

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 559**

51 Int. Cl.:

C12P 7/22 (2006.01)

C12P 13/00 (2006.01)

C12P 17/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2014** **PCT/EP2014/076831**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015** **WO15086495**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2014** **E 14808637 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017** **EP 3080284**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de una 2-(4-aminofenil)morfolina quiral**

30 Prioridad:

11.12.2013 EP 13196638

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

TRUSSARDI, RENE y
IDING, HANS

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

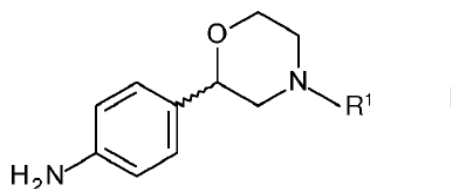
ES 2 653 559 T3

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

Procedimiento para la preparación de una 2-(4-aminofenil)morfolina quiral

- 5 La presente invención se refiere a un novedoso procedimiento para la preparación de 2-(4-aminofenil)morfolinas de fórmula

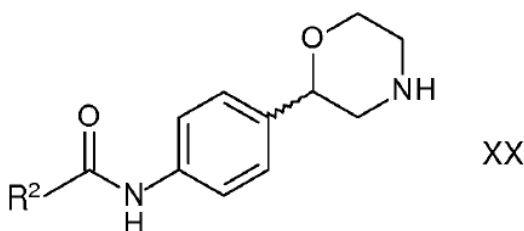


- 10 en la que R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amino.

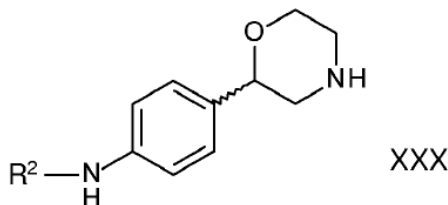
Las 2-(4-aminofenil)morfolinas quirales de fórmula I son intermedios clave para la preparación de compuestos que tienen una buena afinidad por los receptores asociados a aminas traza (TAAR), especialmente por TAAR1, como se describe, por ejemplo, en las publicaciones PCT WO 2012/016879 y WO 2012/126922.

- 15 Los procedimientos biocatalíticos para obtener (R) o (S)-2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanol, es decir, alcoholes quirales que se usan como intermedios en el procedimiento de la invención, se describen en Tetrahedron Asymmetry 16 (2005) 717-725.

- 20 Por lo tanto, la invención se refiere además al uso del procedimiento de la presente invención en un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula



- 25 en la que
R² es arilo o heteroarilo, en el que los anillos aromáticos están
opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, seleccionados entre alquilo C₁₋₇, halógeno, CF₃, OCF₃,
OCH₂CF₃, alcoxi C₁₋₇ o ciano;
o sales de adición de ácido farmacéuticamente adecuadas de los mismos o
30 para la preparación de compuestos de fórmula

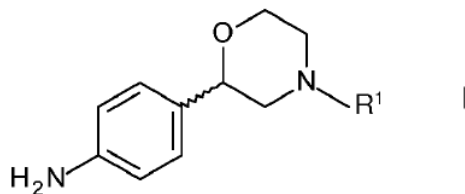


- 35 en la que
R² es arilo o heteroarilo, en el que los anillos aromáticos están
opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, seleccionados entre alquilo C₁₋₇, halógeno, CF₃, OCF₃,
OCH₂CF₃, alcoxi C₁₋₇ o ciano;
o sales de adición de ácido farmacéuticamente adecuadas de los mismos.

- 40 El objetivo de la presente invención era encontrar un procedimiento que se pueda realizar a escala técnica.

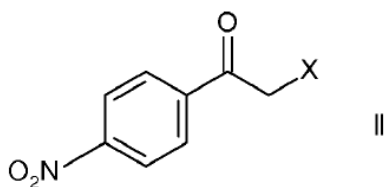
El objetivo se podría alcanzar con el procedimiento que se describe a continuación.

El procedimiento para la preparación de una 2-(4-aminofenil)morfolina quiral de fórmula

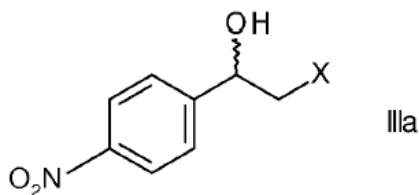


en la que R¹ es hidrógeno o representa un grupo protector de amino PG comprende las etapas

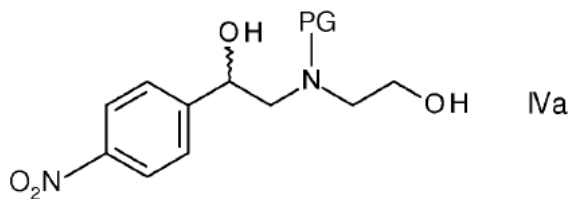
a) una reducción enzimática de una cetona de fórmula



en la que X es un átomo de halógeno con una oxidorreductasa para formar el alcohol quiral de fórmula

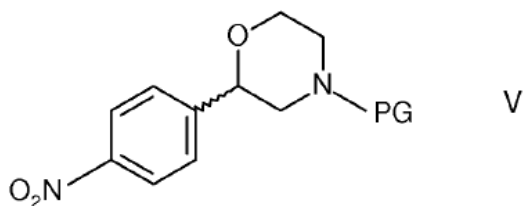


b) la formación del compuesto de etanolamina N-protégido de fórmula



en la que PG es un grupo protector de amino;

c) la ciclación del compuesto de etanolamina N-protégido de fórmula IVa para formar la 2-(4-nitrofenil)morfolina de fórmula



en la que PG es como se define anteriormente; y

d) la reducción del grupo nitro para formar la 2-(4-aminofenil)morfolina quiral de fórmula I; y

e) la retirada opcional del grupo protector de amino PG.

Las siguientes definiciones se exponen para ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos usados para describir la invención en el presente documento.

El término "alquilo C_{1-7} " se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono, preferentemente de uno a cuatro, más preferentemente de uno a dos átomos de carbono. Este término se ejemplifica además por radicales tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo o t-butilo, pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros y heptilo y sus isómeros.

El término "alcoxi C_{1-7} " se refiere un grupo alquilo C_{1-7} como se define anteriormente al que está unido un átomo de oxígeno.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, pero particularmente a cloro y bromo.

El término "arilo" se refiere a un anillo de carbono aromático tal como al anillo de fenilo o naftilo, preferentemente el anillo de fenilo.

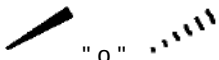
El término "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico aromático de 5 a 6 miembros o un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que puede comprender 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, tales como piridinilo, pirazolilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

La expresión "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

La expresión "grupo protector de amino" se refiere a un sustituyente sensible a ácidos o ácidos de Lewis convencionalmente usado para impedir la reactividad del grupo amino. Los grupos protectores de amino que son sensibles a ácidos o ácidos de Lewis adecuados se describen en Green T., "Protective Groups in Organic Synthesis", 4.^a Ed. de Wiley Interscience, 2007, capítulo 7, 696 y siguientes. Por lo tanto, los grupos protectores de amino adecuados para PG se pueden seleccionar entre Boc (t-butoxicarbonilo), bencilo, 4-metoxibencilo, benzhidrido, Fmoc (fluorenilmetoxicarbonilo), Cbz (benciloxicarbonilo), Moz (p-metoxibencilcarbonilo), Troc (2,2,2-tricloroetoxicarbonilo), Teoc (2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo), Adoc (adamantoxicarbonilo), formilo, acetilo o ciclobutoxicarbonilo. Más particularmente, se usa Boc o bencilo.

El enlace espiral



representa "  " y, por tanto, indica la quiralidad de la molécula.

Siempre que un carbono quiral esté presente en una estructura química, se pretende que todos los estereoisómeros asociados con ese carbono quiral estén abarcados por la estructura como estereoisómeros puros, así como mezclas de los mismos.

Etapas a)

La etapa a) requiere la reducción enzimática de una cetona de fórmula II.

Las cetonas de fórmula II están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

La 2-bromo-1-(4-nitro-fenil)etanona es la cetona de fórmula II particularmente usada.

La reducción asimétrica es catalizada por una oxidoreductasa, habitualmente en presencia de NADH o NADPH como cofactor, que se regenera *in situ*.

Por regla general, el cofactor oxidado se regenera continuamente con un alcohol secundario como cosustrato. Los cosustratos típicos se pueden seleccionar entre 2-propanol, 2-butanol, pentan-1,4-diol, 2-pentanol, 4-metil-2-pentanol, 2-heptanol, hexan-1,5-diol, 2-heptanol o 2-octanol, preferentemente 2-propanol. Preferentemente, el cofactor se regenera por medio del cosustrato en la misma enzima que también cataliza la reacción diana. En otro modo de realización preferente, la acetona formada cuando se usa 2-propanol como cosustrato se elimina continuamente de la mezcla de reacción.

También es bien conocida la regeneración del cofactor mediante una enzima adicional que oxida su sustrato natural y que proporciona el cofactor reducido. Por ejemplo, la alcohol secundario deshidrogenasa/alcohol; la glucosa deshidrogenasa/glucosa; la formiato deshidrogenasa/ácido fórmico; la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa/glucosa-6-fosfato; la fosfito deshidrogenasa/fosfito; la hidrogenasa/hidrógeno molecular y similares. Además, se conocen procedimientos de regeneración electroquímica, así como procedimientos de regeneración química de cofactores que comprenden un catalizador metálico y un agente reductor, que son adecuados.

Las enzimas oxidorreductasas microbianas preferentes proceden de levaduras, bacterias o de células de mamífero.

La oxidorreductasa se puede aplicar en forma de enzima(s) aislada(s) o de células enteras, opcionalmente en forma inmovilizada por uno de los numerosos procedimientos convencionales descritos en la bibliografía.

En un modo de realización en particular de la presente invención, la reducción asimétrica se realiza en un medio acuoso en presencia de un codisolvente orgánico que se puede seleccionar, por ejemplo, ente glicerol, 2-propanol, éter dietílico, éter metil-terc-butílico, éter diisopropílico, éter dibutílico, acetato de etilo, acetato de butilo, heptano, hexano o ciclohexeno o de mezclas de los mismos.

La presencia de un codisolvente orgánico es particularmente ventajosa, ya que se puede formar una suspensión homogénea que permite la separación sencilla de la cetona deseada de fórmula II por filtración.

La temperatura de reacción habitualmente se mantiene en un intervalo entre 1 °C y 50 °C, preferentemente entre 20 °C y 40 °C.

La concentración de reacción (concentración de cetona de fórmula II y de alcohol quiral de fórmula IIIa en la mezcla de reacción) habitualmente se mantiene en un intervalo entre un 1 % y un 25 %, preferentemente entre un 10 % y un 20 %.

Al término de la reacción (como regla general > 90 % de conversión), el producto se trata convencionalmente por extracción o preferentemente por filtración.

Dependiendo del sustrato de cetona, los sistemas de catalizador/cofactor/cosustrato preferentes varían.

Como regla general, se seleccionan las oxidorreductasas que tienen el potencial de convertir la cetona de fórmula II con un exceso enantiomérico del alcohol quiral deseado de fórmula IIIa de un 98 % y superior.

Para la formación del (S)-2-bromo-1-(4-nitro-fenil)-etanol se ha demostrado que las siguientes oxidorreductasas son útiles.

Las oxidorreductasas dependientes de NADPH se pueden seleccionar entre los tipos KRED-Y1, KRED-NADPH-P1A04, KRED-NADPH-P2H07, KRED-NADPH-P1B10, KRED-NADPH-107, KRED-NADPH-135, KRED-NADPH-136, KRED-NADPH-147 o KRED-NADPH-162C, que están disponibles todas ellas en Codexis Inc., Redwood City, CA, EE. UU.

Es particularmente útil la oxidorreductasa dependiente de NADPH KRED-Y1, una cetorreductasa modificada de *Lactobacillus kefir* como se divulga en la publicación int. PCT n.º WO2008103248A1 e identificada como SEQ. ID. NO. 124, que tiene una sustitución E145A adicional, de Codexis Inc., Redwood City, CA, EE. UU.

Las oxidorreductasas dependientes de NADH se pueden seleccionar entre los tipos KRED-NADH-110 y KRED-NADH-124, todas de Codexis Inc., Redwood City, CA, EE. UU., los tipos A161, A291 y A401 de Almac Group Ltd. Craigavon, Reino Unido, el tipo A11 de Johnson Matthey, Londres, Reino Unido y de 1.1.200 de Evocatal GmbH, Monheim am Rhein, Alemania, de ES-KRED-120 y de EnzySource, Hangzhou, China. Es particularmente útil la oxidorreductasa dependiente de NADH KRED-NADH-110 de Codexis Inc., Redwood City, CA, EE. UU. y A11 de Johnson Matthey, Londres, Reino Unido.

La reducción asimétrica se puede realizar aplicando la regeneración de cofactor acoplada a enzima basada en glucosa como agente reductor final o la regeneración acoplada a sustrato usando 2-propanol como agente reductor final. Durante las reducciones con glucosa como agente reductor final, el pH se debe mantener mediante la adición controlada de una base para neutralizar el ácido glucónico formado, el subproducto oxidado de la regeneración del cofactor de nicotinamida reducido usando la glucosa deshidrogenasa (GDH 105 [Codexis]) en un intervalo de 1/10 a 1/2000 (proporción enzima/sustrato). La temperatura de reacción se puede mantener entre 20 °C y 40 °C. La reacción se puede realizar como una conversión de la cetona de fórmula II en el alcohol quiral de fórmula IIIa en suspensión a concentraciones de hasta un 25 %. El tratamiento del producto se puede conseguir por procedimientos extractivos convencionales, por ejemplo, con TBME o acetato de etilo. El producto se aísla preferentemente por filtración, si es ventajoso, después de la evaporación previa del codisolvente orgánico.

Para la formación del (R)-2-bromo-1-(4-nitro-fenil)-etanol se ha demostrado que las siguientes oxidorreductasas son

útiles.

La oxidorreductasa dependiente de NADPH se puede seleccionar entre los tipos KRED-NADPH-104, KRED-NADPH-130 o KRED-NADPH-148, todas de Codexis Inc., Redwood City, CA, EE. UU. Es particularmente útil la oxidorreductasa dependiente de NADPH KRED-NADPH-104 de Codexis Inc., Redwood City, CA, EE. UU.

La oxidorreductasa dependiente de NADH se puede seleccionar entre los tipos KRED-Y2, KRED-NADH-117, KRED-NADH-126, todas de Codexis Inc., Redwood City, CA, EE. UU., el tipo XI de Johnson Matthey, Londres, Reino Unido, el tipo 127 de Enzysource, Hangzhou, China y el tipo A131 de Almac Group Ltd. Craigavon, Reino Unido.

Es particularmente útil la oxidorreductasa dependiente de NADH KRED-Y2, una cetorreductasa modificada de *Novosphingobium aromaticivorans* como se divulga en la publicación int. PCT n.º WO2011/005527A2 e identificada como SEQ. ID. NO. 2, de Codexis Inc., Redwood City, CA, EE. UU.

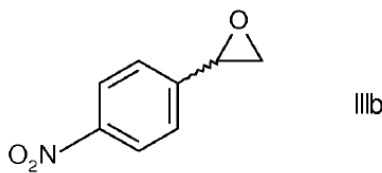
La reducción asimétrica se realizó aplicando la regeneración del cofactor acoplado a enzima basada en glucosa como agente reductor final. Durante la reacción, se mantuvo el pH mediante la adición controlada de una base, tal como hidróxido de sodio acuoso para neutralizar el ácido glucónico formado, el subproducto oxidado de la regeneración del cofactor de nicotinamida reducido usando glucosa deshidrogenasa (GDH 105 de Codexis). La temperatura de reacción se puede mantener entre 20 °C y 40 °C. La reacción se puede realizar como una conversión de la cetona de fórmula II en el alcohol quiral de fórmula IIIa en suspensión a concentraciones de hasta un 20%. El tratamiento del producto se puede conseguir por procedimientos extractivos convencionales, por ejemplo, con TBME o acetato de etilo. El aislamiento del producto preferente se realiza mediante filtración sencilla del producto, si es ventajoso, después de la evaporación de los codisolventes orgánicos.

Etapa b)

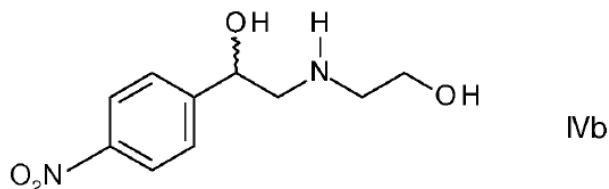
La etapa b) requiere la formación del compuesto de etanolamina N-protégido de fórmula IVa.

En un modo de realización en particular, el alcohol quiral de fórmula IIIa obtenido en la etapa a) se puede usar directamente en esta etapa b), sin tener que aislarlo de la mezcla de reacción.

En general, la formación del compuesto de etanolamina N-protégido de fórmula IVa se realiza i) en tres etapas convirtiendo, en una primera etapa, el alcohol quiral de fórmula IIIa en presencia de una base en un epóxido de fórmula



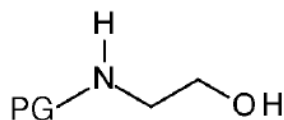
convirtiendo, en una etapa adicional, el epóxido de fórmula IIIb con etanolamina en el compuesto de etanolamina no protegido de fórmula



e introduciendo, en una etapa final, el grupo protector de amino PG;

ii) en dos etapas convirtiendo, en una primera etapa, el alcohol quiral de fórmula IIIa con etanolamina en el compuesto de etanolamina no protegido de fórmula IVb e introduciendo, en una etapa posterior, el grupo protector de amino PG; o

iii) en una etapa convirtiendo el alcohol quiral de fórmula IIIa con una etanolamina N-protégida de fórmula



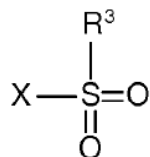
en la que PG representa un grupo protector de amino.

- 5 La formación de epóxido en el procedimiento i) se puede conseguir por tratamiento del alcohol quiral de fórmula IIIa con una base acuosa tal como con hidróxido de sodio acuoso en presencia de un disolvente orgánico, tal como tetrahydrofurano, metiltetrahydrofurano, éter metil-terc-butílico, éter metil-ciclopentílico, 1,2-dietoxietano o con alcoholes alifáticos inferiores, tal como con etanol. El epóxido de fórmula IIIb se puede aislar de la fase orgánica por evaporación del disolvente.
- 10 La formación del compuesto de etanolamina desprotegido de fórmula IVa en el procedimiento i) se puede realizar por tratamiento del epóxido de fórmula IIIb con etanolamina en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina en un disolvente orgánico adecuado, tal como en éter, tetrahydrofurano, dioxano o éter metil-terc-butílico a una temperatura de 0 °C a 60 °C.
- 15 Por regla general, se usa un exceso estequiométrico de 2 a 30 equivalentes, preferentemente un exceso de aproximadamente 10 equivalentes de etanolamina.
- 20 El aislamiento del compuesto de etanolamina desprotegido de fórmula IVa de la mezcla de reacción puede ocurrir mediante extracción con un disolvente adecuado, tal como con una mezcla de acetato de etilo y agua y posterior concentración de la fase orgánica.
- 25 La introducción del grupo protector de amino PG en el procedimiento i) se puede realizar aplicando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. En un modo de realización en particular, se selecciona el grupo Boc y su introducción se consigue con anhídrido de Boc en presencia de un disolvente orgánico adecuado tal como éter, tetrahydrofurano, dioxano o éter metil-terc-butílico a una temperatura de 0 °C a 40 °C. El compuesto de etanolamina N-protegido de fórmula IVa se puede aislar de la fase orgánica por evaporación del disolvente.
- 30 De acuerdo con el procedimiento ii), el alcohol quiral de fórmula IIIa se trata con etanolamina en presencia de un disolvente orgánico adecuado tal como éter, tetrahydrofurano, dioxano o éter metil-terc-butílico a una temperatura de 0 °C a 60 °C.
- 35 Por regla general, se usa un exceso estequiométrico de 2 a 30 equivalentes, preferentemente un exceso de aproximadamente 10 equivalentes de etanolamina.
- El aislamiento del compuesto de etanolamina desprotegido de fórmula IVa de la mezcla de reacción puede ocurrir mediante extracción con un disolvente adecuado, tal como con una mezcla de acetato de etilo y agua y posterior concentración de la fase orgánica.
- 40 La introducción del grupo protector de amino PG se puede conseguir como se describe anteriormente para el procedimiento i).
- 45 De acuerdo con el procedimiento iii), el compuesto de etanolamina N-protegido de fórmula IVa también se puede obtener por tratamiento del alcohol quiral de fórmula III con una etanolamina N-protegida, preferentemente con la etanolamina protegida con bencilo en presencia de un disolvente adecuado, tal como con n-propanol y con una base orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina a una temperatura desde 40 °C hasta la temperatura de reflujo del disolvente.
- 50 De forma alternativa, el procedimiento iii) también se puede conseguir partiendo del epóxido de fórmula IIIb, aplicando condiciones de reacción como se indica anteriormente para el procedimiento iii).

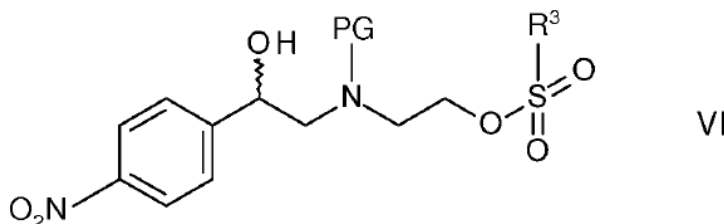
Etapa c)

- 55 La etapa c) requiere la ciclación del compuesto de etanolamina N-protegido de fórmula IVa para formar la 2-(4-nitrofenil)morfolina de fórmula V.

La reacción se realiza, por regla general, por etapas haciendo reaccionar el compuesto de etanolamina N-protegido de fórmula IVa con un halogenuro de sulfonilo de fórmula



en la que R^3 y X son como se definen anteriormente, para formar un sulfonato intermedio de fórmula



en la que PG es como se define anteriormente y R^3 es alquilo C_{1-4} o fenilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo nitro o un átomo de halógeno. A halogenuro de sulfonilo adecuado es el cloruro de metanosulfonilo ($\text{R}^1 = \text{metilo}$, $\text{X} = \text{cloro}$). La reacción se realiza en presencia de una base orgánica tal como con trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina, particularmente trietilamina y un disolvente orgánico adecuado tal como éter, tetrahydrofurano, dioxano o éter metil-terc-butílico, más particularmente tetrahydrofurano a una temperatura de 0 °C a 40 °C.

El sulfonato intermedio se puede aislar usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, pero como regla general la mezcla de reacción se cicla directamente por tratamiento con una base no nucleófila.

Las bases adecuadas son bases no nucleófilas, tales como alcóxidos de metales alcalinos, tales como terc-butóxido de potasio o 2-metil-2-butóxido de potasio, que funcionan, por tanto, en un entorno sustancialmente exento de agua usando disolventes orgánicos apróticos adecuados como éter, tetrahydrofurano, dioxano o éter metil-terc-butílico.

Las bases no nucleófilas alternativas son catalizadores de transferencia de fase, tales como sales de amonio cuaternario o sales de fosfonio, sales de tetraalquilamonio como, por ejemplo, hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, cloruro de benciltrimetilamonio, bromuro de etilhexadecildimetilamonio o bromuro de tetrabutilfosfonio. Por regla general, hay presente una base inorgánica acuosa como hidróxido de sodio, de potasio o de litio cuando se usa este tipo de bases y también hay presente un disolvente orgánico polar aprótico adecuado tal como éter, tetrahydrofurano, 2-metiltetrahydrofurano o tolueno.

La temperatura de reacción para la ciclación se selecciona entre 0 °C y 40 °C.

La 2-(4-nitrofenil)morfolina de fórmula V formada se puede aislar mediante extracción con agua y un disolvente orgánico adecuado, tal como con éter metil-terc-butílico y posterior concentración de la fase orgánica.

Etapas d)

La etapa d) requiere la reducción del grupo nitro para formar la 2-(4-aminofenil)morfolina quiral de fórmula I, en la que R^1 es PG.

La reducción se puede lograr por hidrogenación con hidrógeno a presión normal o elevada con un catalizador metálico de hidrogenación tal como con un catalizador de PtO_2 , Pd/C, Pt/V o un catalizador de Ni-Raney en disolventes próticos, tal como en metanol, etanol, 2-propanol, agua o mezclas de los mismos a temperaturas de 0 °C a 40 °C.

El aislamiento de la 2-(4-aminofenil)morfolina quiral de fórmula I en la que R^1 es PG puede tener lugar por filtración de la mezcla de reacción y por concentración del filtrado.

Etapas e)

La etapa e) comprende la eliminación opcional del grupo protector PG.

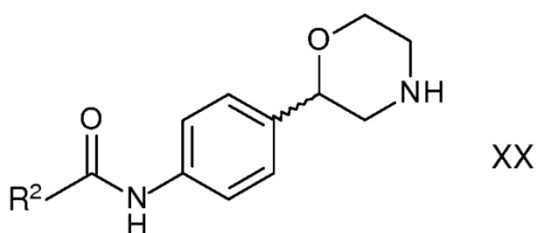
Los procedimientos para la eliminación de grupos protectores de amino son bien conocidos por los expertos en la técnica.

La eliminación del grupo protector de N Boc se puede lograr con ácidos minerales acuosos tales como ácido clorhídrico, H_2SO_4 o H_3PO_4 o ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético, ácido cloroacético, ácido dicloroacético, ácido acético, ácido metanosulfónico o ácido p-toluensulfónico en disolventes tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, metanol, etanol, 1-propanol, acetonitrilo o agua a una temperatura de reacción de 0 °C a 80 °C.

En un modo de realización preferente, la eliminación del grupo protector de N Boc se puede lograr con ácido trifluoroacético en acetonitrilo acuoso a aproximadamente 60 °C durante 2 horas o con ácido clorhídrico acuoso al 25 % en 1-propanol a aproximadamente 60 °C durante 2 horas.

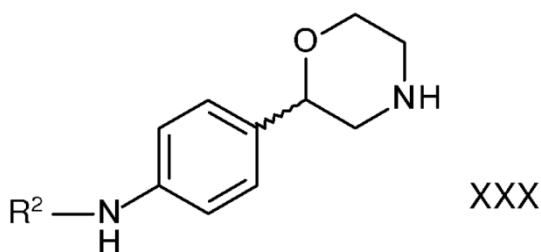
El grupo protector bencilo se puede eliminar preferentemente en condiciones de hidrogenólisis con un catalizador metálico de hidrogenación tal como con Pd/C.

En un modo de realización adicional de la invención y como se describe anteriormente, el procedimiento de la presente invención se puede aplicar en un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula



en la que

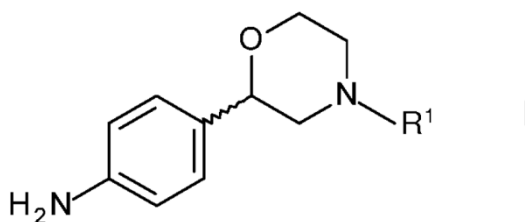
R^2 es arilo o heteroarilo, en el que los anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, seleccionados entre alquilo C_{1-7} , halógeno, CF_3 , OCF_3 , OCH_2CF_3 , alcoxi C_{1-7} o ciano; o de una sal de adición de ácido farmacéuticamente adecuada de los mismos o para la preparación de compuestos de fórmula



en la que

R^2 es arilo o heteroarilo, en el que los anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, seleccionados entre alquilo C_{1-7} , halógeno, CF_3 , OCF_3 , OCH_2CF_3 , alcoxi C_{1-7} o ciano; o de una sal de adición de ácido farmacéuticamente adecuada de los mismos.

Los compuestos de fórmula XX se pueden preparar, por ejemplo, convirtiendo la 2-(4-aminofenil)morfolina quiral de fórmula



en la que R^1 es un grupo protector de amino, con el éster de fórmula



en la que R^2 es como anteriormente y R^4 es alquilo C_{1-7} .

En un modo de realización en particular de la presente invención, la formación de amida se puede conseguir acoplando la 2-(4-aminofenil)morfolina quiral de fórmula I con el ácido carboxílico de fórmula



en la que R^2 es como anteriormente, con anhídrido propilfosfónico como agente de acoplamiento. Se encontró que la trietilamina era una base adecuada y se encontró que el acetato de etilo era un disolvente adecuado. La temperatura de reacción se puede seleccionar entre 0 °C y 50 °C.

En un modo de realización más particular de la presente invención, la formación de amida se puede conseguir acoplando el éster de la fórmula indicada anteriormente con la 2-(4-aminofenil)morfolina quiral de fórmula I en presencia de un alcoholato alcalino adecuado, tal como con terc-butilato de sodio o potasio y un disolvente orgánico adecuado tal como disolventes etéreos como tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, éter metil-terc-butílico o éter metil-ciclopentílico. La temperatura de reacción se selecciona habitualmente entre -10 °C y 30 °C.

En una etapa posterior, el grupo protector de amino se puede eliminar aplicando los procedimientos descritos en la etapa e) anterior.

En un modo de realización adicional de la presente invención, los compuestos de fórmula XX también se pueden preparar convirtiendo la 2-(4-aminofenil)morfolina quiral de fórmula I, en la que R^1 es hidrógeno, con un éster de fórmula

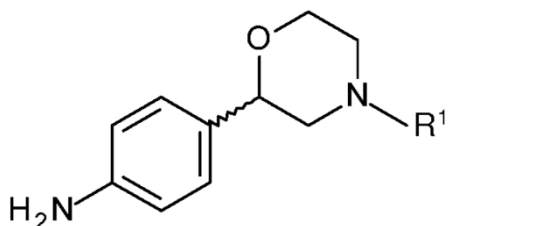


en la que R^2 es como anteriormente y R^4 es alquilo C_{1-7} .

R^4 es particularmente metilo.

La conversión tiene lugar, por regla general, en presencia de un hexametildisilazano alcalino tal como hexametildisilazano de litio, sodio o potasio y un disolvente orgánico adecuado tal como disolventes etéreos como tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, éter metil-ciclopentílico o éter metil-terc-butílico. La reacción se realiza habitualmente a aproximadamente -50 °C hasta -78 °C.

Los compuestos de fórmula XXX se pueden preparar, por ejemplo, convirtiendo la 2-(4-aminofenil)morfolina quiral de fórmula



en la que R^1 es como se define anteriormente, con un haluro de fórmula



en la que R^2 es como anteriormente y X es halógeno.

X tiene particularmente el significado de cloro.

La reacción se realiza, por normal general, en presencia de una amina terciaria adecuada, tal como con trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o similares y un disolvente aprótico polar tal como tetrahidrofurano, acetato de etilo, dimetilformamida o un disolvente prótico polar tal como alcoholes alifáticos, particularmente alcoholes terciarios como 2-metil-2-butanol o similares. La reacción se realiza, por regla general, en condiciones de reflujo.

En una etapa posterior, el grupo protector de amino se puede eliminar aplicando los procedimientos descritos en la etapa e) anterior.

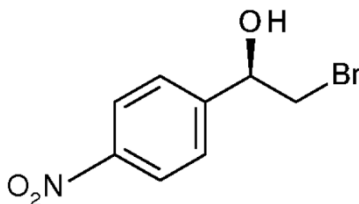
Ejemplos

Abreviaturas:

CPME	=	éter metil-ciclopentílico
DIPEA	=	diisopropiletilamina
EtOH	=	etanol
IPC	=	control en el procedimiento
HPLC	=	cromatografía líquida de alta resolución
TEA	=	triethylamina
TFA	=	ácido trifluoroacético
TBME	=	éter metil-terc-butílico
THF	=	tetrahidrofurano
2-Me-THF	=	2-metiltetrahidrofurano
t.a.	=	temperatura ambiente

Ejemplo 1

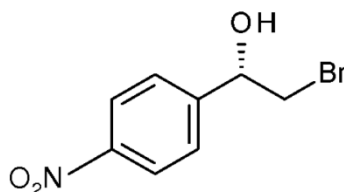
5

(R)-2-Bromo-1-(4-nitro-fenil)-etanol

- 10 El sustrato, 100 g de 2-bromo-1-(4-nitro-fenil)-etanona, se suspendió en la mezcla de reacción bifásica de 600 ml de tampón acuoso (2,45 g de dihidrogenofosfato de potasio (30 mM), 1,29 g de acetato de magnesio tetrahidrato (10 mM), 100 g de D-glucosa monohidrato y 100 mg de NAD) y 200 ml de n-heptano. En agitación, se aumentó la temperatura hasta 30 °C y se ajustó el pH hasta 7,2 (15,7 ml de NaOH 1 N). La reducción se inició mediante la adición de la oxidorreductasa KRED-Y2 [Codexis] (1,0 g) y la enzima de regeneración del cofactor glucosa deshidrogenasa (1,0 g de GDH 105 [Codexis]) formando una suspensión fina de color amarillo claro. Durante el tiempo de reacción de 18 h, el pH se mantuvo a pH 7,2 mediante la adición de 403 ml de NaOH 1 M, consiguiendo una conversión casi completa (IPC: 0,8 % de área de II). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el producto se filtró, se lavó dos veces con 118 ml de agua y 118 ml de heptano y se secó en movimiento a vacío de 20 mbar y 30 °C para proporcionar 97,7 g del compuesto del título. GC-EI-MS: 245 (M+H)⁺; HPLC quiral: ee 99,9 % [268 nm; Chiracel OZ-H; 250 x 4,6 mm, isocrático 90 % de n-heptano, 5 % de EtOH, 5 % de n-heptano con 0,4 % de TFA]; 12 °C: 1 ml/min que contenía el correspondiente (R)-epóxido IIIb a un 2,6 %, ee 99,9 %.

Ejemplo 2

25

(S)-2-Bromo-1-(4-nitro-fenil)-etanol

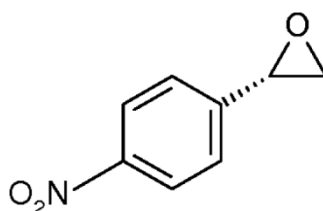
- 30 Se formó una suspensión de color amarillo claro de 100 g de 2-bromo-1-(4-nitro-fenil)-etanona en 300 ml de tampón acuoso (dihidrogenofosfato de potasio 100 mM, pH 7,2, cloruro de magnesio 2 mM) y 100 ml de 2-propanol en agitación enérgica. La solución de reacción se calentó hasta 30 °C y se agitó durante 15 min y el pH real fue de 7,7.

Posteriormente, la reducción comenzó mediante la adición del cofactor oxidado NADP (200 mg [Roche] y de la oxidorreductasa (500 mg KRED-Y1 [Codexis]). El pH disminuyó hasta pH 6,5 durante las 23 h de transcurso de la reacción, consiguiendo una conversión casi completa (IPC: 1,6 % de área de II). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió, incluyendo el aclarado del matraz de reacción de fondo plano de 4 bocas tres veces con 100 ml de agua, a un matraz de fondo redondo para evaporar los disolventes orgánicos, 2-propanol y acetona (formados), a 100-50 mbar y 40 °C durante 30 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el producto se filtró, se lavó con 200 ml de agua y 200 ml de heptano y se secó aplicando alto vacío para proporcionar 96,6 g del compuesto del título. GC-El-MS: 245 (M+H)⁺; HPLC quiral: ee 99,5% [268 nm; Chiracel OZ-H; 250 x 4,6 mm, isocrático 90 % de n-heptano, 5 % de EtOH, 5 % de n-heptano con 0,4 % de TFA]; 12 °C: 1 ml/min que contenía el correspondiente (S)-epóxido IIIb a un 1,2 %, ee > 99,5 %.

Ejemplo 3

Ejemplo 3.1

Preparación de (S)-2-(4-nitrofenil)oxirano



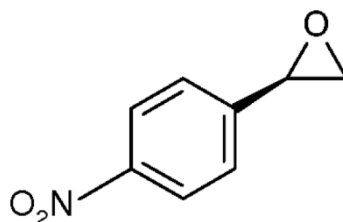
Se disolvieron 2,46 g (10,0 mmol) de (S)-2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanol en 12,0 ml de THF a temperatura ambiente, se añadieron 10,0 ml de NaOH 2 M y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La solución turbia de color pardo oscuro se filtró sobre un filtro de fibra de vidrio, se lavó con 20 ml de TBME, la fase orgánica se separó y se lavó con 20 ml de KH₂PO₄ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío a 40 °C/20 mbar/1 h para obtener 1,60 g del producto del título como un sólido amarillo.

MS-ESI⁻: MH 164,035.

La quiralidad se determinó con HPLC quiral con una columna Chiralpak IA-3. Proporción enantiomérica: 99,8/0,2 % (S/R).

Ejemplo 3.2

Preparación de (R)-2-(4-nitrofenil)oxirano

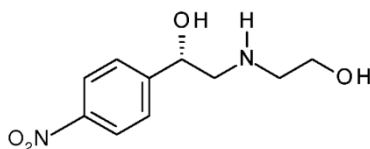


A una solución de (R)-2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanol (2,46 g, 10 mmol, equiv.: 1,00) en THF (10,9 g, 12,3 ml) se añadió a t.a. NaOH (10,0 ml, 20,0 mmol, equiv.: 2) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h.

La mezcla se filtró y la torta se lavó con 20 ml de TBME. El filtrado se extrajo y se separó, la fase orgánica se lavó con 20 ml de KH₂PO₄ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a vacío a 40 °C/20 mbar/1 h para obtener 1,5 g del producto del título como un sólido amarillo.

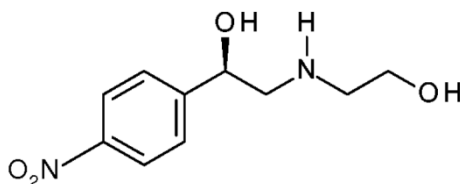
MS-ESI⁻: MH⁻ 164,035.

La quiralidad se determinó con HPLC quiral con una columna Chiralpak IA-3. Proporción enantiomérica: 99,95/0,05 (R/S).

Ejemplo 4**Ejemplo 4.1****5 Preparación de (S)-2-(2-hidroxi-etilamino)-1-(4-nitrofenil)etanol**

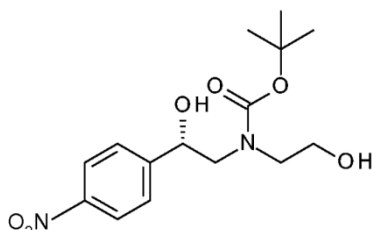
10 A 124,0 g (2,02 mol) de 2-aminoetanol se añadió gota a gota una solución de 50,0 g (202 mmol) de (S)-2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanol en 50 ml de THF durante un periodo de 30 minutos. La mezcla se enfrió con un baño de agua para mantener la temperatura < 30 °C. La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La solución se extrajo con 500 ml de acetato de etilo y 500 ml de agua. La fase acuosa se volvió a extraer con 250 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se saturó con 160 g de NaCl y se volvió a extraer con 500 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío a 20 mbar/40 °C/2 horas para obtener 45,05 g en bruto de (S)-2-(2-hidroxi-etilamino)-1-(4-nitrofenil)etanol como aceite pardo, que se usó en el ejemplo 5.1 sin purificación adicional.

MS-ESI⁺: MH⁺ 227,3.

20 Ejemplo 4.2**Preparación de (R)-2-(2-hidroxi-etilamino)-1-(4-nitrofenil)etanol**

25 De forma análoga al Ejemplo 4.1, el (R)-2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanol se hizo reaccionar con 2-aminoetanol. Se obtuvieron 110 g del producto del título como un aceite pardo en bruto, que se usó en el ejemplo 5.2 sin purificación adicional.

30 MS-ESI⁺: MH⁺ 227,3.

Ejemplo 5**Ejemplo 5.1****35 Preparación de (S)-2-hidroxi-2-(4-nitrofenil)etil(2-hidroxi-etil)carbamato de terc-butilo**

40 A una mezcla de 45 g (199 mmol) de (S)-2-(2-hidroxi-etilamino)-1-(4-nitrofenil)etanol (45 g, 199 mmol, equiv.: 1,00) en THF (399 g, 450 ml, 5,51 mol, equiv.: 27,7) se añadió anhídrido de Boc (43,8 g, 46,6 ml, 201 mmol, equiv.: 1,01). La temperatura subió hasta 35 °C. Después de 15 minutos, se añadió de nuevo anhídrido de Boc (6,95 g, 31,8 mmol, equiv.: 0,16) y la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 650 ml de TBME y 650 ml de una solución de Na₂CO₃ 1 M y se agitó durante 10 minutos. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El agua se eliminó por destilación azeotrópica a vacío con 2 x 100 ml de TBME. El aceite viscoso rojo se secó a 40 °C/12 mbar durante 4 horas para obtener 75,26 g de (S)-2-hidroxi-2-(4-

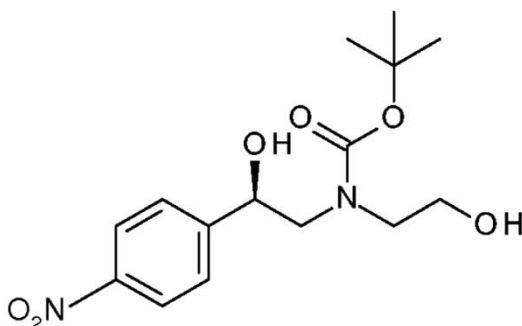
nitrofenil)etil(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo como un aceite marrón, que se usó en los ejemplos 6.1 y 7.1 sin purificación adicional.

MS-ESI⁻: MHCOO⁻ 371,1.

5

Ejemplo 5.2

Preparación de (R)-2-hidroxi-2-(4-nitrofenil)etil(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo



10

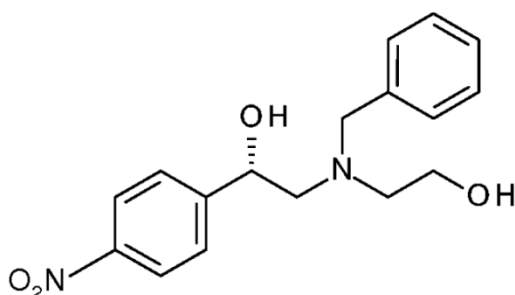
De forma análoga al Ejemplo 5.1, el (R)-2-(2-hidroxietilamino)-1-(4-nitrofenil)etanol se hizo reaccionar con anhídrido de Boc. Se obtuvieron 55,6 g del producto del título, que se usó en los ejemplos 6.2 y 7.2 sin purificación adicional.

15 MS-ESI⁻: (M+HCOO)⁻ 371,1.

Ejemplo 5.3

Preparación de (S)-2-(bencil(2-hidroxietil)amino)-1-(4-nitrofenil)etanol (a partir de (S)-2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanol)

20



25 Se disolvieron 24,6 g (100 mmol) de (S)-2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanol en 120 ml de 2-propanol, se añadieron 13,9 ml (100 mmol) de trietilamina y 17,1 ml (120 mmol) de 2-(bencilamino)etanol y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente; el 2-propanol se eliminó a vacío a 40 °C/100-50 mbar/1 h. El residuo se trató con 320 ml de NH₃ 1,75 M en salmuera (mezcla de 130 ml de amoníaco acuoso al 25 % y 870 ml de salmuera) y se extrajo dos veces con 320 ml de TBME. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a vacío a 40 °C/20 mbar/2 h para obtener 30,5 g en bruto de (S)-2-(bencil(2-hidroxietil)amino)-1-(4-nitrofenil)etanol como un aceite rojo oscuro que se usó sin purificación adicional.

30

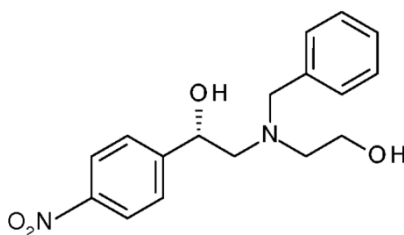
MS-ESI⁺: MH⁺ 317,15.

35 La quiralidad se determinó con HPLC quiral con una columna Chiralpak AY-3. Proporción enantiomérica: 91,6/8,4 (S/R).

Ejemplo 5.4

Preparación de (S)-2-(bencil(2-hidroxietil)amino)-1-(4-nitrofenil)etanol (a partir de (S)-2-(4-nitrofenil)oxirano)

40



Se disolvieron 0,16 g (1,0 mmol) de (S)-2-(4-nitrofenil)oxirano en 0,65 ml de 2-propanol, se añadieron 0,14 ml (1,0 mmol) de trietilamina y 0,18 ml (1,2,0 mmol) de 2-(bencilamino)etanol y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente; el 2-propanol se eliminó a vacío a 40 °C/100-50 mbar/1 h. El residuo se trató con 3,5 ml de NH₃ 1,75 M en salmuera (mezcla de 130 ml de amoníaco acuoso al 25 % y 870 ml de salmuera) y se extrajo dos veces con 3,5 ml de MTBE. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a vacío a 40 °C/20 mbar/2 h para obtener 0,34 g en bruto de (S)-2-(bencil(2-hidroxietil)amino)-1-(4-nitrofenil)etanol como un aceite rojo oscuro que se usó sin purificación adicional.

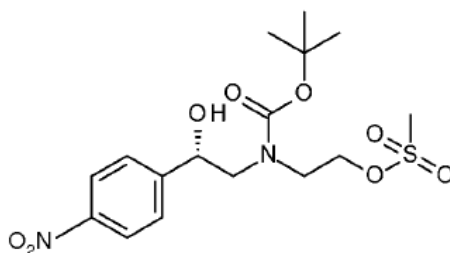
MS-ESI⁺: MH⁺ 317,15.

La quiralidad se determinó con HPLC quiral con una columna Chiralpak AY-3. Proporción enantiomérica: 99,7/0,3 (S/R).

Ejemplo 6

Ejemplo 6.1

Preparación de (S)-2-mesiloxi-2-(4-nitrofenil)etil(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo



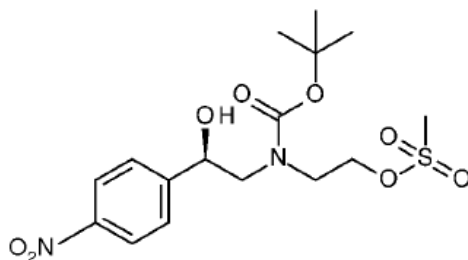
A una solución de 0,32 g (1,0 mmol) de (S)-2-hidroxi-2-(4-nitrofenil)etil(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo en 3,3 ml de THF se añadieron 0,15 ml (1,1 mmol) de trietilamina, la solución se enfrió hasta 0-5 °C.

Después, se añadió una solución de 82 µl (1,05 mmol) de cloruro de metanosulfonilo en 82 µl (1,05 mmol) de THF durante un período de 5 minutos (temperatura de 0-5 °C). La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0-5 °C. Después del análisis por HPLC, quedó un 23 % de educto. A la suspensión blanca se añadieron lentamente 42 µl (0,30 mmol) de trietilamina y 20 µl (0,25 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La suspensión se agitó durante 15 minutos a 0-5 °C, se filtró y se lavó con THF enfriado previamente (0-5 °C). Las aguas madres con (S)-2-mesiloxi-2-(4-nitrofenil)etil(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo en bruto en solución se almacenó a -20 °C (el producto en sustancia es inestable, en solución es estable durante varios días).

MS-ESI⁻: (M+HCOO)⁻ 449,12.

Ejemplo 6.2

Preparación de (R)-2-mesiloxi-2-(4-nitrofenil)etil(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo



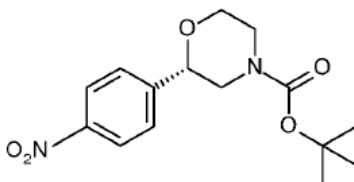
De forma análoga al ejemplo 6.1, el (R)-2-hidroxi-2-(4-nitrofenil)etil(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo se hizo reaccionar con cloruro de metanosulfonilo. Las aguas madres con (R)-2-mesiloxi-2-(4-nitrofenil)etil(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo en bruto en solución se almacenó a -20 °C.

MS-ESI⁺: (M+HCOO)⁺ 449,12.

Ejemplo 7

Ejemplo 7.1

Preparación de (S)-2-(4-nitrofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo



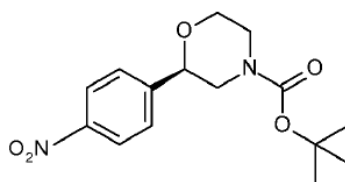
A una solución de 18,0 g (55,2 mmol) de (S)-2-hidroxi-2-(4-nitrofenil)etil(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo en 180 ml de THF se añadieron 8,50 ml (60,7 mmol) de trietilamina y se enfrió hasta 0-5 °C. Se añadió una solución de 4,5 ml (57,9 mmol) de cloruro de metanosulfonilo en 4,5 ml de THF durante un periodo de 15 minutos (temperatura de 0-5 °C). La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0-5 °C. Después del análisis de HPLC, quedó un 18 % de educto. A la suspensión se añadieron lentamente 2,3 ml (16,5 mmol) de trietilamina y 0,86 ml (11,0 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La suspensión se agitó durante 15 min a 0-5 °C, la suspensión de color amarillo claro se filtró y se lavó con 50 ml de THF previamente enfriado (0-5 °C). A la solución fría con el intermedio (S)-2-mesiloxi-2-(4-nitrofenil)etil(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo se añadieron 27,5 ml (110 mmol) de NaOH 4 M y 0,38 g (1,1 mmol) de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio. La mezcla se agitó bien durante 16 horas a temperatura ambiente, después se extrajo con 140 ml de agua y 170 ml de TBME, la fase orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío a 40 °C/10 mbar/2 h. El producto en bruto (17,7 g) se trató con 53 ml de MeOH, se sometió a reflujo durante 5 minutos, se enfrió en 1 h hasta temperatura ambiente y la suspensión se agitó durante 16 h a 0-5 °C, se filtró y la torta de filtrado se lavó con 13 ml de MeOH previamente enfriado. Los cristales se secaron a 40 °C/10 mbar/2 h para obtener 12,0 g de (S)-2-(4-nitrofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo como cristales blancos.

GC-EI-MS: M⁺ 308.

La quiralidad se determinó con HPLC quiral con una columna Chiralpak AD-H. Proporción enantiomérica: 99,92/0,08% (S/R).

Ejemplo 7.2

Preparación de (R)-2-(4-nitrofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo



De forma análoga al ejemplo 7.1, el (R)-2-hidroxi-2-(4-nitrofenil)etil(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo se cicló para

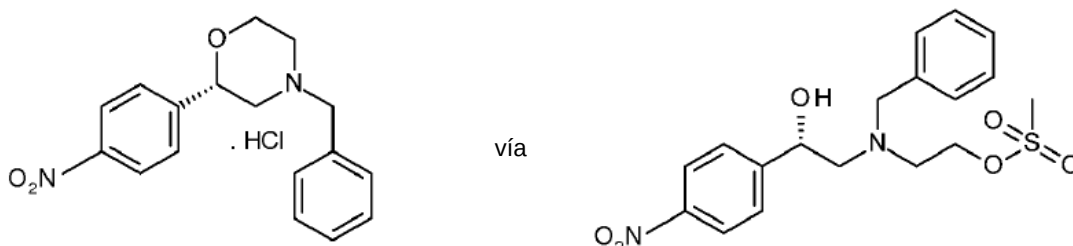
obtener 4,33 g del producto del título como cristales blanquecinos.

GC-EI-MS: M^+ 308.

- 5 La quiralidad se determinó con HPLC quiral con una columna Chiralpak AD-H. Proporción enantiomérica: 99,95/0,05 (R/S).

Ejemplo 7.3

10 Preparación de clorhidrato de (S)-4-bencil-2-(4-nitrofenil)morfolina



- 15 Se disolvieron 30,2 g (95,5 mmol) de (S)-2-(bencil(2-hidroxietyl)amino)-1-(4-nitrofenil)etanol en 330 ml de THF, se añadieron 29,3 ml (210 mmol) de trietilamina y la solución se enfrió hasta 0-5 °C. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 11,9 ml (153 mmol) de cloruro de metanosulfonilo en 12 ml de THF a 0-5 °C durante un periodo de 20 minutos. La suspensión se agitó durante 30 minutos a 0-5 °C, se filtró y se lavó con 100 ml de THF previamente enfriado. A las aguas madres combinadas (que contienen el intermediario mesiloxi principal) se añadieron 95 ml de NaOH 4 M y 0,65 g (1,91 mmol) de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio. La mezcla de reacción
- 20 se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se extrajo con 300 ml de agua y 300 ml de éter metil-terc-butílico (TBME), la fase orgánica separada se secó con Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró a vacío a 40 °C/10 mbar/5 h para obtener 35,9 g en bruto de (S)-4-bencil-2-(4-nitrofenil)morfolina como un aceite de color pardo oscuro. El producto en bruto se disolvió en 50 ml de acetato de etilo, se añadieron 24,0 ml de HCl 4 M en etanol (preparado *in situ* con cloruro de acetilo en etanol). La suspensión formada se sometió a reflujo durante
- 25 5 minutos, se añadieron 50 ml de acetato de etilo y se sometió a reflujo de nuevo durante 5 minutos. La suspensión se enfrió en 1 h hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con 25 ml de mezcla disolvente de acetato de etilo y etanol 4/1. Los cristales se secaron a vacío a 40 °C/10 mbar/2 h para obtener 11,8 g de clorhidrato de (S)-4-bencil-2-(4-nitrofenil)morfolina como cristales blanquecinos.

- 30 MS-ESI⁺: MH^+ 299,1393.

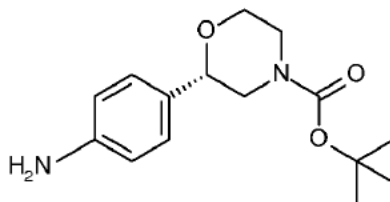
La quiralidad se determinó con HPLC quiral con una columna Chiralpak AD-3. Proporción enantiomérica: 93,40/6,60% (S/R).

35 Ejemplo 8

Ejemplo 8.1

Preparación de (S)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

40



- 45 A una suspensión de 6,0 g (19,5 mmol) de (S)-2-(4-nitrofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (6,0 g, 44,1 mmol, equiv.: 1,00) en 60 ml de MeOH se añadieron 0,23 g de Pd/C (10 %) bajo una atmósfera de argón y la mezcla se agitó con gas hidrógeno (1,1 bar) a 0-5 °C durante 2 h, luego durante 16 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró a vacío a 40 °C/10 mbar/2 h para obtener 5,4 g de (S)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo como una resina incolora (que cristalizó después de reposar).

GC-EI-MS: M^+ 278.

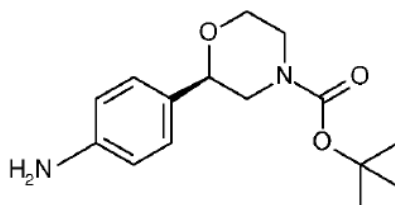
50

La quiralidad se determinó con HPLC quiral con una columna Chiralpak IA-3. Proporción enantiomérica: 99,65/0,35% (S/R).

Ejemplo 8.2

5

Preparación de (R)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo



- 10 De forma análoga al ejemplo 8.1, el (R)-2-(4-nitrofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo se redujo para formar 47,8 g del producto del título como un aceite de color amarillo claro (que cristaliza después de reposar).

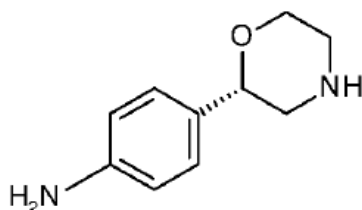
GC-EI-MS: M^+ 278.

- 15 La quiralidad se determinó con HPLC quiral con una columna Chiralpak IA-3. Proporción enantiomérica: 99,99/0,01 (R/S).

Ejemplo 9

20 Ejemplo 9.1

Preparación de (S)-2-(4-aminofenil)morfolina (a partir de (S)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo)



25

- Se disolvieron 16,7 g (60,0 mmol) de (S)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo en 85 ml de metanol, se añadieron 47 ml (360 mmol) de ácido clorhídrico al 25 % y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1,5 h, se enfrió hasta 0-5 °C, se añadieron gota a gota 42 ml (386 mmol) de NaOH 9,2 M en 5 minutos. Para retirar el metanol, la suspensión se concentró a vacío a 40 °C/150-50 mbar, la suspensión acuosa se extrajo tres veces con 100 ml de acetato de etilo y tres veces con 100 ml de THF, las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío a 40 °C/150-10 mbar para obtener 10,65 g de producto en bruto como un sólido rojo, que se cristalizó con 100 ml de TBME, se calentó hasta reflujo, se destiló con 70 ml de TBME, la suspensión amarilla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con 10 ml de TBME. Los cristales de color rosa claro se secaron a 40 °C/10 mbar/2 h para obtener 9,24 g de (S)-2-(4-aminofenil)morfolina.

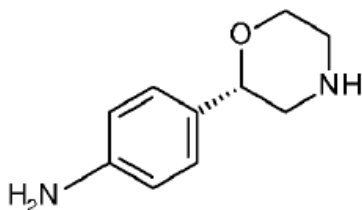
35

GC-EI-MS: M^+ 178.

Ejemplo 9.2

40

Preparación de (S)-2-(4-aminofenil)morfolina (a partir de clorhidrato de (S)-4-bencil-2-(4-nitrofenil)morfolina)



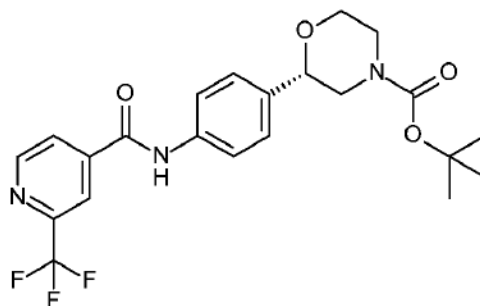
- 45 Se suspendieron 11,8 g (35,2 mmol) de clorhidrato de (S)-4-bencil-2-(4-nitrofenil)morfolina en 118 ml de metanol, se añadieron 1,18 g de Pd/C al 10 %, se purgó con argón y luego con gas hidrógeno (1,1 bar), se hidrogenó a

temperatura ambiente durante 20 h. Se añadieron 12 ml de agua y se hidrogenó de nuevo durante 4 h. La suspensión negra se calentó a 60 °C durante 10 minutos, se filtró sobre un filtro de fibra de vidrio, se lavó con 100 ml de metanol. El filtrado se concentró a vacío a 40 °C/10 mbar/5 h para obtener 7,50 g de clorhidrato de (S)-2-(4-aminofenil)morfolina en bruto como un sólido amarillo. Se extrajeron 5,37 g (25 mmol) del producto en bruto con 35 ml de solución de NaOH 1 M/salmuera (preparada con 500 ml de salmuera y 500 ml de NaOH 2 M) y 50 ml de una mezcla de THF/TBME 1/1. La fase acuosa se extrajo de nuevo 5 veces con 50 ml de THF/TBME 1/1. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a vacío a 40 °C/10 mbar/5 h para obtener 4,25 g de (S)-2-(4-aminofenil)morfolina como cristales de color amarillo claro.

10 GC-EI-MS: M⁺ 178.

Ejemplo 10

Preparación de (S)-2-(4-(2-(trifluorometil)isonicotinamido)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

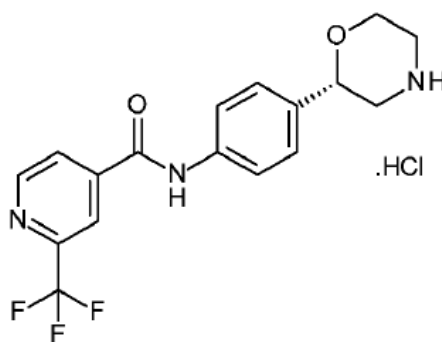


Se disolvieron 2,78 g (10,0 mmol) de (S)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo en 27 ml de acetato de etilo, se añadieron 1,91 g (10,0 mmol) de ácido 2-(trifluorometil)isonicotínico y 2,80 ml (20,0 mmol) de trietilamina. A temperatura ambiente, se añadió una solución de 7,70 ml (13,0 mmol) de anhídrido del ácido n-propilfosfónico (trímero cíclico) al 50 % en acetato de etilo (P3P®), la mezcla de reacción se agitó durante 15 h a temperatura ambiente, se extrajo con 45 ml de agua y 45 ml de solución de NaHCO₃ 1 M. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío a 40 °C para obtener 4,57 g como una espuma de color amarillo claro.

25 MS-ESI⁻: (M-H)⁻ 450,16.

Ejemplo 11

Preparación de clorhidrato de (S)-2-(4-(2-(trifluorometil)isonicotinamido)fenil)morfolina

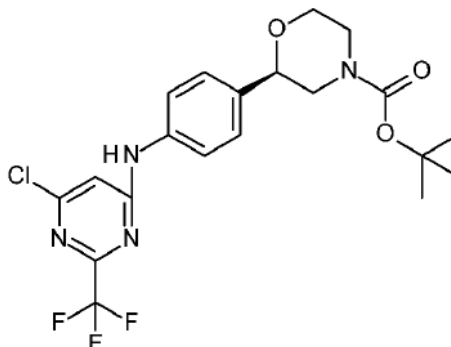


Se trataron 4,01 g (8,88 mmol) de (S)-2-(4-(2-(trifluorometil)isonicotinamido)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (4,01 g, 8,88 mmol, equiv.: 1,00) con 16,6 ml de 1-propanol, se añadieron 3,50 ml (26,6 mmol) de ácido clorhídrico al 25%, la solución se agitó a 60 °C durante 30 minutos. La solución se concentró a vacío a 40 °C/50 mbar para separar por destilación 10 ml de mezcla disolvente; a continuación, se añadieron 10 ml de 1-propanol y se separaron por destilación de nuevo 10 ml de mezcla disolvente; este procedimiento se repitió tres veces. La suspensión formada se calentó hasta 60 °C durante 10 minutos, se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con 5 ml de 1-propanol, los cristales blancos se secaron a 40 °C/10 mbar/2 h para obtener 3,11 g de clorhidrato de (S)-2-(4-(2-(trifluorometil)isonicotinamido)fenil)morfolina.

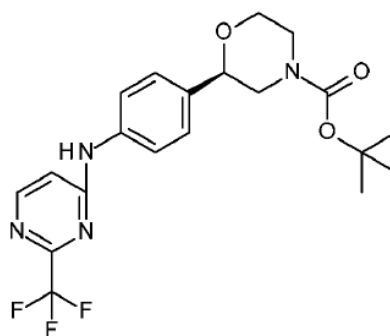
MS-ESI⁺: (MH)⁺ 352,12.

La quiralidad se determinó con HPLC quiral con una columna Chiralpak AY-3. Proporción enantiomérica: 99,50/0,50

(S/R).

Ejemplo 12**5 Ejemplo 12.1****Preparación de (R)-2-(4-(6-cloro-2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo**

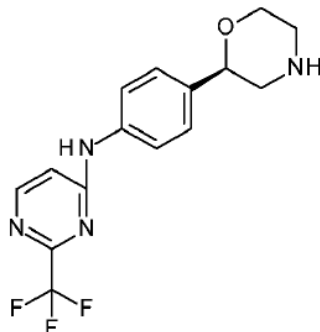
10 A una solución de 2,78 g (10 mmol) de (R)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo en 8,4 ml de 2-metil-2-butanol se añadieron 2,62 ml (15,0 mmol) de DIPEA y 1,58 ml (11,0 mmol) de 4,6-dicloro-2-(trifluorometil)pirimidina y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 h. La mezcla se diluyó con 45 ml de TBME y se lavó dos veces con 45 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a vacío a 40 °C/20 mbar/1 h. Se
 15 obtuvieron 5,13 g del producto del título como una espuma amarilla que se usó en el ejemplo 12.2 sin purificación adicional.

MS-ESI⁺: (MH)⁺ 459,14.**20 Ejemplo 12.2****Preparación de (R)-2-(4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo**

25 A una solución de 3,7 g (8,06 mmol) de (R)-2-(4-(6-cloro-2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo en 37,0 ml de 2-propanol y 1,35 ml (9,68 mmol) de TEA se añadieron 0,19 g de Pd/C al 10 % y la mezcla se colocó bajo una atmósfera de H₂ en agitación durante 1 h.

30 La suspensión se filtró, la torta se lavó con 2-propanol y el filtrado se concentró a vacío a 40 °C/20 mbar/2 h. El producto en bruto se disolvió en 35 ml de acetato de etilo y se lavó con 35 ml de una solución de HCl 0,25 M. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a vacío a 40 °C/20 mbar/1 h. El producto en bruto se agitó en 4,5 ml de MeOH a t.a. y lentamente se añadieron gota a gota 1,5 ml de agua. Se formó una suspensión ligera que se agitó durante 16 h. La suspensión se filtró y la torta se lavó con 1,5 ml de MeOH/agua y se
 35 secó a vacío a 40 °C/20 mbar/3 h. Se obtuvieron 2,82 g del producto del título como cristales blancos que se usaron en el ejemplo 12.3 sin purificación adicional.

MS-ESI⁺: (MH)⁺ 425,18.

Ejemplo 12.3**Preparación de (R)-2-(4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo**

5

A una solución de 2,80 g (6,60 mmol) de (R)-2-(4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo en 28,0 ml de MeOH se añadieron 5,15 ml (39,6 mmol) de HCl al 25 % y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. La mezcla se concentró a vacío a 40 °C/200-20 mbar/30 min.

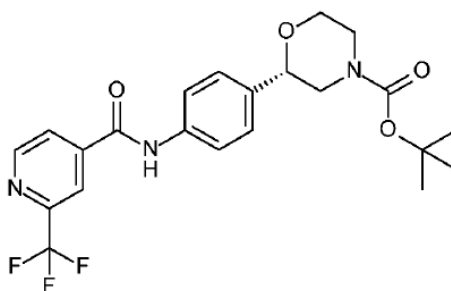
10

Al sólido se añadieron lentamente 40 ml de Na₂CO₃ (1 M) y 5 ml de agua (emisión de gas) y la mezcla se extrajo con 25 ml de acetato de etilo tratado con 5 ml de EtOH. La fase acuosa se volvió a extraer con 10 ml de acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a vacío.

15 El producto en bruto se agitó en 4 ml de TBME tratado con 200 µl de EtOH a 56 °C durante 20 minutos hasta que se formó una suspensión homogénea. A continuación, la mezcla se enfrió hasta t.a. y se agitó durante 2 h antes de que se filtrara, la torta se lavó con 1 ml de TBME y se secó a vacío a 40 °C/20 mbar/1 h. Se obtuvieron 1,9 g del producto del título en forma de cristales blancos.

20 MS-ESI⁺: (MH)⁺ 325,13.

La quiralidad se determinó con HPLC quiral con una columna Chiralpak IC-3. Proporción enantiomérica: 99,89/0,11 (R/S).

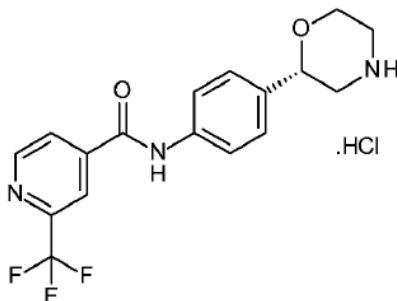
Ejemplo 13**Preparación de (S)-2-(4-(2-(trifluorometil)isonicotinamido)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo**

30

Se disolvieron 27,8 g (10,0 mmol) de (S)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo y 22,6 g (110 mmol) de 2-(trifluorometil)isonicotinato de metilo en 110 ml de THF. La solución amarilla se enfrió hasta 0-5 °C. Se añadió gota a gota una solución de 22,9 g (200 mmol) de terc-butoxido de potasio en 160 ml de THF en el transcurso de 30 minutos. La solución de color amarillo oscuro se agitó a 0-5 °C durante 1 h. Durante 20 minutos a 0-5 °C, se añadieron 140 ml de agua y se agitó durante 30 minutos a 0-5 °C. La mezcla de reacción se neutralizó a 0-5 °C en el transcurso de 30 minutos con 97 ml (194 mmol) de HCl ac. 2 M para obtener pH 7-8. La mezcla de reacción se extrajo con 200 ml de MTBE. La fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para obtener 49,8 g de (S)-2-(4-(2-(trifluorometil)isonicotinamido)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo en bruto como una espuma amarilla que contenía algo de disolvente orgánico, que se usó en el ejemplo 14 sin purificación adicional.

40

MS-ESI⁻: (M-H)⁻ 450,16.

Ejemplo 14**Preparación de clorhidrato de (S)-2-(4-(2-(trifluorometil)isonicotinamido)fenil)morfolina**

5

Los 49,8 g (100,0 mmol) de (S)-2-(4-(2-(trifluorometil)isonicotinamido)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo en bruto como una espuma amarilla (del ejemplo 13) se evaporaron dos veces con 100 ml de 1-propanol para obtener una solución de 57,2 g que se disolvió con 170 ml de 1-propanol y se añadieron 39,0 ml (300 mmol) de ácido clorhídrico al 25 %. La mezcla se calentó hasta 55-60 °C durante 2,5 horas. La suspensión se transfirió con 50 ml de 1-propanol a un matraz de fondo redondo de 500 ml y la suspensión se concentró a vacío a 40 °C/60-30 mbar. Se retiraron un total de 140 ml de la mezcla disolvente. Se añadieron 150 ml de 1-propanol y se retiraron de nuevo a vacío. El procedimiento se repitió tres veces. La suspensión se diluyó con 150 ml de 1-propanol y se calentó hasta 60-65 °C durante 10 minutos, se enfrió en 1 hora hasta t.a. y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La suspensión amarilla se filtró y la torta de filtrado se lavó en partes con un total de 50 ml de 1-propanol. Los cristales blancos se secaron a 40 °C/15 mbar durante 3 horas para obtener 35,1 g de clorhidrato de (S)-2-(4-(2-trifluorometil)isonicotinamido)fenil)morfolina.

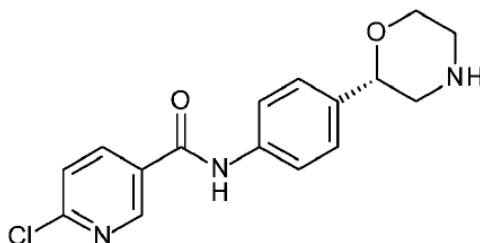
MS-ESI⁺: (MH)⁺ 352,12.

20

La quiralidad se determinó con HPLC quiral con una columna Chiralpak AY-3. Proporción enantiomérica: 99,60/0,40 (S/R).

Ejemplo 15

25

Preparación de (S)-2-(4-(2-(cloro)isonicotinamido)fenil)morfolina

Se disolvieron 178 mg (1,0 mmol) de (S)-2-(4-aminofenil)morfolina en 4,0 ml de THF y se añadieron 172 mg (1,0 mmol) de 6-cloronicotinato de metilo. La solución amarilla se enfrió hasta -70 °C a -78 °C. A la suspensión amarilla se añadieron 2,0 ml de solución de hexametildisilazano de litio 1 M en THF en el transcurso de 30 minutos, se agitó durante 1 h a -70 a -78 °C. Se añadieron 2,0 ml de HCl 1 M y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo de nuevo con 2,0 ml de acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío a 40 °C para obtener 290 mg en bruto del producto como un sólido de color amarillo claro. El producto en bruto se trató con 3,0 ml de tolueno calentado hasta reflujo, después se enfrió hasta t.a., se agitó durante 2 h a t.a., se filtró y se lavó con 1,0 ml de tolueno, se secó a 40 °C/2 h para obtener 270 mg como cristales blancos.

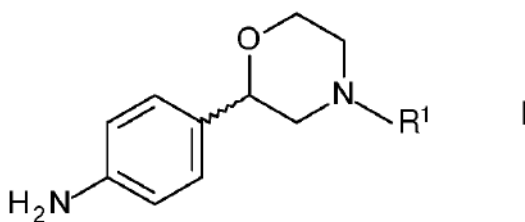
MS-ESI⁺: (MH)⁺ 318,10.

40

La quiralidad se determinó con HPLC quiral con una columna Chiralpak AY-3. Proporción enantiomérica: 94,77/5,23 (S/R).

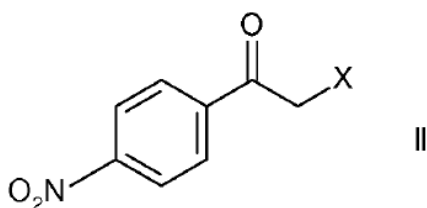
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de una 2-(4-aminofenil)morfolina quiral de fórmula



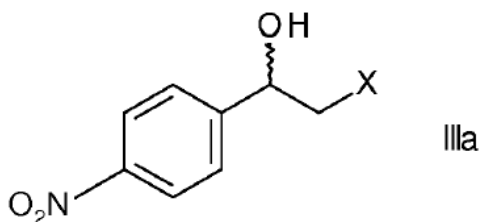
5

en la que R¹ es hidrógeno o representa un grupo protector de amino PG, que comprende las etapas
a) una reducción enzimática de una cetona de fórmula



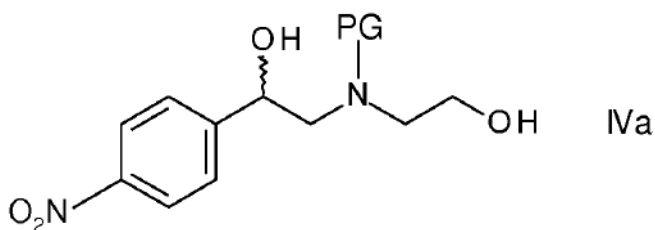
10

en la que X es un átomo de halógeno con una oxidorreductasa para formar el alcohol quiral de fórmula



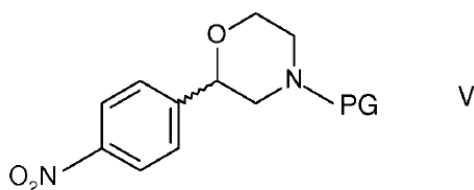
15

b) la formación del compuesto de etanolamina N-protégido de fórmula



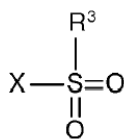
20

en la que PG es un grupo protector de amino;
c) la ciclación del compuesto de etanolamina N-protégido de fórmula IVa para formar la 2-(4-nitrofenil)morfolina de fórmula

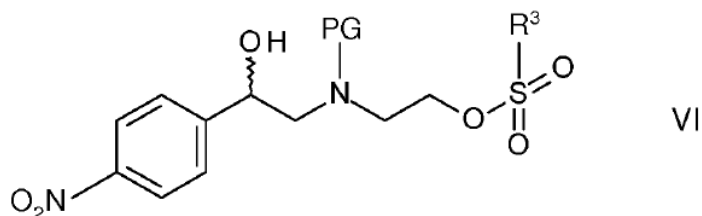


25

en la que PG es como se define anteriormente; haciendo reaccionar el compuesto de etanolamina N-protégido de fórmula IVa con un halogenuro de sulfonilo de fórmula



en la que R^3 es alquilo C_{1-4} o fenilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo nitro o un átomo de halógeno y X es como se define anteriormente, para formar un sulfonato intermedio de fórmula

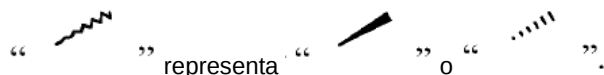


en la que PG y R^3 son como anteriormente y por ciclación directa posterior con una base no nucleófila; y
d) la reducción del grupo nitro para formar la 2-(4-aminofenil)morfolina quiral de fórmula I y
e) la retirada opcional del grupo protector de amino PG.

2. Procedimiento de la reivindicación 1, en el que el grupo protector de amino se selecciona entre Boc (t-butoxicarbonilo), bencilo, 4-metoxibencilo, benzhidrido, Fmoc (fluorenilmetoxicarbonilo), Cbz (benciloxicarbonilo), Moz (p-metoxibencilcarbonilo), Troc (2,2,2-tricloroetoxicarbonilo), Teoc (2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo), Adoc (adamantoxicarbonilo), formilo, acetilo o ciclobutoxicarbonilo.

3. Procedimiento de la reivindicación 2, en el que PG es Boc o bencilo.

4. Procedimiento de la reivindicación 1, en el que el enlace



5. Procedimiento de la reivindicación 1, en el que la reducción enzimática de la etapa a) se realiza con una oxidorreductasa que tiene el potencial de convertir la cetona de fórmula II con un exceso enantiomérico de un 98 % y superior en el alcohol quiral de fórmula IIIa.

6. Procedimiento de la reivindicación 1, en el que la reducción enzimática de la etapa a) se realiza en presencia de NADH o NADPH como cofactor.

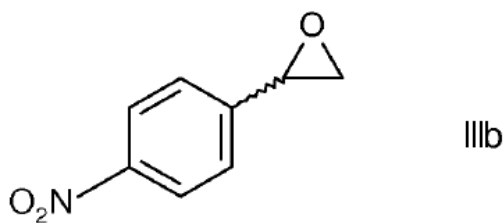
7. Procedimiento de la reivindicación 6, en el que el cofactor se regenera con un cosustrato seleccionado entre un alcohol secundario o una enzima adicional seleccionada entre alcohol deshidrogenasa, glucosa deshidrogenasa, formiato deshidrogenasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, fosfito deshidrogenasa o hidrogenasa.

8. Procedimiento de la reivindicación 6 o 7, en el que la reducción enzimática se realiza en un medio acuoso en presencia de un codisolvente orgánico a temperaturas de 1 °C a 50 °C.

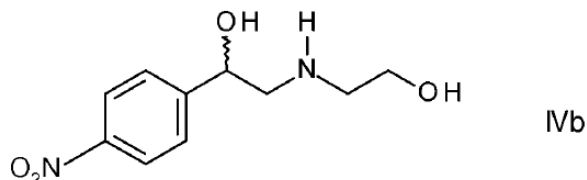
9. Procedimiento de la reivindicación 8, en el que se forma una suspensión homogénea.

10. Procedimiento de la reivindicación 1, en el que la formación del compuesto de etanolamina N-protégido de fórmula IVa en la etapa b) se realiza

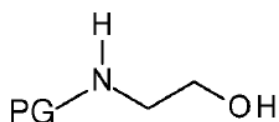
i) en tres etapas convirtiendo, en una primera etapa, el alcohol de fórmula IIIa en presencia de una base en un epóxido de fórmula



convirtiendo, en una etapa adicional, el epóxido de fórmula IIIb con etanolamina en el compuesto de etanolamina no protegido de fórmula



e introduciendo, en una etapa final, el grupo protector de amino PG; o
 ii) en dos etapas convirtiendo, en una primera etapa, el alcohol de fórmula IIIa con etanolamina en el compuesto de etanolamina no protegido de fórmula IVb e introduciendo, en una etapa posterior, el grupo protector de amino PG; o
 iii) en una etapa convirtiendo el alcohol de fórmula IIIa con una etanolamina N-protegida de fórmula



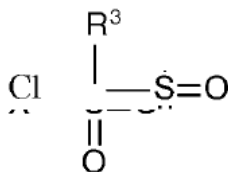
en la que PG representa un grupo protector de amino.

11. Procedimiento de la reivindicación 10, en el que en el procedimiento i)
 i1) la primera etapa se realiza con un hidróxido alcalino como base,
 i2) la segunda etapa se realiza en presencia de un disolvente orgánico a una temperatura de 0 °C a 60 °C usando un exceso de 2 a 30 equivalentes de etanolamina,
 i3) en la tercera etapa se introduce Boc como grupo protector de amino PG en presencia de un disolvente orgánico a una temperatura de 0 °C a 40 °C.

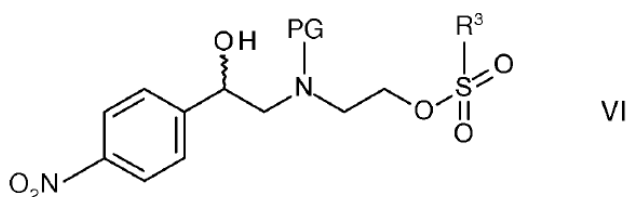
12. Procedimiento de la reivindicación 10, en el que en el procedimiento ii)
 ii1) la primera etapa se realiza en presencia de un disolvente orgánico a una temperatura de 0 °C a 60 °C usando un exceso de 2 a 30 equivalentes de etanolamina,
 ii2) en la segunda etapa se introduce Boc como grupo protector de amino PG en presencia de un disolvente orgánico a una temperatura de 0 °C a 40 °C.

13. Procedimiento de la reivindicación 10, en el que en el procedimiento iii) se introduce bencilo como grupo protector de amino PG en presencia de un disolvente orgánico, una base orgánica a una temperatura de 40 °C hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

14. Procedimiento de la reivindicación 1, en el que la ciclación de la etapa c) tiene lugar haciendo reaccionar el compuesto de etanolamina N-protegido de fórmula IVb con un cloruro de sulfonilo de fórmula



en la que R³ es como anteriormente, en presencia de una base orgánica y un disolvente orgánico a una temperatura de 0 °C a 40 °C para formar un sulfonato intermedio de fórmula

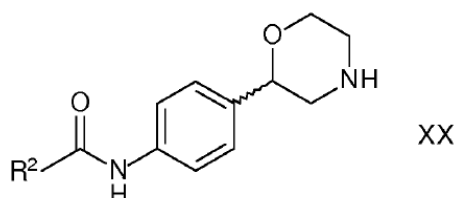


en la que PG es como se define anteriormente y R^3 es alquilo C_{1-4} o fenilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} , con un grupo nitro o con un átomo de halógeno;
y por ciclación posterior con una base no nucleófila a una temperatura de 0 °C a 40 °C.

5 15. Procedimiento de la reivindicación 1, en el que la reducción del grupo nitro de la etapa d) se realiza con hidrógeno en presencia de un catalizador metálico de hidrogenación y un disolvente orgánico.

16. Uso del procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la preparación de compuestos de fórmula

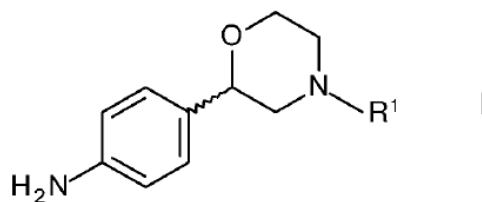
10



en la que

15 R^2 es arilo o heteroarilo, en el que los anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, seleccionados entre alquilo C_{1-7} , halógeno, CF_3 , OCF_3 , OCH_2CF_3 , alcoxi C_{1-7} o ciano;
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente adecuada de los mismos.

20 17. Uso de la reivindicación 16, en el que el procedimiento además comprende la conversión de una 2-(4-aminofenil)morfolina quiral de fórmula



en la que R^1 es hidrógeno o un grupo protector de amino, con un éster de fórmula

25



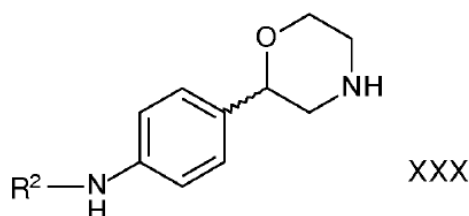
en la que R^2 es como anteriormente y R^4 es alquilo C_{1-7} o con un ácido carboxílico de fórmula

30



en la que R^2 es como anteriormente.

35 18. Uso del procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la preparación de compuestos de fórmula

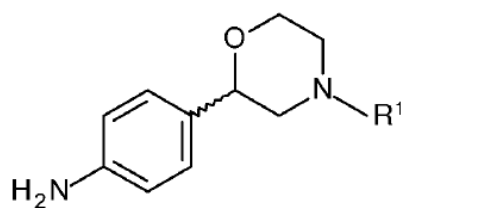


en la que

40 R^2 es arilo o heteroarilo, en el que los anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, seleccionados entre alquilo C_{1-7} , halógeno, CF_3 , OCF_3 , OCH_2CF_3 , alcoxi C_{1-7} o ciano;
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente adecuada de los mismos.

45 19. Uso de la reivindicación 18, en el que el procedimiento además comprende la conversión de una 2-(4-

aminofenil)morfolina quiral de fórmula



5 en la que R^1 es hidrógeno o un grupo protector de amino, con un haluro de fórmula



en la que R^2 es como anteriormente y X es halógeno.