3.09– 3.19 (m, 1 H) 3.39– 3.55 (m, 3 H) 3.73 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H) 3.96– 4.08 (m, 1 H) 4.15– 4.24 (m, 1 H) 4.99 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H) 7.62– 7.73 (m, 5 H) 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H) 11.2 (bs, 1 H) 12.6 (bs, 1 H)

20 Compuesto 78: ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dimetil-fenoxi)-fenil]-5-oxo-morfolin-4-il}-propiónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.05 (s, 6 H) 2.47– 2.55 (m, 2 H) 3.39– 3.62 (m, 4 H) 4.20 (s, 2 H) 4.77– 4.83 (m, 1 H) 6.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H) 7.08– 7.20 (m, 3 H) 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H) 12.5 (bs, 1 H).

25 Compuesto 79: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dicloro-fenoxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}-propiónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.82– 3.74 (m, R₁ H) 3.95– 4.15 (m, 2 H) 6.85 (br. s., 2 H) 7.36– 7.43 (m, 1 H) 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H) 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H) 10.88– 11.13 (br. s., 1 H) 12.58– 13.03 (br. s., 1 H).

30 Compuesto 80: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2, 3-Dimetil-fenoxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}-propiónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.07 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.82– 3.74 (m, R₁ H) 3.95– 4.15 (m, 2 H) 6.73– 6.90 (m., 3 H) 7.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H) 7.12 (t, *J* = 8.5 Hz, 1 H) 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H) 10.88– 11.13 (br. s., 1 H) 12.58– 13.03 (br. s., 1 H).

35 Compuesto 81: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.35 (s, 6 H) 2.85– 2.96 (m, 2 H) 2.99– 3.17 (m, 2 H) 3.31 (br. s., 2 H) 3.46 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H) 3.53– 3.63 (m, 1 H) 3.94– 4.17 (m, 2 H) 4.82 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H) 6.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H) 7.23– 7.36 (m, 5 H) 11.0– 12.9 (m, 2 H).

40 Compuesto 82: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2, 3-Dicloro-fenilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.82– 2.96 (m, 2 H) 3.03– 3.21 (m, 2 H) 3.34 (br. s., 2 H) 3.50 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H) 3.70 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H) 3.98– 4.10 (m, 1 H) 4.18 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H) 4.94 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H) 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H) 7.29 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H) 7.46– 7.58 (m, 5 H) 11.0– 12.9 (m, 2 H).

45 Compuesto 83: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(o-Tolilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.32 (s, 3 H) 2.85– 2.92 (m, 2 H) 2.99– 3.17 (m, 2 H) 3.31 (br. s., 2 H) 3.44 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H) 3.58– 3.68 (m, 1 H) 3.94– 4.04 (m, 1 H) 4.12– 4.20 (m, 1 H) 4.82 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H) 7.18– 7.40 (m, 8 H) 11.0– 12.9 (m, 2 H).

Compuesto 84: clorhidrato de ácido 3-{2-[3-(2, 6-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Pf = 219– 223° C.

Compuesto 85: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2, 3-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-butírico: Pf = 165– 170° C.

50 Compuesto 86: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2, 3-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2-metil-propiónico: Pf = 177– 180° C.

Compuesto 87: clorhidrato de ácido 4-{2-[4-(2, 3-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-butírico: Pf = 225– 227° C.

55 Compuesto 88: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-fenoxi)-fenil]-tiomorfolin-4-il}-propiónico Pf = 155– 160° C.

Compuesto 89: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2, 3-Dimetil-fenoxi)-fenil]-tiomorfolin-4-il}-propiónico Pf = 178– 183° C.

60 Compuesto 90: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-metil-fenoxi)-fenil]-tiomorfolin-4-il}-propiónico Pf = 192.5– 195° C.

65 Compuesto 93: ácido 3-{2-[4-(2, 3-Dimetil-fenoxi)-fenil]-1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il}-propiónico ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.07 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.41 (t, *J* = 7Hz, 2 H), 2.78–2.91 (m, 3 H), 3.05–3.30 (m, 5 H), 4.42 (dd, *J* = 12 y 4 Hz, 1 H), 6.80 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 7.06 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.13 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 12.00–12.70 (bs, 1 H).

Método B:

5 Compuesto 11: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(4-fenoxi-fenil)-morfolin-4- il]- propiónico: se trata tert-butil éster de ácido 3-{2-[4-(4-fenoxi-fenil)- morfolin-4- il]- propiónico (49 mg) con HCl en 1,4-dioxano (0.5 mL; 4.0 mol/L, 2 mmol) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. El retiro del solvente *in vacuo* produce clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(4-fenoxifenil)- morfolin-4- il]- propiónico como un polvo blanco roto amorfo (48 mg). Temperatura ambiente = 1.60 min.

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

10 Compuesto 12: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(3-Trifluorometoxi-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il]- propiónico temperatura ambiente = 1.89 min.

Compuesto 13: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(3-Fluoro-5- trifluorometil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il]- propiónico temperatura ambiente = 1.76 min.

15 Compuesto 14: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(4-morfolin-4- il-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il]- propiónico temperatura ambiente = 1.52 min.

20 Compuesto 15: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(3-Cloro-4- metil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il]- propiónico temperatura ambiente = 1.78 min.

Compuesto 16: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,5-Bis-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il]- propiónico temperatura ambiente = 1.80 min.

25 Compuesto 17: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2, 4, 6-Trifluoro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il]- propiónico temperatura ambiente = 1.66 min.

Compuesto 19: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2, 3-Difluoro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il]- propiónico temperatura ambiente = 1.65 min.

30 Compuesto 20: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il]- propiónico temperatura ambiente = 1.76 min.

35 Compuesto 21: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(3-Difluorometoxi-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il]- propiónico temperatura ambiente = 1.69 min.

Compuesto 22: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(3-Dimetilamino-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il]- propiónico temperatura ambiente = 1.56 min.

40 Compuesto 23: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(1-Oxo-indan-5- iloxi)-fenil]-morfolin-4- il]- propiónico temperatura ambiente = 1.49 min.

Compuesto 24: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(Isoquinolin-5- iloxi)-fenil]-morfolin-4- il]- propiónico temperatura ambiente = 1.32 min.

45 Compuesto 25: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(4-Cloro-2-metil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il]- propiónico temperatura ambiente = 1.76 min.

50 Compuesto 26: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(4-Butil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il]- propiónico temperatura ambiente = 1.92 min.

Compuesto 27: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il]- propiónico temperatura ambiente = 1.81 min.

55 Compuesto 28: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(Pirimidin-2-iloxi)-fenil]-morfolin-4- il]- propiónico temperatura ambiente = 1.31 min.

Compuesto 29: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(Naftalen-1- iloxi)-fenil]-morfolin-4- il]- propiónico temperatura ambiente = 1.73 min.

60 Compuesto 30: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-Fluoro-6-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il]- propiónico temperatura ambiente = 1.70 min.

65 Compuesto 31: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(4-Difluorometoxi-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il]- propiónico temperatura ambiente = 1.68 min.

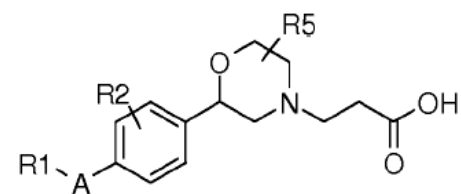
ES 2 570 744 T3

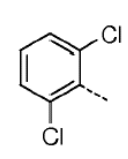
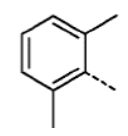
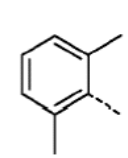
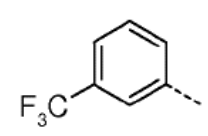
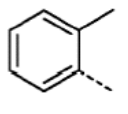
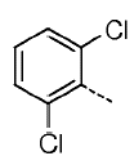
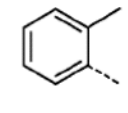
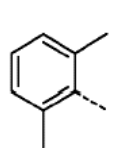
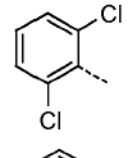
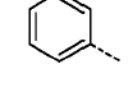
- Compuesto 32: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(Piridin-2-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico temperatura ambiente = 1.41 min.
- 5 Compuesto 33: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(Isoquinolin-4-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico temperatura ambiente = 1.42 min.
- Compuesto 34: metil éster de clorhidrato de ácido 3-{4-[4-(2-Carboxi-etil)-morfolin-2-il]-fenoxi}-benzoico temperatura ambiente = 1.63 min.
- 10 Compuesto 35: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-Trifluorometil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico temperatura ambiente = 1.71 min.
- Compuesto 36: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-m-Toliloxi-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico temperatura ambiente = 1.66 min.
- 15 Compuesto 37: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(3,5-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico temperatura ambiente = 1.73 min.
- Compuesto 38: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(Piridin-3-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico temperatura ambiente = 1.31 min.
- 20 Compuesto 39: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(4-Fluoro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico temperatura ambiente = 1.61 min.
- Compuesto 40: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2, 3-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico temperatura ambiente = 1.74 min.
- 25 Compuesto 41: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,4-Difluoro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico temperatura ambiente = 1.64 min.
- 30 Compuesto 42: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,4-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico temperatura ambiente = 1.74 min.
- Compuesto 43: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-Metoxi-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico temperatura ambiente = 1.57 min.
- 35 Compuesto 44: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(3,5-Difluoro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico temperatura ambiente = 1.66 min.
- Compuesto 45: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(1-Oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico temperatura ambiente = 1.47 min.
- 40 Compuesto 46: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(4-Metoxi-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico temperatura ambiente = 1.59 min.
- 45 Compuesto 47: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(3, 4-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico temperatura ambiente = 1.74 min.
- Compuesto 48: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(4-Trifluorometil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico temperatura ambiente = 1.77 min.
- 50 Compuesto 49: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,5-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico temperatura ambiente = 1.73 min.
- Compuesto 50: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(3-Fluoro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico temperatura ambiente = 1.63 min.
- 55 Compuesto 51: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(3-Metoxi-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico temperatura ambiente = 1.60 min.
- 60 Compuesto 52: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico temperatura ambiente = 1.62 min.
- Compuesto 53: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(3-Fluoro-4- metil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico temperatura ambiente = 1.91 min.
- 65

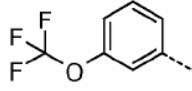
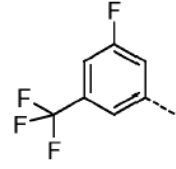
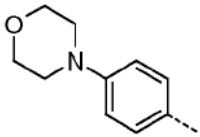
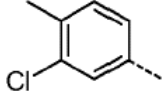
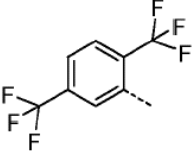
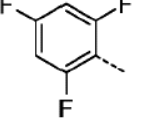
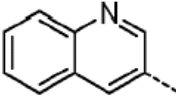
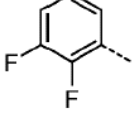
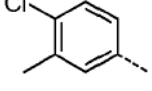
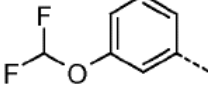
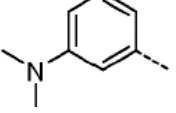
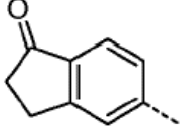
ES 2 570 744 T3

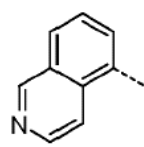
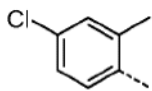
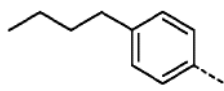
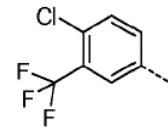
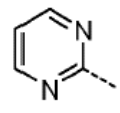
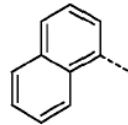
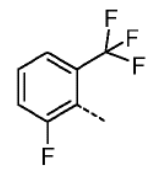
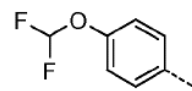
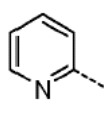
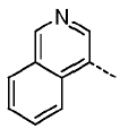
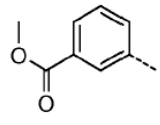
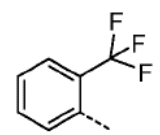
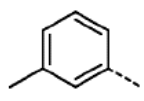
- Compuesto 54: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(4-Metanosulfonyl-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico temperatura ambiente = 1.46 min.
- 5 Compuesto 55: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(4-Acetyl-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico temperatura ambiente = 1.54 min.
- Compuesto 56: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(Biphenyl-4- iloxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico temperatura ambiente = 1.00 min.
- 10 Compuesto 57: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(4-Benzyloxy-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico temperatura ambiente = 1.00 min.
- Compuesto 58: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(4-Trifluoromethoxy-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico temperatura ambiente = 1.78 min.
- 15 Compuesto 59: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-Trifluoromethoxy-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico temperatura ambiente = 1.73 min.
- Compuesto 60: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-Acetyl-amino-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico temperatura ambiente = 1.45 min.
- 20 Compuesto 61: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2-Fluoro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico temperatura ambiente = 1.63 min.
- 25 Compuesto 62: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2,5-Difluoro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico temperatura ambiente = 1.63 min.
- Compuesto 63: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2, 3-Dichloro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico temperatura ambiente = 1.79 min.
- 30 Compuesto 63: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(2, 3-Dichloro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico temperatura ambiente = 1.79 min.
- Compuesto 64: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(p-Toliloxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico temperatura ambiente = 1.66 min.
- 35 Compuesto 65: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(3, 4-Dichloro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico temperatura ambiente = 1.77 min.
- 40 Compuesto 66: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(3,5-Bis-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico temperatura ambiente = 1.96 min.
- Compuesto 67: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(3,5-Dichloro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico temperatura ambiente = 1.82 min.
- 45 Compuesto 68: clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(Naphthalen-2- iloxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico temperatura ambiente = 1.75 min.
- Método C:
- 50 Compuesto 91: sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(2-Chloro-fenoxi)-fenil]-1- oxo-tiomorfolin-4- il}- propiónico: A una solución de propiónico tert-butyl éster de ácido 3-{2-[4-(2-Chloro-fenoxi)-fenil]-1- oxo-tiomorfolin-4- il}- (0.19 g; 0.42 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se agrega TFA (2 mL). La mezcla resultante se agita, a temperatura ambiente, durante la noche se trata con tolueno, y se concentra in vacuo. El residuo se disuelve en CH₂Cl₂ y se concentra in vacuo para proporcionar sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(2-Chloro-fenoxi)-fenil]-1- oxo-tiomorfolin-4- il}- propiónico como un aceite (0.17 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2.83 (t, J = 8 Hz, 2 H), 2.92-3.13 (m, 1 H), 3.21-3.34 (m, 2 H), 3.34-3.44 (m, 2 H), 3.44-3.61 (m, 2 H), 3.86 (t, J = 12 Hz, 1 H), 4.44 (d, J = 12 Hz, 1 H), 7.04 (m, 2 H), 7.23 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.40 (dd, J = 8 y 2 Hz, 1 H), 7.47 (m, 2 H), 7.69 (dd, J = 8 y 2 Hz, 1 H), 11.00-13.00 (bs, 1 H).
- 55 El siguiente compuesto se prepara de acuerdo con un método similar:
- 60 Compuesto 92: sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{2-[4-(2, 3-Dimetil-fenoxi)-fenil]-1- oxo-tiomorfolin-4- il}- propiónico: ¹H- RMN (400 Mhz, DMSO- d₆) δ ppm 1.97 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.75 (t, J = 8 Hz, 2 H), 3.10-3.28 (m, 2 H), 3.28-3.43 (m, 2 H), 3.43-3.63 (m, 2 H), 3.83 (t, J = 12 Hz, 1 H), 4.33 (d, J = 12 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 8 Hz, 2 H), 6.98 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.06 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8 Hz, 2 H), 10.00-12.50 (bs, 1 H).
- 65

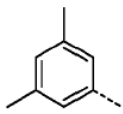
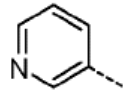
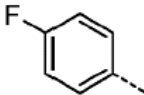
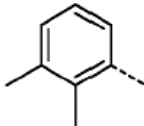
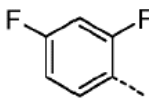
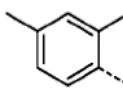
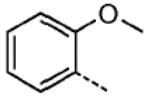
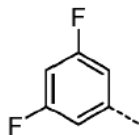
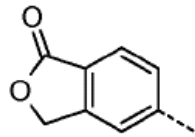
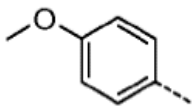
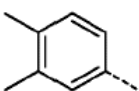
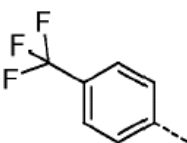
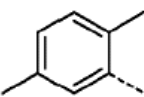
Tabla 1

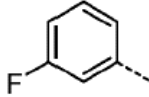
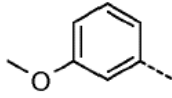
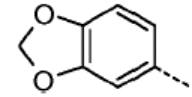
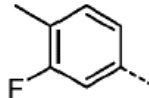
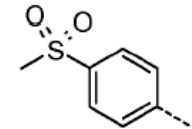
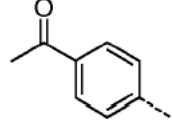
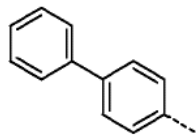
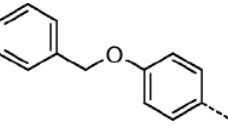
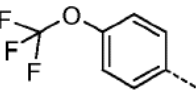
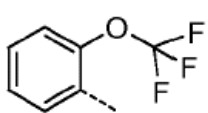
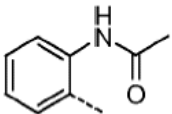
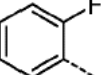
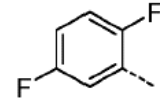


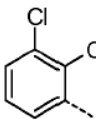
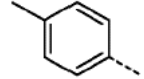
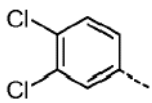
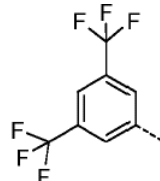
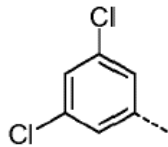
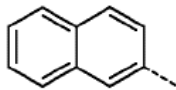
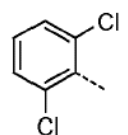
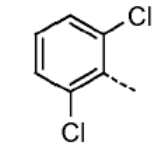
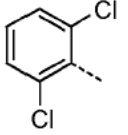
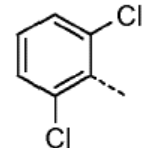
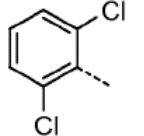
Comp.	R1	A	R2	R5	Método
1		NH	H	H	A
2		NH	H	H	A
3		C=O	H	H	A
4		C=O	H	H	A
5		C=O	H	H	A
6		C=O	H	H	A
7		O	H	H	A
9		O	H	H	A
10		O	H	H	A
11		O	H	H	B

Comp.	R1	A	R2	R5	Método
12		O	H	H	B
13		O	H	H	B
14		O	H	H	B
15		O	H	H	B
16		O	H	H	B
17		O	H	H	B
18		O	H	H	B
19		O	H	H	B
20		O	H	H	B
21		O	H	H	B
22		O	H	H	B
23		O	H	H	B

Comp.	R1	A	R2	R5	Método
24		O	H	H	B
25		O	H	H	B
26		O	H	H	B
27		O	H	H	B
28		O	H	H	B
29		O	H	H	B
30		O	H	H	B
31		O	H	H	B
32		O	H	H	B
33		O	H	H	B
34		O	H	H	B
35		O	H	H	B
36		O	H	H	B

Comp.	R1	A	R2	R5	Método
37		O	H	H	B
38		O	H	H	B
39		O	H	H	B
40		O	H	H	B
41		O	H	H	B
42		O	H	H	B
43		O	H	H	B
44		O	H	H	B
45		O	H	H	B
46		O	H	H	B
47		O	H	H	B
48		O	H	H	B
49		O	H	H	B

Comp.	R1	A	R2	R5	Método
50		O	H	H	B
51		O	H	H	B
52		O	H	H	B
53		O	H	H	B
54		O	H	H	B
55		O	H	H	B
56		O	H	H	B
57		O	H	H	B
58		O	H	H	B
59		O	H	H	B
60		O	H	H	B
61		O	H	H	B
62		O	H	H	B

Comp.	R1	A	R2	R5	Método
63		O	H	H	B
64		O	H	H	B
65		O	H	H	B
66		O	H	H	B
67		O	H	H	B
68		O	H	H	B
69		O	3-Cl	H	A
70		O	2-F	H	A
71		O	2-CF ₃	H	A
72		O	H	5,5-Me ₂	A
73		O	H	2,2-Me ₂	A


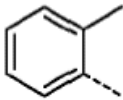
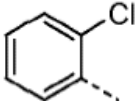
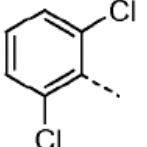
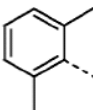
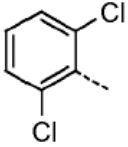
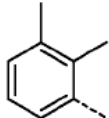
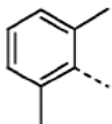
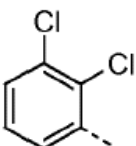
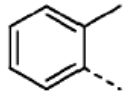
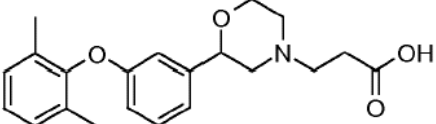
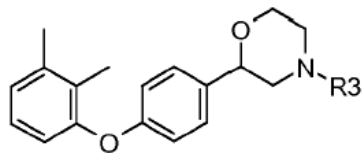
Comp.	R1	A	R2	R5	Método
74		SO₂	H	H	A
75		SO₂	H	H	A
76		SO₂	H	H	A
77		SO₂	H	H	A
78		O	H	5-oxo	A
79		O	H	2-Me	A
80		O	H	2-Me	A
81		S	H	H	A
82		S	H	H	A
83		S	H	H	A
84					A

Tabla 2



Comp. R3 Método

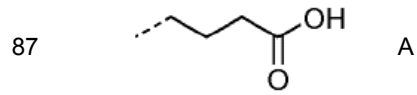
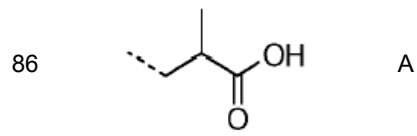
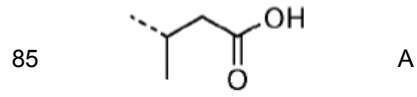
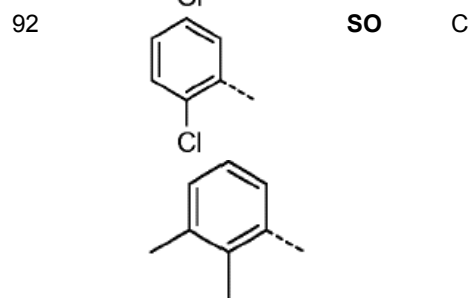
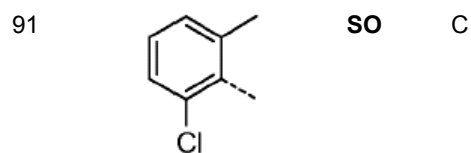
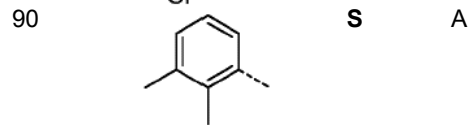
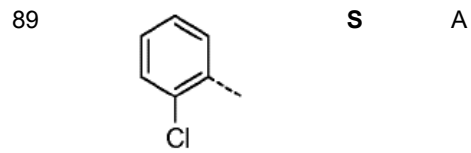
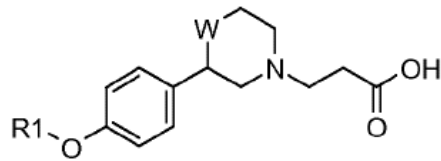
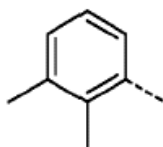


Tabla 3



93

SO₂

A

§5. Pruebas farmacológicas y datos

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

5

El ensayo CHO–humano–S1P5–Aequorina se compra del receptor Euroscreen, Brussels (Euroscreen, Technical dossier, Human Lysophospholid S1P5 (Edg8), clon ADN y estirpe celular recombinante CHO AequoScreen™, catálogo n°: ES–593–A, Septiembre 2006). Las células humanas–S1P5–Aequorin expresan apo–Aequorin objetivo mitocondrial. Las células se han cargado con coelenterazina, con el propósito de reconstituir active Aequorin. Después de unión de los agonistas al receptor humano S1P5 del aumento de concentración de calcio intracelular y la unión de calcio al complejo apo–Aequorin/coelenterazina conduce a una reacción de oxidación de coelenterazina, que resulta en la producción de apo–Aequorin, coelenteramida, CO₂ y luz (\square_{\max} 469nm). Esta respuesta luminiscente es dependiente de la concentración agonista. La luminiscencia se mide utilizando el MicroBeta Jet (Perkin Elmer). Los efectos agonistas de los compuestos se expresan como pEC₅₀. Los compuestos se prueban en un rango de concentración log medio de 10 puntos, y se realizan 3 experimentos independientes en mediciones de punto único.

10

15

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

20

El ensayo CHO–humano–S1P3– Aequorin (CHO/Gα16/AEQ/h–S1P3) se establece en Solvay Pharmaceuticals. El ADN de plásmido que codifica el receptor S1P3 (número de acceso en GenBank NM_005226 se compra del recurso de cADN UMR (Rolla, MO). La construcción pcDNA3.1/hS1P3 que lleva apo–Aequorin mitocondrialmente objetivo y la proteína Gα16 se transfecta en la estirpe celular CHO K1.

25

30

Las células–S1P3 –Aequorin humanas expresan apo–Aequorin objetivo mitocondrial. Las células se han cargado con coelenterazina, con el propósito de reconstituir Aequorin activo. Después de la unión de agonistas al receptor S1P3 humano aumenta la concentración de calcio intracelular y la unión de calcio al complejo apo–Aequorin/coelenterazina conduce a una reacción de oxidación de coelenterazina, lo que resulta en la producción de apo–Aequorin, coelenteramida, CO₂ y luz (\square_{\max} 469 nm). Esta respuesta luminiscente es dependiente de la concentración de agonista. Se mide la luminiscencia utilizando el MicroBeta Jet (Perkin Elmer). Los efectos agonistas de compuestos se expresan como pEC₅₀. Los compuestos se prueban en un rango de concentración log medio de 10 puntos, y se realizan 3 experimentos independientes en mediciones de único punto.

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

35

El ensayo CHO–K1– SIP1 Humano–c–AMP se realiza en Euroscreenfast, Brussels (Euroscreen, acoplamiento Gi/0 de acoplamiento S1P1 humano, receptor (Edg1), catálogo n°: FAST–0197C, Diciembre 2009).

40

Las células CHO–K1 recombinantes que expresan S1P1 humano, crecen en Fase log medio en medio de cultivo sin antibióticos, se separan, se centrifugan y resuspenden. Las células de prueba agonistas se mezclan con el compuesto y Forskolin y se incuban a temperatura ambiente. Las células se lisan y se estiman las concentraciones de cAMP, de acuerdo con la especificación del fabricante, con el equipo HTRF de CIS–BIO International (cat n° 62AM2PEB).

45

Los efectos agonistas de los compuestos se expresan como un porcentaje de la actividad del compuesto de referencia en su concentración EC₁₀₀, se calcula EC₅₀ y los resultados se reportan como pEC₅₀. Los compuestos se prueban en un rango de concentración log medio de 10 puntos duplicado en 1 experimento.

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

Compuesto	S1P5 pEC ₅₀	S1P1 pEC ₅₀	S1P3 pEC ₅₀
2	6.2	nd	<5.0
6	6.3	<5.5	<5.0
15	6.3	nd	<5.0
26	5.7	nd	5.3
29	7.2	nd	<5.0
35	6.7	nd	<5.0

47	6.7	nd	<5.0
57	5.7	nd	<5.0
64	5.8	nd	<5.0
68	6.2	nd	<5.0
73	6.8	<5.5	nd
80	6.2	<4.5	<5.0
87	6.0	nd	nd
nd = no determinado.			

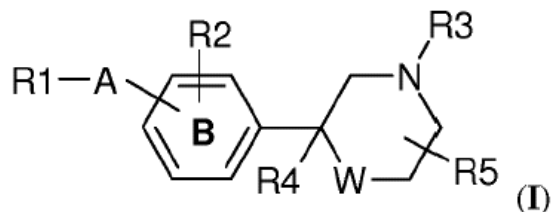
Modelo terapéutico in vivo; laberinto T

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

15 Para este estudio, pueden utilizar ratones C57BL/6J macho de 2 meses o 12 meses de edad en la tarea de alternación
espontánea en el laberinto T. En resumen, los ratones se someten a 1 sesión que contiene 15 ensayos, que consiste de
1 ensayo de "elección forzada", seguido por 14 ensayos "de elección forzada". Se considera que el animal ingresa uno
de los brazos del laberinto cuando las cuatro patas se ponen dentro de este brazo. Se termina una sesión y el animal se
retira del laberinto tan pronto como se han realizado los 14 ensayos de elección forzada o han transcurrido 15 min,
cualquier evento que ocurra primero. El porcentaje de alternación sobre los 14 ensayos libres se determina para cada
ratón y se utiliza como un índice de desempeño de memoria de trabajo. Se puede administrar un compuesto de la
20 invención p.o. durante 21 días antes del ensayo de laberinto T y en el día de laberinto T a t = -30 min. Los compuestos
de la invención en dosis que varían a partir de 0.01– 15 mg/kg/día puede revertir el deterioro cognitivo relacionado con
la edad en ratones C57BL6J de 12 meses de edad con hasta 100 %. De esta forma, los ratones de 12 meses de edad
tratados tienen desempeño idéntico como los ratones tratados con vehículo de 2 meses de edad.

Reivindicaciones

1. Un derivado (tio)morfolino bisarilo de la fórmula (I)



en donde

5 R1 es un sustituyente arilo seleccionado de

fenilo, piridilo, pirimidinilo, bifenilo y naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente se selecciona de halógeno, alquilo (1-6C) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluro, alcoxi (1-4C) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluro, amino, dialquilamino (1-4C), -SO₂-alquilo (1-4C), -CO-alquilo (1-4C), -CO-O-alquilo (1-4C) y -NH-CO-alquilo (1-4C), o sustituido con fenoxi, bencilo, benciloxi, feniletilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo (1-4C), y

10 grupo (8-10C) bicíclico, heterociclo bicíclico, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo (1-4C) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluro u oxo;

A se selecciona de -CO-, -NH-, -O-, -S-, -SO- o -SO₂-;

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

15 R2 es H, alquilo (1-4C) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluro, alcoxi (1-4C) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluro, o halógeno; y

R3 es alquileno (1-4C)-R6 en donde el grupo alquileno se puede sustituir con (CH₂)₂ para formar una unidad estructural ciclopropilo o con uno o más átomos de halógeno, o R3 es cicloalquileno (3-6C)-R5 o -CO-CH₂-R6, en donde R6 es -OH, -PO₃H₂, -OPO₃H₂, -COOH, -COOalquilo (1-4C) o tetrazol-5-ilo;

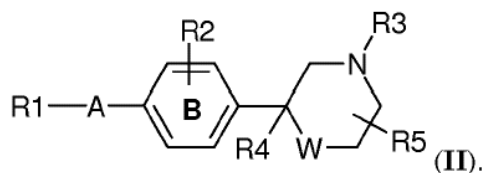
20 R4 es H o alquilo (1-4C);

R5 es uno o más sustituyentes independientemente se selecciona de H, alquilo (1-4C) u oxo;

W es -O-, -S-, -SO- o -SO₂-;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo, con la condición que el derivado de la fórmula (I) no es 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-cloro-fenil]-4-morfolinoetanol.

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



30 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R3 se selecciona de -(CH₂)₂-OH, -CH₂-COOH, -(CH₂)₂-COOH, -(CH₂)₃-COOH, -CH₂-CHCH₃-COOH, -CH₂-C(CH₃)₂-COOH, -CHCH₃-CH₂-COOH, -CH₂-CF₂-COOH, -COCH₂-COOH, -(CH₂)₂-PO₃H₂, -(CH₂)₃-PO₃H₂, -(CH₂)₂-OPO₃H₂, -(CH₂)₃-OPO₃H₂, -CH₂-tetrazol-5-ilo, -(CH₂)₂-tetrazol-5-ilo y

–(CH₂)₃–tetrazol–5–ilo; y

R4 es H.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R3 es–(CH₂)₂–COOH.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1– 4, en donde W es–O– o–S– y R2 es H o halógeno.

5 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1– 5, en donde la estructura de anillo B es fenileno.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1– 6, en donde R5 es H.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R1 se selecciona de:

- piridilo,
- pirimidinilo,
- 10 • bifenilo,
- naftilo,
- dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido con oxo,
- benzdioxanilo,
- quinolinilo,

15 • isoquinolinilo, y

• fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente se selecciona de halógeno, alquilo (1–6C), dialquilamino (1–4C),–SO₂–alquilo (1–4C),–CO–alquilo (1–4C),–CO–O–alquilo (1–4C),–NH–CO–alquilo (1–4C), difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi, o sustituido con fenoxi, bencilo, benciloxi, feniletilo o morfolinilo.

20 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1–8, en donde A se selecciona de–CO–,– NH– y–O–.

10. El compuesto de la reivindicación 1, se selecciona de

ácido 3–{2–[4–(2, 6–Dicloro–fenilamino)–fenil]–morfolin–4– il}– propiónico,

ácido 3–{2–[4–(2, 6–Dimetil–fenilamino)–fenil]–morfolin–4– il}– propiónico,

ácido 3–{2–[4–(2, 6–Dimetil–benzoil)–fenil]–morfolin–4– il}– propiónico,

25 ácido 3–{2–[4–(3–Trifluorometil–benzoil)–fenil]–morfolin–4– il}– propiónico,

ácido 3–{2–[4–(2–Metil–benzoil)–fenil]–morfolin–4– il}– propiónico,

ácido 3–{2–[4–(2, 6–Dicloro–benzoil)–fenil]–morfolin–4– il}– propiónico,

ácido 3–{2–(4–o–Toliloxi–fenil)–morfolin–4– il}– propiónico,

ácido 3–{2–[4–(3–Trifluorometil–fenoxi)–fenil]–morfolin–4– il}– propiónico,

30 ácido 3–{2–[4–(2, 6–Dimetil–fenoxi)–fenil]–morfolin–4– il}– propiónico,

ácido 3–{2–[4–(2, 6–Dicloro–fenoxi)–fenil]–morfolin–4– il}– propiónico,

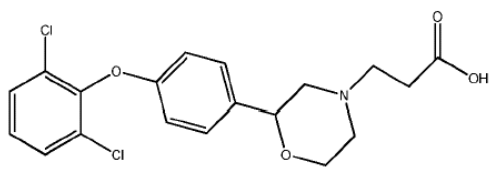
ácido 3–{2–[3–Cloro–4– (2, 6–dicloro–fenoxi)–fenil]–morfolin–4– il}– propiónico,

- ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dicloro-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dicloro-fenoxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dicloro-fenoxi)-fenil]-5,5-dimetil-morfolin-4- il}- propiónico,
- ácido 3-{6-[4-(2, 6-Dicloro-fenoxi)-fenil]-2,2-dimetil-morfolin-4- il}- propiónico,
- 5 ácido 3-[2-(4-bencenosulfonil-fenil)-morfolin-4- il]- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(Tolueno-2-sulfonil)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-bencenosulfonil)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dicloro-bencenosulfonil)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[3-(2, 6-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,
- 10 ácido 3-[2-(4-fenoxi-fenil)-morfolin-4- il]- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(3-Trinorometoxi-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(3-Fluoro-5- trifluorometil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(4-morfolin-4- il-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(3-Cloro-4- metil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,
- 15 ácido 3-{2-[4-(2,5-Bis-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2, 4, 6-Trifluoro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(Quinolin-3-iloxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2, 3-Difluoro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,
- 20 ácido 3-{2-[4-(3-Difluorometoxi-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(3-Dimetilamino-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(1-Oxo-indan-5- iloxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(Isoquinolin-5- iloxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(4-Cloro-2-metil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,
- 25 ácido 3-{2-[4-(4-Butil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,
- clorhidrato de ácido 3-{2-[4-(Pirimidin-2-iloxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(Naftalen-1- iloxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2-Fluoro-6-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,
- 30 ácido 3-{2-[4-(4-Dinorometoxi-fenoxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(Piridin-2-iloxi)-fenil]-morfolin-4- il}- propiónico,

- ácido 3-{2-[4-(Isoquinolin-4-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 metil éster de ácido 3-{4-[4-(2-Carboxi-etil)-morfolin-2-il]-fenoxi}-benzoico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Trifluorometil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 ácido 3-{2-[4-m-Toliloxi-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 5 ácido 3-{2-[4-(3,5-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(Piridin-3-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(4-Fluoro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2, 3-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,4-Difluoro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 10 ácido 3-{2-[4-(2,4-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Metoxi-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(3,5-Difluoro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(1-Oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(4-Metoxi-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 15 ácido 3-{2-[4-(3, 4-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(4-Trifluorometil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,5-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(3-Fluoro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(3-Metoxi-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 20 ácido 3-{2-[4-(Benzo[1, 3]dioxol-5-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(3-Fluoro-4- metil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(4-Acetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(Bifenil-4-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 25 ácido 3-{2-[4-(4-Benciloxi-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(4-Trifluorometoxi-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Trifluorometoxi-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Acetilamino-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Fluoro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 30 ácido 3-{2-[4-(2,5-Difluoro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2, 3-Dicloro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,

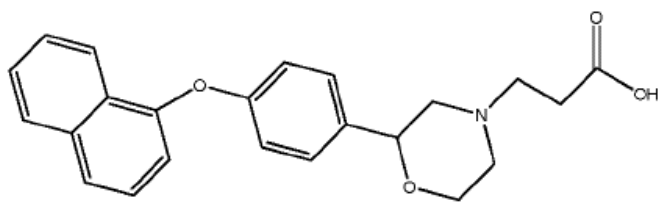
- ácido 3-[2-(4-p-Toliloxi-fenil)-morfolin-4-il]- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(3, 4-Dicloro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(3,5-Bis-trinorometil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico, ácido 3-{2-[4-(3,5-Dicloro-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
- 5 ácido 3-{2-[4-(Naftalen-2-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dicloro-fenoxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2, 3-Dimetil-fenoxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-fenoxi)-fenil]-tiomorfolin-4-il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2, 3-Dimetil-fenoxi)-fenil]-tiomorfolin-4-il}- propiónico,
- 10 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-metil-fenoxi)-fenil]-tiomorfolin-4-il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-fenoxi)-fenil]-1-oxo-tiomorfolin-4-il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2, 3-Dimetil-fenoxi)-fenil]-1-oxo-tiomorfolin-4-il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2, 3-Dicloro-fenilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il}- propiónico,
- 15 ácido 3-[2-(4-o-Tolilsulfanil-fenil)-morfolin-4-il]- propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2, 3-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-butírico,
- ácido 3-{2-[4-(2, 3-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2-metil- propiónico,
- ácido 4-{2-[4-(2, 3-Dimetil-fenoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-butírico,
- ácido 3-{2-[4-(2, 3-Dimetil-fenoxi)-fenil]-1,1-dioxo-1λ-tiomorfolin-4-il}- propiónico, y
- 20 ácido 3-{2-[4-(2, 6-Dimetil-fenoxi)-fenil]-5-oxo-morfolin-4-il}- propiónico,
- o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula



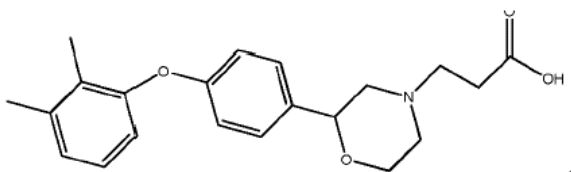
o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo.

25 12. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula



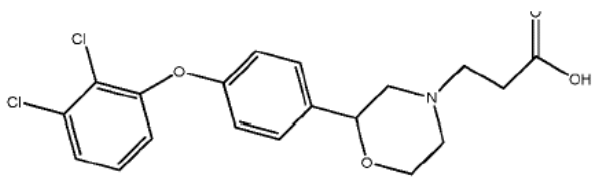
o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula



5 o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso en terapia.

10 16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso en el tratamiento, alivio o prevención de enfermedades y afecciones en las que cualquier receptor S1P está implicado o en las que la modulación del sistema de señalización S1P endógeno por medio de cualquier receptor S1P está implicado.

15 17. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la enfermedad es un trastorno del CNS, tal como un trastorno neurodegenerativo, en particular se selecciona de un trastorno cognitivo, enfermedad de Alzheimer, (vascular) demencia, enfermedad Pick de Nieman, y déficits cognitivos en esquizofrenia, comportamiento obsesivo compulsivo, depresión mayor, autismo, esclerosis múltiple y dolor, y específicamente un trastorno cognitivo, tal como deterioro cognitivo relacionado con la edad.

18. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y por lo menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

20 19. Uso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, alivio o prevención de enfermedades y afecciones en las que cualquier receptor S1P está implicado o en las que la modulación el sistema de señalización de S1P endógeno por medio de cualquier receptor S1P está implicado.