



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-049461- -00007-0000

Fecha: 2013-10-04 15:21:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 33

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 13-236210- -00000-0000

Fecha: 2013-10-04 15:21:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 33

Delegatura de Pro
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 12.049.461

54. TITULO: DERIVADOS DE (TIO) MORFOLINA, SALES FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES, SOLVATOS E HIDRATOS DE LOS MISMOS, Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE COMPRENDEN TAL DERIVADO, SAL, SOLVATO O HIDRATO

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL:

71. SOLICITANTE: ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.

DOMICILIO: C.J. van Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp -
HOLANDA

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C.,

04 OCT. 2013

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-049461- -00007-0000

Fecha: 2013-10-04 15:21:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 33

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 13-236210- -00000-0000

Fecha: 2013-10-04 15:21:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 33

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSION, DIVISION Y FUSION DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.

Nombre o Denominación / Nombre social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/Pais de constitución	Dirección del titular	Ciudad
HOLANDA	C.J. van Houtenlaan 36	NL-1381 CP Weesp
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

39.779.654 de Bogotá

70.819 de C.S.J.

Apellidos y Nombre

Documento de Identificación

T.P. No.

Dirección del representante	Ciudad
Calle 94 A No. 7 A - 09	Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax
info@castellanosyco.co	7 550158
	Número telefónico
	7 560770

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo general _____

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente _____	Expediente <u>12 049461</u>	Expediente _____
De: _____	No. de Divisional <u>UNO (1)</u>	De: _____
A: _____		A: _____

5. Comprobante de Pago No. 13-0099629 , 13-0099628 Fecha Octubre 3 de 2013

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☒ CD-R que contiene texto de la descripción, reivindicaciones y resumen

7. Firma

<u>MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO</u> Nombre y Apellidos	<u></u> Firma
	<u>39.779.654 de Bogotá</u> C.C.
	<u>70.819 C.S.J.</u> T.P.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0099629
		Bogotá D.C., Octubre 03 de 2013 - 15:53:01

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO					NI 800.174.641
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	544325725	03/10/2013	1.846.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
				\$450.000.00
			=====	

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
-*****-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-049461- -00007-0000

Fecha: 2013-10-04 15:21:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 33

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 13-236210- -00000-0000

Fecha: 2013-10-04 15:21:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 33

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 3 de 2013 - 15:53:02

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0099628

Bogotá D.C., Octubre 03 de 2013 - 15:53:01

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	544325725	03/10/2013	1.846.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
5	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	150.000.00
				\$150.000.00

SON: **CIENTO CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-049461- -00007-0000

Fecha: 2013-10-04 15:21:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 33

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO06



No. 13-236210- -00000-0000

Fecha: 2013-10-04 15:21:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 33

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 3 de 2013 - 15:53:02

Referentienummer : 20110008.01\S\S

P2424

I, mr. Antonius Lodewijk Maria Schulte, civil-law notary, practising in Amsterdam, have identified the signature of Mr. **Marinus Verhage**, born in Yerseke on the 29th day of June 1953, holder of a Dutch passport with number NW4L9LKB9, issued in Huizen on the 3rd day of February 2010 whom I know to be the person(s) who signed this document as representative(s) of the Corporation / Company named

ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.

I certify:

- a) that **ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.** is a corporation / Company legally constituted and in existence in accordance with the laws of the Kingdom of the Netherlands.
- b) That the domicile of said Corporation/Company is **Van Houtenlaan 36, NL-1381 CP WEESP, Netherlands.**
- c) That the purpose or purposes for which the Power of Attorney has been signed comprised within the object set forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.
- d) That Mr. Marinus Verhage is authorized to sign the Power of Attorney. The aforementioned was duly proven through the following documents and I duly certify having seen them: Extract of the Chamber of Commerce Gooi-, Eem- en Flevoland dated 23rd March 2011, Almere, The Netherlands.

Signed in Amsterdam on 6th day of April 2011



mr. A.L.M. Schulte
civil-law notary in Amsterdam

PODER
El (los)
ABBOTT HEAL
Domiciliados en C.
Weesp, Países b
Nombran
A. y/o
con
Colo
D.

APOSTILLE
Convention de La Haye du 5 octobre 1961

1. Country: THE NETHERLANDS
This public document
2. Has been signed by: mr. A.L.M. Schulte
3. Acting in the capacity of: civil law notary in
Amsterdam
4. Bears the seal/stamp of:
mr. A.L.M. Schulte
Certified
5. At Amsterdam
6. On 6 april 2011
7. By the clerk of the Court of Amsterdam
8. No:
9. Seal/Stamp: — 12755
10. Signature
dhr. J. Hoogveen



COLOMBIA

PODER

El (los)

ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.

Domiciliados en C.J. van Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp, Países bajos

Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para tramitar la solicitud de patente titulada **DERIVADOS DE (THIO)MORFOLINA COMO MODULADORES DE S1P**

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial e intelectual y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso -administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;

Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato entre los apoderados, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extra-judiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy 1 de Abril de 2011 en Weesp, Holanda.

por Dr. Marinus Verhage (director of Propiedad Industrial).
(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)
(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

SPW0912 CO

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.

Of C.J van Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp, Netherlands

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS a. attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, to prosecute patent application entitled **(THIO)MORPHOLINE DERIVATIVES AS S1P MODULATORS**

and to obtain the protection of my (our) Intellectual Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

Obtainment of patents, models and designs; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;

Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

In all the above matters they may substitute this power of attorney within the appointed attorneys, compromise, cancel, receive, withdraw, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this April 1, 2011 in Weesp, The Netherlands

by Dr. Marinus Verhage (director of IP)

(Notary shall execute on the other side)
(Consular legalization or apostille is required)

CASTELLANOS & Co.
INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM

CALLE 94 A No. 7 A - 09 / P.O. BOX 6349
PHONE (57 1) 756 07 70 / FAX (57 1) 755 01 58
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
info@castellanosyco.com

COLOMBIA

SPW0912 CO

NO

7

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

NOTARIAL CERTIFICATION (Corporation)

Hoy de del año
compareció (eron) personalmente

On this day of
personally appeared of

a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en
representación de la Sociedad (Compañía) denominada
ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.

whom I know to be the person(s) who signed this document as
representative(s) of the Corporation /Company named
ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.

Certifico :

I certify:

a) Que ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.

a) That ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.

es una sociedad/Compañía legalmente constituida y
existente de acuerdo con las leyes de

is a corporation (Company legally constituted and in
existence in accordance with the laws of

b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es

b) That the domicile of said Corporation/Company is

C.J. van Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp, Países bajos

C.J. van Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp, Netherlands

c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el
presente poder están comprendidos dentro del objeto
social de la mencionada Sociedad /Compañía.

c) That the purpose or purposes for which the present
Power of Attorney is granted are comprised within the
object set forth in the charter of the mentioned
Corporation/Company.

d) Que el Sr.

d) That Mr.

esta autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior
esta probado por medio de los siguientes documentos, que
certifico he visto*

is (are) authorized to grant the present Power of Attorney. The
aforementioned was duly proven through the following
documents and I duly certify having seen
them*:

(Ciudad)

(City)

(Estado)

(State)

Hoy del

this day of of the year

(Notario Público)

(Notary Public)

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.

*Documents must be identified with date and origin.

CASTELLANOS & Co.
INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM

CALLE 94 A No. 7 A - 09 / P.O. BOX 6349
PHONE (57 1) 756 07 70 / FAX (57 1) 755 01 58
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
info@castellanosyco.com

number: 32039508

Page 00001

English translation of an extract from the trade register of the Chambers of Commerce. This registration is administrated by the Chamber of Commerce for Zuidoost-, Eem- en Flevoland

Legal person:

Legal form :Besloten Vennootschap (Private Limited Liability Company; 'Structure' company according to articles)
 Name :Abbott Healthcare Products B.V.
 Statutory seat :Weesp
 Incorporation deed :31-10-1930
 Deed of latest amendment of articles :16-02-2010
 Authorized capital :EUR 136.134.000,00
 Issued capital :EUR 116.848.350,00
 Paid up capital :EUR 116.848.350,00

Undertaking:

Tradename(s) :Abbott Healthcare Products B.V.
 :Solvay Duphar
 :Solvay Pharmaceuticals
 Address :C J van Houtenlaan 36, 1381CP Weesp
 Mailing address :Postbus 164, 1380AD Weesp
 Telephone number(s) :0294477000
 Fax number :0318529374
 Date of establishment :31-10-1930
 The legal person conducts the undertaking since :15-11-1972
 Description of business :See Dutch extract
 Employees :1156

Single shareholder:

Name :Abbott Healthcare B.V.
 Address :C J van Houtenlaan 36, 1381CP Weesp
 Registration trade register under file number :32061264
 Single shareholder since :24-12-1980

Director(s):

Name :Stam, Pieter Teunis

23-03-2011

Page 00002 follows.



File number: 32039508

Page 00002

number: 32

Date and place of birth :30-04-1960, Sliedrecht
Date of entry into office :09-09-2010
Title :Algemeen directeur
Powers :Solely/independently authorised
Commencement of power of attorney :01-11-1991

Supervisory director(s):

Name :Roobeek, Johanna Maria
Date and place of birth :13-10-1958, Amsterdam
Date of entry into office :01-11-2009
Name :Weitekämper, Frank
Date and place of birth :20-05-1963, Bielefeld, Federal Republic of
Germany
Date of entry into office :16-08-2010

Name :Warner, Glenn Soule
Date and place of birth :10-11-1962, Columbus, United States of America
Date of entry into office :16-08-2010

Authorized signatory(signatories):

Name :van der Geest, Gerardus Jacobus Maria
Date and place of birth :10-06-1951, Warmond
Function and entry into office :Holder of power of attorney for signature, ...
01-02-1988
Powers :See Dutch extract
Commencement (present) power of attorney :01-11-1991

Name :Naus, Marijke Laetitia
Date and place of birth :16-02-1960, Breda
Function and entry into office :Holder of power of attorney for signature, ...
01-05-1990
Powers :See Dutch extract
Commencement (present) power of attorney :02-01-2004

Name :Dragt, Johan Andries
Date and place of birth :22-05-1953, Amsterdam
Function and entry into office :01-05-1990

23-03-2011

Page 00003 follows.

File number: 32039508

Page 00003

Office	:Holder of power of attorney for signature, ...
	01-09-1991
Powers	:See Dutch extract
Commencement (present)	
power of attorney	:01-09-2007
Name	:Timmerman, Philippus
Date and place of birth	:05-07-1954, Rotterdam
Function and entry into office	:Holder of power of attorney for signature, ...
	01-09-1991
Powers	:See Dutch extract
Commencement (present)	
power of attorney	:01-11-2009
Name	:Prent, Marja Jeane
Date and place of birth	:23-11-1949, Weesp
Function and entry into office	:Holder of power of attorney for signature, ...
	19-11-1991
Powers	:See Dutch extract
Name	:van de Rol, Adriana Maria
Date and place of birth	:19-02-1957, Weesperkarspel
Function and entry into office	:Holder of power of attorney for signature, ...
	19-11-1991
Powers	:See Dutch extract
Commencement (present)	
power of attorney	:01-12-2005
Name	:Schwarzwälder-van der Mooren, Judith
Date and place of birth	:15-01-1963, Heerlen
Function and entry into office	:Holder of power of attorney for signature, ...
	01-01-1993
Powers	:See Dutch extract
Name	:Bruinzeel, Marien Christiaan
Date and place of birth	:15-03-1952, Beverwijk
Function and entry into office	:Holder of power of attorney for signature, ...
	01-06-1994

23-03-2011

Page 00004 follows.



File number: 32039508

Page 00004

Powers :See Dutch extract
Commencement (present)
power of attorney :01-05-2003

Name :Feenstra-Bielders, Gemma Gerardina Louis Ma
Date and place of birth :17-12-1954, Sittard
Function and entry into
office :Holder of power of attorney for signature,
01-06-1994
Powers :See Dutch extract
Commencement (present)
power of attorney :01-10-1997

Name :Jansen, Sonja Elisabeth
Date and place of birth :31-10-1964, Katwijk
Function and entry into
office :Holder of power of attorney for signature, ...
01-06-1995
Powers :See Dutch extract

Name :Debets, Felix Maria Hubert
Date and place of birth :25-03-1955, Heerlen
Function and entry into
office :Holder of power of attorney for signature, ...
01-07-1995
Powers :See Dutch extract
Commencement (present)
power of attorney :10-01-2008

Name :ten Cate, Wouter
Date and place of birth :23-02-1956, Nijmegen
Function and entry into
office :Holder of power of attorney for signature, ...
01-12-1997
Powers :See Dutch extract

Name :Overbeeke, Martinus Cornelis
Date and place of birth :15-11-1950, Schiedam
Function and entry into
office :Holder of power of attorney for signature, ...
01-10-1997
Powers :See Dutch extract

23-03-2011

Page 00005 follows.

File number: 32039508

Page 00005

Name
Date and place of birth
Function and entry into office

:Jansen-Blom, Lambertje Cornelia Willempje
:25-05-1971, Utrecht

Powers

:Holder of power of attorney for signature, ...
17-08-1998
:See Dutch extract

Name
Date and place of birth
Function and entry into office

:Niemann, Leonarda Constantia
:15-09-1960, Amsterdam

Powers

:Holder of power of attorney for signature, ...
01-07-1999
:See Dutch extract

Commencement (present)
power of attorney

:01-09-2007

Name
Date and place of birth
Function and entry into office

:Hellendoorn, Frederik Cornelis
:19-06-1960, Geleen

Powers

:Holder of power of attorney for signature, ...
01-10-1999
:See Dutch extract

Commencement (present)
power of attorney

:06-11-2005

Name
Date and place of birth
Function and entry into office

:van Rossum, Abraham
:19-11-1947, Leerdam

Powers

:Holder of power of attorney for signature, ...
15-11-1999
:See Dutch extract

Commencement (present)
power of attorney

:01-04-2007

Name
Date and place of birth
Function and entry into office

:van Gent, Eduard Theodorus
:24-02-1959, Leiden

Powers

:Holder of power of attorney for signature, ...
17-04-2001
:See Dutch extract

Name
Date and place of birth

:Boonstra-Tuijtjens, Herma Johanna Clasina
:03-11-1952, Weesp

23-03-2011

Page 00006 follows.



File number: 32039508

Page 00006

Function and entry into
office

:Holder of power of attorney for signature,
17-04-2001

Powers

:See Dutch extract

Name

:Geuns, Eduard Robert Martinus

Date and place of birth

:06-06-1961, Venlo

Function and entry into
office

:Holder of power of attorney for signature, ...
01-02-2002

Powers

:See Dutch extract

Name

:van der Strate, Herbert John

Date and place of birth

:01-07-1965, Hellendoorn

Function and entry into
office

:Holder of power of attorney for signature, ...
01-01-2002

Powers

:See Dutch extract

Commencement (present)
power of attorney

:02-07-2007

Name

:Bult-Muntinga, Geziena Tjaatje

Date and place of birth

:20-12-1963, Groningen

Function and entry into
office

:Holder of power of attorney for signature, ...
02-09-2002

Powers

:See Dutch extract

Name

:Booij, Anne-Marieke

Date and place of birth

:25-02-1969, Amstelveen

Function and entry into
office

:Holder of power of attorney for signature, ...
19-11-2002

Powers

:See Dutch extract

Commencement (present)
power of attorney

:01-01-2006

Name

:Post-Wolfert, Cornelia Elizabeth

Date and place of birth

:21-09-1972, Alkmaar

Function and entry into
office

:Holder of power of attorney for signature, ...
19-11-2002

Powers

:See Dutch extract

23-03-2011

Page 00007 follows.

Number: 32039508

Page 00007

Commencement (present) power of attorney	:01-01-2006
Name	:Buser, Winfred Arnold
Date and place of birth	:24-09-1960, Haarlem
Function and entry into office	:Holder of power of attorney for signature, ... 01-05-2003
Powers	:See Dutch extract
Commencement (present) power of attorney	:02-01-2004
Name	:Junyent Martin, Francisco
Date and place of birth	:08-06-1952, Barcelona, Spain
Function and entry into office	:Holder of power of attorney for signature, ... 01-10-2003
Powers	:See Dutch extract
Name	:Lam, Marc Willem Johannes
Date and place of birth	:14-05-1966, Hilversum
Function and entry into office	:Holder of power of attorney for signature, ... 01-10-2003
Powers	:See Dutch extract
Name	:van Moorst, Robert
Date and place of birth	:04-08-1963, Bussum
Function and entry into office	:Holder of power of attorney for signature, ... 11-05-2004
Powers	:See Dutch extract
Name	:Ligtenberg, Eric Adrianus Antonius Maria
Date and place of birth	:02-10-1954, Dongen
Function and entry into office	:Holder of power of attorney for signature, ... 11-05-2004
Powers	:See Dutch extract
Name	:van Bentem, Marcel Anthonius Maria
Date and place of birth	:09-11-1972, Heemstede
Function and entry into	

23-03-2011

Page 00008 follows.



File number: 32039508

Page 00008

office	:Holder of power of attorney for signature, 01-10-2004
Powers	:See Dutch extract
Name	:Bossert, Elisabeth Margaretha
Date and place of birth	:11-06-1959, Bussum
Function and entry into office	:Holder of power of attorney for signature, .. 01-01-2005
Powers	:See Dutch extract
Commencement (present) power of attorney	:27-11-2007
Name	:Bleijenberg-Okhuijzen, Antoinetta Maria
Date and place of birth	:27-05-1950, Rotterdam
Function and entry into office	:Holder of power of attorney for signature, ... 15-06-2005
Powers	:See Dutch extract
Name	:Heuberger, Shari Elizabeth
Date and place of birth	:04-02-1960, Almelo
Function and entry into office	:Holder of power of attorney for signature, ... 15-06-2005
Powers	:See Dutch extract
Name	:Broecks, Bert Christiaan
Date and place of birth	:02-06-1966, Hilversum
Function and entry into office	:Holder of power of attorney for signature, ... 01-07-2007
Powers	:See Dutch extract
Name	:Straub, Paulus Hermanus Maria
Date and place of birth	:31-05-1963, Bussum
Function and entry into office	:Holder of power of attorney for signature, ... 01-09-2007
Powers	:See Dutch extract
Commencement (present) power of attorney	:01-03-2010

23-03-2011

Page 00009 follows.

ND

File number: 32039508

Page 00009

:Duchene, Philippe Louis Marie Jean Ghislain ...
:18-04-1961, Saint Marc, Belgium

:Holder of power of attorney for signature, ...
01-09-2007
:See Dutch extract

:van der Heijden, Johannes Antonius Maria
:30-05-1953, Breda

:Holder of power of attorney for signature, ...
01-01-2008
:procuratiehouder
:See Dutch extract

:Kreike, Catharina Maria Cornelia
:01-01-1972, Haarlemmermeer

:Holder of power of attorney for signature, ...
01-02-2008
:See Dutch extract

:de Jong, Ronald
:17-08-1952, Amsterdam

:Holder of power of attorney for signature, ...
01-05-2008
:See Dutch extract

:Stam, Pieter Teunis
:30-04-1960, Slidrecht

:Holder of power of attorney for signature, ...
16-07-2008
:Procuratiehouder
:See Dutch extract

:Monster, Arie Johannes
:16-10-1957, Oud-Beijerland

:Holder of power of attorney for signature, ...
01-09-2008
:See Dutch extract

Page 00010 follows.

Name
Date and place of birth
Function and entry into
office

Powers

Name
Date and place of birth
Function and entry into
office

Title
Powers

Name
Date and place of birth
Function and entry into
office

Powers

Name
Date and place of birth
Function and entry into
office

Powers

Name
Date and place of birth
Function and entry into
office

Title
Powers

Name
Date and place of birth
Function and entry into
office

Powers

23-03-2011



File number: 32039508

Page 00010

Name
Date and place of birth
Function and entry into
office

:Schager, Edwin
:24-12-1967, Weesp
:Holder of power of attorney for signature, ...
01-12-2007
:See Dutch extract

Powers

Name
Date and place of birth
Function and entry into
office

:Sail, Philip Louis Olivier Ghislain
:04-08-1962, Nivelles, Belgium
:Holder of power of attorney for signature, ...
01-05-2009
:See Dutch extract

Powers

Name
Date and place of birth
Function and entry into
office

:Langereis, Johannes
:13-03-1951, Ursem
:Holder of power of attorney for signature, ...
01-07-2009
:See Dutch extract

Powers

Name
Date and place of birth
Function and entry into
office

:de Groot, Wouthera Antoinette
:17-01-1975, Putten
:Holder of power of attorney for signature, ...
01-04-2010
:See Dutch extract

Powers

Name
Date and place of birth
Function and entry into
office

:Voogel, Johannes
:18-09-1968, Amsterdam
:Holder of power of attorney for signature, ...
01-04-2010
:See Dutch extract

Powers

Name
Date and place of birth
Function and entry into
office

:Verhage, Marinus
:29-06-1953, Yerseke
:Holder of power of attorney for signature, ...
01-04-1999
:See Dutch extract

Powers

Commencement (present)

23-03-2011

Page 00011 follows.

File number: 32039508

Page 00011

Power of attorney :01-09-2000

Name :Dalmulder-de Beus, Elysabeth

Date and place of birth :14-09-1949, Weesp

Function and entry into office :Holder of power of attorney for signature, ...
28-09-1999

Powers :See Dutch extract

Name :Witjes, Johan Theodorus Stephanus

Date and place of birth :30-10-1960, Gendt

Date of entry into office :01-12-2000

Title :Procuratiehouder

Powers :See Dutch extract

Name :van Heemstra, Herman Theodoor

Date and place of birth :21-02-1955, Madrid, Spain

Function and entry into office :Holder of power of attorney for signature, ...
01-09-2005

Powers :See Dutch extract

Name :Boom, Erna Monique

Date and place of birth :03-09-1963, Weesp

Date of entry into office :03-07-2006

Powers :See Dutch extract

Name :de Bruin-van der Flier, Monique Everarda
Arnolda

Date and place of birth :22-06-1964, Amersfoort

Date of entry into office :01-09-2006

Powers :See Dutch extract

Name :van Dijk, Willem Aart

Date and place of birth :12-06-1966, Veenendaal

Date of entry into office :01-09-2008

Title :Procuratiehouder

Powers :See Dutch extract

Name :Kok, Sjirk

Date and place of birth :28-05-1952, Leerdam

Date of entry into office :13-07-2009

Title :Gevolmachtigde

23-03-2011

Page 00012 follows.



File number: 32039508

Page 00012

Powers	: See Dutch extract	ernummer:
Commencement (present) power of attorney	: 20-07-2010	treksel v
Name	: Tuurenhout-Batelaan, Désirée Nicoline	e inschr
Date and place of birth	: 03-01-1969, 's-Gravenhage	oi
Date of entry into office	: 01-07-2010	echtsc
Title	: Procuratiehouder	echtsc
Powers	: See Dutch extract	Naa

Issued by the chamber of commerce

Almere, 23-03-2011
Extract has been produced at 09.37

For extract

mckroonMaliepaard

mw. M.C. Kroon-Maliepaard
Adm. medewerkster bedrijfsvoering

NO

Dossiernummer: 32039508

Blad 00001

Uittreksel uit het handelsregister van de Kamers van Koophandel
 Deze inschrijving valt onder het beheer van de Kamer van Koophandel voor
 Nooi-, Eem- en Flevoland

Rechtspersoon:

Rechtsvorm	: Besloten vennootschap (blijkens statuten structuurvennootschap)
Naam	: Abbott Healthcare Products B.V.
Statutaire zetel	: Weesp
Akte van oprichting	: 31-10-1930
Akte laatste statuten- wijziging	: 16-02-2010
Maatschappelijk kapitaal	: EUR 136.134.000,00
Geplaatst kapitaal	: EUR 116.848.350,00
Gestort kapitaal	: EUR 116.848.350,00

Onderneming:

Handelsna(a)m(en)	: Abbott Healthcare Products B.V. Solvay Duphar Solvay Pharmaceuticals
Adres	: C J van Houtenlaan 36, 1381CP Weesp
Correspondentieadres	: Postbus 164, 1380AD Weesp
Telefoonnummer(s)	: 0294477000
Faxnummer	: 0318529374
Datum vestiging	: 31-10-1930
De rechtspersoon drijft de onderneming sinds	: 15-11-1972
Bedrijfsomschrijving	: Het ontwikkelen, vervaardigen en verhandelen .. van chemische, farmaceutische, biologische en mechanische producten
Werkzame personen	: 1156

Enig aandeelhouder:

Naam	: Abbott Healthcare B.V.
Adres	: C J van Houtenlaan 36, 1381CP Weesp
Inschrijving handelsregister onder dossiernummer	: 32061264
Enig aandeelhouder sedert	: 24-12-1980

Bestuurder(s):

Naam	: Stam, Pieter Teunis
------	-----------------------------

23-03-2011

Blad 00002 volgt.



Dossiernummer: 32039508

Blad 00002

Geboortedatum en -plaats :30-04-1960, Sliedrecht
Infunctietreding :09-09-2010
Titel :Algemeen directeur
Bevoegdheid :Alleen/zelfstandig bevoegd

Commissaris (sen) :

Naam :Roobeek, Johanna Maria
Geboortedatum en -plaats :13-10-1958, Amsterdam
Infunctietreding :01-11-2009

Naam :Weitekämper, Frank
Geboortedatum en -plaats :20-05-1963, Bielefeld, Bondsrepubliek Duitsland
Infunctietreding :16-08-2010

Naam :Warner, Glenn Soule
Geboortedatum en -plaats :10-11-1962, Columbus, Ver. Staten van Amerika
Infunctietreding :16-08-2010

Gevolmachtigde(n) :

Naam :van der Geest, Gerardus Jacobus Maria
Geboortedatum en -plaats :10-06-1951, Warmond
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-02-1988
Bevoegdheid :Beperkte volmacht; Voor inhoud volmacht
raadpleeg dossier
Aanvang (huidige) volmacht :01-11-1991

Naam :Naus, Marijke Laetitia
Geboortedatum en -plaats :16-02-1960, Breda
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-05-1990
Bevoegdheid :Beperkte volmacht: bevoegd om namens de
vennootschap rechtsgeldige handelingen te
verrichten en/of verbintenissen aan te gaan, ..
welke betrekking hebben op de verzending van ..
goederen naar bestemmingen in binnen- en
buitenland en de daartoe te ondertekenen
verklaringen, aangiften en andere documenten ..
Aanvang (huidige) volmacht :02-01-2004

Naam :Dragt, Johan Andries
Geboortedatum en -plaats :22-05-1953, Amsterdam
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-09-1991

23-03-2011

Blad 00003 volgt.

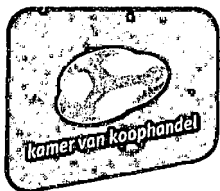
Identificatienummer: 32039508

Blad 00003

Bevoegdheid	: Beperkte volmacht; voor inhoud volmacht raadpleeg dossier
Aanvang (huidige) volmacht	: 01-09-2007
Naam	: Timmerman, Philippus
Geboortedatum en -plaats	: 05-07-1954, Rotterdam
Functie en infunctietreding	: Procuratiehouder, 01-09-1991
Bevoegdheid	: Beperkte volmacht; bevoegd voor inkoopactiviteiten tot EURO 75.000,00
Aanvang (huidige) volmacht	: 01-11-2009
Naam	: Prent, Marja Jeane
Geboortedatum en -plaats	: 23-11-1949, Weesp
Functie en infunctietreding	: Procuratiehouder, 19-11-1991
Bevoegdheid	: Beperkte volmacht; Bevoegd voor inkoop- activiteiten tot EURO 5.000,-
Naam	: van de Rol, Adriana Maria
Geboortedatum en -plaats	: 19-02-1957, Weesperkarspel
Functie en infunctietreding	: Procuratiehouder, 19-11-1991
Bevoegdheid	: Beperkte volmacht; Bevoegd voor inkoop- activiteiten tot EURO 5000,00
Aanvang (huidige) volmacht	: 01-12-2005
Naam	: Schwarzwälder-van der Mooren, Judith
Geboortedatum en -plaats	: 15-01-1963, Heerlen
Functie en infunctietreding	: Procuratiehouder, 01-01-1993
Bevoegdheid	: Beperkte volmacht; Voor inhoud volmacht raadpleeg dossier
Naam	: Bruinzeel, Marien Christiaan
Geboortedatum en -plaats	: 15-03-1952, Beverwijk
Functie en infunctietreding	: Procuratiehouder, 01-06-1994
Bevoegdheid	: Beperkte volmacht; Voor inhoud volmacht raadpleeg dossier
Aanvang (huidige) volmacht	: 01-05-2003
Naam	: Feenstra-Bielders, Gemma Gerardina Louis Maria
Geboortedatum en -plaats	: 17-12-1954, Sittard
Functie en infunctietreding	: Procuratiehouder, 01-06-1994
Bevoegdheid	: Beperkte volmacht; Voor inhoud volmacht raadpleeg dossier
Aanvang (huidige) volmacht	: 01-10-1997

23-03-2011

Blad 00004 volgt.



Dossiernummer: 32039508

Blad 00004

Naam :Jansen, Sonja Elisabeth
Geboortedatum en -plaats :31-10-1964, Katwijk
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-06-1995
Bevoegdheid :Beperkte volmacht; Voor inhoud volmacht
raadpleeg dossier

Naam :Debets, Felix Maria Hubert
Geboortedatum en -plaats :25-03-1955, Heerlen
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-07-1995
Bevoegdheid :Beperkte volmacht; voor inhoud volmacht
raadpleeg dossier
Aanvang (huidige) volmacht :10-01-2008

Naam :ten Cate, Wouter
Geboortedatum en -plaats :23-02-1956, Nijmegen
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-12-1997
Bevoegdheid :Beperkte volmacht; Voor inhoud volmacht
raadpleeg dossier

Naam :Overbeeke, Martinus Cornelis
Geboortedatum en -plaats :15-11-1950, Schiedam
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-10-1997
Bevoegdheid :Beperkte volmacht; Voor inhoud volmacht
raadpleeg dossier

Naam :Jansen-Blom, Lambertje Cornelia Willempje
Geboortedatum en -plaats :25-05-1971, Utrecht
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 17-08-1998
Bevoegdheid :Beperkte volmacht; Voor inhoud volmacht
raadpleeg dossier

Naam :Niemann, Leonarda Constantia
Geboortedatum en -plaats :15-09-1960, Amsterdam
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-07-1999
Bevoegdheid :Beperkte volmacht; Voor inhoud volmacht
raadpleeg dossier
Aanvang (huidige) volmacht :01-09-2007

Naam :Hellendoorn, Frederik Cornelis
Geboortedatum en -plaats :19-06-1960, Geleen
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-10-1999
Bevoegdheid :Beperkte volmacht; Bevoegd voor inkoop-

23-03-2011

Blad 00005 volgt.

NO

10

siernummer: 32039508

Blad 00005

activiteiten tot EUR. 500.000,00

Aanvang (huidige) volmacht :06-11-2005

Naam :van Rossum, Abraham

Geboortedatum en -plaats :19-11-1947, Leerdam

Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 15-11-1999

Bevoegdheid :Beperkte volmacht; Voor inhoud volmacht

raadpleeg dossier

Aanvang (huidige) volmacht :01-04-2007

Naam :van Gent, Eduard Theodorus

Geboortedatum en -plaats :24-02-1959, Leiden

Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 17-04-2001

Bevoegdheid :Beperkte volmacht: Voor inhoud volmacht

raadpleeg dossier

Naam :Boonstra-Tuijtjens, Herma Johanna Clasina

Geboortedatum en -plaats :03-11-1952, Weesp

Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 17-04-2001

Bevoegdheid :Beperkte volmacht: Voor inhoud volmacht

raadpleeg dossier

Naam :Geuns, Eduard Robert Martinus

Geboortedatum en -plaats :06-06-1961, Venlo

Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-02-2002

Bevoegdheid :Beperkte volmacht; Het namens de vennootschap

ondertekenen van documenten betreffende

registratie bij gezondheidsautoriteiten van

humaanfarmaceutische produkten

Tevens bevoegd tot het tekenen van

exportdocumenten

Naam :van der Strate, Herbert John

Geboortedatum en -plaats :01-07-1965, Hellendoorn

Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-01-2002

Bevoegdheid :Beperkte volmacht; Voor inhoud volmacht

raadpleeg dossier

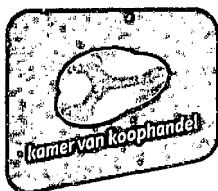
Aanvang (huidige) volmacht :02-07-2007

Naam :Bult-Muntinga, Geziena Tjaatje

Geboortedatum en -plaats :20-12-1963, Groningen

Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 02-09-2002

Bevoegdheid :Beperkte volmacht; Voor inhoud volmacht



Dossiernummer: 32039508

Blad 00006

raadpleeg dossier

Naam :Booij, Anne-Marieke

Geboortedatum en -plaats :25-02-1969, Amstelveen

Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 19-11-2002

Bevoegdheid :Beperkt bevoegd; Voor inhoud volmacht

raadpleeg dossier

Aanvang (huidige) volmacht :01-01-2006

Naam :Post-Wolfert, Cornelia Elizabeth

Geboortedatum en -plaats :21-09-1972, Alkmaar

Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 19-11-2002

Bevoegdheid :Beperkt bevoegd; Voor inhoud volmacht

raadpleeg dossier

Aanvang (huidige) volmacht :01-01-2006

Naam :Buser, Winfred Arnold

Geboortedatum en -plaats :24-09-1960, Haarlem

Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-05-2003

Bevoegdheid :Beperkte volmacht: bevoegd om namens de

vennootschap rechtsgeldige handelingen te

verrichten en/of verbintenissen aan te gaan, ..

welke betrekking hebben op de verzending van ..

goederen naar bestemmingen in binnen- en

buitenland en de daartoe te ondertekenen

verklaringen, aangiften en andere documenten ..

Aanvang (huidige) volmacht :02-01-2004

Naam :Junyent Martin, Francisco

Geboortedatum en -plaats :08-06-1952, Barcelona, Spanje

Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-10-2003

Bevoegdheid :Beperkte volmacht, voor inhoud volmacht

raadpleeg dossier

Naam :Lam, Marc Willem Johannes

Geboortedatum en -plaats :14-05-1966, Hilversum

Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-10-2003

Bevoegdheid :Beperkte volmacht, voor inhoud volmacht

raadpleeg dossier

Naam :van Moorst, Robert

Geboortedatum en -plaats :04-08-1963, Bussum

Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 11-05-2004

23-03-2011

Blad 00007 volgt.

Siernummer: 32039508 Blad 00007

Bevoegdheid :Beperkte volmacht; voor inhoud volmacht
raadpleeg dossier

Naam :Ligtenberg, Eric Adrianus Antonius Maria
Geboortedatum en -plaats :02-10-1954, Dongen
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 11-05-2004
Bevoegdheid :Beperkte volmacht; voor inhoud volmacht
raadpleeg dossier

Naam :van Bentem, Marcel Anthonius Maria
Geboortedatum en -plaats :09-11-1972, Heemstede
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-10-2004
Bevoegdheid :Dhr. M.A.M. van Bentem is bevoegd om namens ...
de vennootschap handelingen te verrichten
en verbintenissen aan te gaan welke
betrekking hebben op inkoopactiviteiten, ...
voorzover uit deze handelingen of
verbintenissen geen in geld uitgedrukte of in .
geld waardeerbare verplichtingen kunnen
voortvloeien welke een bedrag van euro
15.000,00 per handeling of verbintenis te
boven gaan

Naam :Bossert, Elisabeth Margaretha
Geboortedatum en -plaats :11-06-1959, Bussum
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-01-2005
Bevoegdheid :Bevoegd om namens de vennootschap handelingen .
te verrichten en verbintenissen aan te gaan ...
welke betrekking hebben op activiteiten op het
gebied van Pharmaceuticals Communications
(Pharmacom), Human Resources Management
en Stafzaken, ...
voorzover uit deze handelingen of
verbintenissen voor de vennootschap geen in ...
geld uitgedrukte of in geld waardeerbare ver- .
plichtingen kunnen voortvloeien welke een
bedrag van EUR 500.000,00 per handeling of
verbintenis te boven gaan. Bevoegd om arbeids-
contracten te tekenen

Aanvang (huidige) volmacht :27-11-2007

Naam :Bleijenberg-Okhuijzen, Antoinetta Maria
Geboortedatum en -plaats :27-05-1950, Rotterdam



Dossiernummer: 32039508

Blad 00008

Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 15-06-2005
Bevoegdheid :Beperkte volmacht: bevoegd om namens de vennootschap handelingen te verrichten en verbintenissen aan te gaan welke betrekking hebben op inkoopactiviteiten, voorzover uit deze handelingen of verbintenissen voor de vennootschap geen in geld uitgedrukte of in geld waardeerbare verplichtingen kunnen voortvloeien welke een bedrag van EUR. 1.500 per handeling of verbintenis te boven gaan ...

Naam :Heuberger, Shari Elizabeth
Geboortedatum en -plaats :04-02-1960, Almelo
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 15-06-2005
Bevoegdheid :Beperkte volmacht: bevoegd om namens de vennootschap handelingen te verrichten en verbintenissen aan te gaan welke betrekking hebben op inkoopactiviteiten, voorzover uit deze handelingen of verbintenissen voor de vennootschap geen in geld uitgedrukte of in geld waardeerbare verplichtingen kunnen voortvloeien welke een bedrag van EUR. 1.500,-- per handeling of verbintenis te boven gaan

Naam :Broecks, Bert Christiaan
Geboortedatum en -plaats :02-06-1966, Hilversum
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-07-2007
Bevoegdheid :Beperkte volmacht: voor inhoud volmacht raadpleeg dossier

Naam :Straub, Paulus Hermanus Maria
Geboortedatum en -plaats :31-05-1963, Bussum
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-09-2007
Bevoegdheid :Afsluiten van contracten of overeenkomsten op het gebied van inkoop beperkt tot een bedrag van EUR 10.000,00

Aanvang (huidige) volmacht :01-03-2010

Naam :Duchene, Philippe Louis Marie Jean Ghislain ...
Geboortedatum en -plaats :18-04-1961, Saint Marc, België
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-09-2007
Bevoegdheid :Beperkte volmacht; voor inhoud volmacht raadpleeg dossier

23-03-2011 Blad 00009 volgt.

NU

Dossiernummer: 32039508

Blad 00009

Naam :van der Heijden, Johannes Antonius Maria
Geboortedatum en -plaats :30-05-1953, Breda
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-01-2008
Titel :procuratiehouder
Bevoegdheid :Beperkte volmacht; Bevoegd om namens de
vennootschap geheimhoudingsovereenkomsten en ..
material transfer agreements te tekenen

Naam :Kreike, Catharina Maria Cornelia
Geboortedatum en -plaats :01-01-1972, Haarlemmermeer
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-02-2008
Bevoegdheid :Bevoegd tot het namens de vennootschap
ondertekenen van analyse certificaten van
Active Pharmaceutical Ingredients en Pharma ...
Intermediates die vanuit Weesp of die in
opdracht van Weesp elders worden vervaardigd ..

Naam :de Jong, Ronald
Geboortedatum en -plaats :17-08-1952, Amsterdam
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-05-2008
Bevoegdheid :Beperkte volmacht; bevoegd om namens de
vennootschap handelingen te verrichten en
verbintenissen aan te gaan, welke betrekking ..
hebben op de verzending van goederen naar
bestemmingen in binnen- en buitenland en de ...
daartoe te ondertekenen verklaringen, ...
aangiften en andere documenten

Naam :Stam, Pieter Teunis
Geboortedatum en -plaats :30-04-1960, Sliedrecht
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 16-07-2008
Titel :Procuratiehouder
Bevoegdheid :Beperkte volmacht: Voor inhoud volmacht
raadpleeg dossier

Naam :Monster, Arie Johannes
Geboortedatum en -plaats :16-10-1957, Oud-Beijerland
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-09-2008
Bevoegdheid :Beperkte volmacht; voor inhoud volmacht
raadpleeg dossier

Naam :Schager, Edwin

23-03-2011

Blad 00010 volgt.



Dossiernummer: 32039508

Blad 00010

Geboortedatum en -plaats :24-12-1967, Weesp
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-12-2007
Bevoegdheid :Beperkte volmacht; verzending van goederen,
ondertekenen van verklaringen, aangiften en
andere documenten

Naam :Sail, Philip Louis Olivier Ghislain
Geboortedatum en -plaats :04-08-1962, Nivelles, België
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-05-2009
Bevoegdheid :Beperkte volmacht; beperking in geld tot
een bedrag van euro 500.000,00
Product Development & Support en het tekenen ..
van arbeidscontracten

Naam :Langereis, Johannes
Geboortedatum en -plaats :13-03-1951, Ursem
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-07-2009
Bevoegdheid :Beperking naar handeling, namelijk: afsluiten
van contracten of overeenkomsten op het gebied
van: inkoop, beperkt tot EUR 50.000,00.

Naam :de Groot, Wouthera Antoinette
Geboortedatum en -plaats :17-01-1975, Putten
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-04-2010
Bevoegdheid :Beperking naar handeling tot: EUR 60.000,-
Gezondheid, veiligheid en Milieu (HSE) en
tekenen arbeidscontracten

Naam :Voogel, Johannes
Geboortedatum en -plaats :18-09-1968, Amsterdam
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-04-2010
Bevoegdheid :Beperking naar handeling tot: EUR 10.000,-
Security (veiligheid en beveiliging)

Naam :Verhage, Marinus
Geboortedatum en -plaats :29-06-1953, Yerseke
Functie en infunctietreding :Procuratiehouder, 01-04-1999
Bevoegdheid :De heer M. Verhage is volledig bevoegd om
namens de vennootschap handelingen te
verrichten en verbintenissen aan te gaan welke
betrekking hebben op Intellectuele Eigendom ...
Aanvang (huidige) volmacht :01-09-2000

23-03-2011

Blad 00011 volgt.

NO

Dossiernummer: 32039508

Blad 00011

Naam :Dalmulder-de Beus, Elysabeth
Geboortedatum en -plaats :14-09-1949, Weesp
Functie en functietreding :Procuratiehouder, 28-09-1999
Bevoegdheid :Beperkte volmacht: voor inhoud volmacht
raadpleeg dossier

Naam :Witjes, Johan Theodorus Stephanus
Geboortedatum en -plaats :30-10-1960, Gendt
Infunctietreding :01-12-2000
Titel :Procuratiehouder
Bevoegdheid :Beperkte volmacht; Voor inhoud volmacht
raadpleeg dossier

Naam :van Heemstra, Herman Theodoor
Geboortedatum en -plaats :21-02-1955, Madrid, Spanje
Functie en functietreding :Procuratiehouder, 01-09-2005
Bevoegdheid :Beperkte volmacht; Voor inhoud volmacht
raadpleeg dossier

Naam :Boom, Erna Monique
Geboortedatum en -plaats :03-09-1963, Weesp
Infunctietreding :03-07-2006
Bevoegdheid :Beperkte volmacht; voor inhoud volmacht raad-
pleeg dossier

Naam :de Bruin-van der Flier, Monique Everarda
Geboortedatum en -plaats :Arnolda
Infunctietreding :22-06-1964, Amersfoort
Bevoegdheid :01-09-2006
Beperkte volmacht: bevoegd tot het namens de ..
vennootschap ondertekenen van analyse
certificaten van Active Pharmaceutical
Ingredients en Pharma Intermediates die
vanuit Weesp of die in opdracht van Weesp
elders worden vervaardigd

Naam :van Dijk, Willem Aart
Geboortedatum en -plaats :12-06-1966, Veenendaal
Infunctietreding :01-09-2008
Titel :Procuratiehouder
Bevoegdheid :Beperkte volmacht tot EUR 100.000,- per
handeling op het gebied van Chemical
Manufacturing

23-03-2011

Blad 00012 volgt.



Dossiernummer: 32039508

Blad 00012

Naam :Kok, Sjirk
Geboortedatum en -plaats :28-05-1952, Leerdam
Infunctietreding :13-07-2009
Titel :Gevolmachtigde
Bevoegdheid :Voor inhoud volmacht raadpleeg dossier
Aanvang (huidige) volmacht :20-07-2010

Naam :Tuurenhout-Batelaan, Désirée Nicoline
Geboortedatum en -plaats :03-01-1969, 's-Gravenhage
Infunctietreding :01-07-2010
Titel :Procuratiehouder
Bevoegdheid :Ondertekening analysecertificaten van API
Products

Alleen geldig indien door de kamer voorzien van een ondertekening.

Almere, 23-03-2011

Uittreksel is vervaardigd om 09.37 uur

Voor uittreksel

mckroonmaliepaard

mw. M.C. Kroon-Maliepaard
Adm. medewerkster bedrijfsvoering

TRADUCCION OFICIAL No. 053-12, DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES, SELLADO CON EL SELLO DEL SUSCRITO TRADUCTOR OFICIAL, HOY MARZO 16 DEL 2012, EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA.

Documento de poder escrito en ingles y español

BOEKEL DE NEREE

Referencia numero: 20110008.01/S/S

Yo Antonius Lodewijk Maria Schulte, , notario de ley civil en Amsterdam, he identificado la firma de marinus Verhage, nacido en Yerseke en Junio 29 de 1953, titular del pasaporte Holandes con numero NW4L9LKB9, expedido en Huizen en Febrero 3 de 2010 a quien conozco como la persona que firma este documento como representante de la Compañía llamada ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.

Certifico

- a) Que ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V es una compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del Reino de Holanda.
- b) Que el domicilio de dicha compañía es van Houtenlann 36, NL-1381 CP WEESP, HOLANDA
- c) Que el propósito o propósitos de dicho poder se ha firmado comprendido dentro del objeto establecido en los estatutos de dicha compañía.

Sergio Eleuterio Latorre Mendoza
Traductor e interprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1^{ra}

- d) Que Marinus verhaage esta autorizado a firmar el poder. Lo anterior fue debidamente probado a través de los siguientes documentos y los acredite debidamente: extracto de cámara y Comercio Gooi, Eem en Flevolan de fecha Marzo 23 de 2011, Almere, Holanda.

Firmado en Amsterdam este día 6 de Abril de 2011.

A.L.M SCHULTE

Notario de ley civil en Emsterdam

Adjunto al documento se encuentra lo siguiente

APOSTILLE

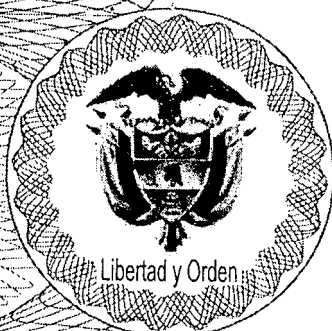
(CONVENCION DE LA HAYE DE 5 OCTOBRE 1961)

1. PAIS: PAISES BAJOS
ESTE DOCUMENTO PUBLICO
2. HA SIDO FIRMADO POR: SR. A.L.M SCHULTE
3. ACTUANDO EN CAPACIDAD DE: NOTARIO DE LEY CIVIL EN
AMSTERDAM
4. LLEVA EL SELLO/ESTAMPILLA SR. A.L.M SCHULTE

CERTIFICADO

5. EN: AMSTERDAM
6. EL DIA: 6 DE ABRIL DEL 2011
7. POR: EL REGISTRADOR DE LA CORTE EN ÁMSTERDAM
8. No. 12755
9. SELLO/ESTAMPILLA
10. FIRMA
J HOOGEVEEN

Sergio Eleuterio Arizaga Mendoza
Traductor e Interprete Oficial
Resol. No. 2839/Minjusticia 1999



REPÚBLICA DE COLOMBIA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

LEGALIZACION

País: REPUBLICA DE COLOMBIA
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: LATORRE MENDOZA SERGIO ELEUTERIO
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: TRADUCTOR OFICIAL
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: BOGOTA D.C
(At: - À:)

El: 3/22/2012 9:24:39 AM
(On: - Le:)

Por: APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: LMDW92440369
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: 12755
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: TRADUCCION APOSTILLA
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: 2
(Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100125363700485

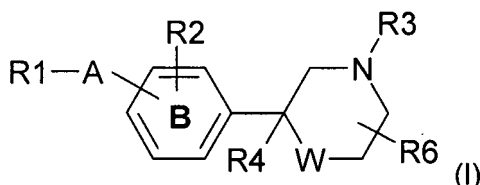
Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
AMPARO DE LA CRUZ TAMAYO RODRIGUEZ
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'authenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones

REIVINDICACIONES SOLICITUD DIVISIONAL

1. Un derivado de (tio)morfolina que tiene la fórmula (I)



en donde

R1 se selecciona de ciano,

alquinilo (2-4C),

alquilo (1-4C),

cicloalquilo (3-6C),

cicloalquenilo (4-6C),

bicicloalquilo (6-8C),, grupo bicíclico (8-10C), cada uno sustituido en forma opcional con alquilo (1-4C),

fenilo, bifenilo, naftilo, cada uno sustituido en forma opcional con uno o más sustituyentes se selecciona en forma independiente de halógeno, alquilo (C1-4C) sustituido en forma opcional con uno o más átomos de fluro, alquinilo (2-4C), alcoxi (C1-4C) sustituido en forma opcional con uno o más átomos de fluro, amino, dialquilamino (C1-4C) , -SO₂-alquilo (1-4C), -CO-alquilo (1-4C), -CO-O-alquilo (1-4C), -NH-CO-alquilo (C1-4C) y cicloalquilo (3-6C),

fenilo sustituido con fenoxi, bencilo, benciloxi, feniletilo o heterociclo monocíclico, cada uno sustituido en forma opcional con alquilo (1-4C),

heterociclo monocíclico sustituido en forma opcional con halógeno, alquilo (C1-4C) o con fenilo sustituido en forma opcional con alquilo (1-4C),

and

heterociclo bicíclico sustituido en forma opcional con alquilo (C1-4C);

A se selecciona de -CO-O-, -O-CO-, -NH-CO-, -CO-NH-, -C=C-, -CCH₃-O- y el grupo de enlace -Y-(CH₂)_n-X- en donde

Y está unido a R1 y se selecciona de un enlace, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CH₂-O-, -CO-, -O-CO-, -CO-O-, -CO-NH-, -NH-CO-, -C=C- y -C≡C-;

n es un número entero desde 1 hasta 10; y

X está unido al grupo fenileno / piridilo y se selecciona de un enlace, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CO-, -C=C- y -C≡C-;

la estructura del anillo B contiene en forma opcional un átomo de nitrógeno;

R2 es H, alquilo (C1-4C) sustituido en forma opcional con uno o más átomos de fluro,

alcoxi (C1-4C) sustituido en forma opcional con uno o más átomos de fluro, o halógeno; y

R3 es alquileo (1-4C)-R5 en donde el grupo alquileo puede estar sustituido con (CH₂)₂ para formar un resto ciclopropilo o uno o dos átomos de halógeno, o R3 es cicloalquileo (3-6C)-R5 o -CO-CH₂-R5, en donde R5 es -OH, -PO₃H₂, -OPO₃H₂, -COOH, -COOalquilo (C1-4C) o tetrazol-5-ilo;

5 R4 es H o alquilo (C1-4C);

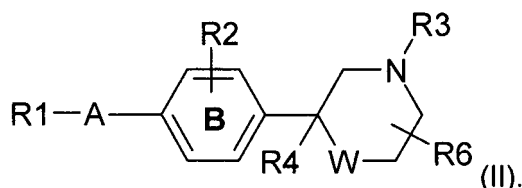
R6 es uno o más sustituyentes se selecciona en forma independiente de H, alquilo (C1-4C) o oxo;

W es -O-, -S-, -SO- o -SO₂-;

10 o una sal, un solvato o un hidrato aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los anteriores; con la salvedad de que el derivado que tiene la fórmula (I) no sea 2-(4-etilfenil)-4-morfolinoetanol, 4-[4-(2-hidroxietil)-2-morfolinil]bencenacetonitrilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde la estructura del anillo B es fenileno.

15 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, que tiene la estructura (II)



4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, 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, 1,3-ciclobutileno-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 W es -O- o -S-.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 4, en donde R2 es H, metilo, metoxi, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, Cl o F;

25 y R4 es H o metilo.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 5, en donde A se selecciona de -CO-O-, -NH-CO-, -CO-NH-, -C=C-, -CCH₃-O- y el grupo de enlace -Y-(CH₂)_n-X- en donde Y está unido a R1 y se selecciona de un enlace, -O-, -SO₂-, -CH₂-O-, -CO-, -CO-O-, -NH-CO-, -C=C- y -C≡C-; n es un número entero desde 1 hasta 7; y X está unido al grupo fenileno / piridilo y se selecciona de un enlace, -O-, -S- y -NH.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6, en donde R1 se selecciona de ciano, etinilo, alquilo (1-4C), ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 6,6-dimetil-biciclo[3,1,1]hept-2-ilo, indanilo sustituido en forma opcional con metilo, bifenilo, naftilo,

fenilo sustituido en forma opcional con uno, dos o tres sustituyentes se selecciona en forma independiente de cloro, fluoro, bromo, alquilo (1-4C), alquinilo (2-4C), alcoxi (C1-4C), dimetilamino, trifluorometilo, trifluorometoxi y cicloalquilo (3-6C),

fenilo mono sustituido con fenoxi, bencilo, benciloxi, feniletilo, pirazolilo o triazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tetrahidrofuranilo, piridinilo, tetrahidropirani-
lo, cada uno sustituido en forma opcional con cloro, alquilo (C1-4C) o fenilo sustituido con alquilo (1-4C), e

indolilo, imidazopiridinilo, dihidrobenzofuranilo y benzodioxanilo, cada uno sustituido en forma opcional con (1-4C)alquilo.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R1 se selecciona de alquilo (1-4C), ciclopentilo, ciclohexilo, piridinilo y fenilo, en donde los últimos dos grupos están sustituidos en forma opcional con uno o dos substituentos se selecciona en forma independiente de cloro, fluoro, bromo, alquilo (1-4C), alcoxi (C1-4C) y trifluorometilo.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde R1 se selecciona de alquilo (C1-4C) y diclorofenilo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura (II), en donde R1 es 2,6-diclorofenilo; A es el grupo de enlace -Y-(CH₂)_n-X-, en donde Y está unido a R1 y es un enlace, n es 1 y X está unido al grupo fenileno y es -O-; la estructura del anillo B es fenileno; R2 es H; R3 es -(CH₂)₂-COOH y R4 es H.

11. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura (II), en donde R1 es alquilo (C1-4C); A es el grupo de enlace -Y-(CH₂)_n-X-, en donde Y está unido a R1 y es un enlace, n es un número entero seleccionado de 1 hasta 6 y X está unido al grupo fenileno y es -O- o un enlace; la estructura del anillo B es fenileno; R2 es H; R3 se selecciona de -(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 R4 es H.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde R1 y -(CH₂)_n- juntos son un grupo octilo lineal, X es -O- y R3 es -(CH₂)₂-PO₃H₂.

13. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de ácido 3-{2-[4-(benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,

ácido 3-{2-[4-(6-Metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

ácido 3-{2-[4-[3-(2-Propil-tiazol-5-iloxi)-propoxi]-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,

ácido 3-{2-[4-(2-Benciloxi-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,

ácido 3-{2-[4-(2-Fenoxi-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,

ácido 3-{2-[4-(Hex-5-iniloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,

ácido 3-{2-[4-(4-Acetoxi-butoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,

ácido 3-{2-[4-[3-(4-Fluoro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,

ácido 3-{2-[4-[2-(Naftalen-2-iloxi)-etoxi]-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,

ácido 3-{2-[4-Fenilcarbamoilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,

- ácido 3-{2-[4-(4-Pirazol-1-il-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(1-Metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(4-Cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(6-Ciano-hexiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 5 ácido 3-{2-[4-(4-Fenetiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(3-Fenil-propoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(3-Benciloxi-propoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(7-Metoxi-heptiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-(2-{4-[3-(4-ter-butil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
 10 ácido 3-{2-[4-(5-Oxo-hexiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(4-Fenil-butoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(3-Metoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Ciclohexilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 15 ácido 3-{2-[4-(2-Bencenosulfonil-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(3-Fenoxi-propoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(4-[1,2,4]Triazol-1-il-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,3-Dihidro-benzofuran-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Bifenil-4-il-2-oxo-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 20 ácido 3-{2-[4-(4-Fenoxi-butoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Oxo-2-fenil-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(3-Cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-(2-{4-[2-(1H-Indol-3-il)-etoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 25 ácido (+)-3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido (-)-3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-(2-(4-Octil-fenil)-morfolin-4-il)-propiónico,
 ácido 4-[2-(4-Octil-fenil)-morfolin-4-il]-butírico,
 ácido 3-[2-(4-Hexiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
 30 ácido 4-[2-(4-Hexiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico,
 ácido 3-[2-(4-Heptiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
 ácido 4-[2-(4-Heptiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico,
 ácido 3-(2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il)-propiónico,
 ácido (+)-3-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
 35 ácido (-)-3-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
 ácido 4-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico,
 ácido 2,2-Dimetil-3-(2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il)-propiónico,

- ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico,
ácido 2-Metil-3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluorobenciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
ácido 3-{2-[4-(2-Trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
5 ácido 3-{2-[4-(2,6-Difluoro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
ácido 3-{2-[4-(3-Trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
ácido 3-{2-[4-(2,6-Dimetil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
ácido 3-{2-[4-(3,5-Dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
ácido 3-{2-[4-(2,4-Dicloro-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
10 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-fenilcarbamoil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-fenoximetil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
ácido 3-(2-{4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-vinil]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
ácido 3-[2-(4-Fenetil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-bencilamino)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
15 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benzoilamino)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}-propiónico,
ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}-propiónico,
ácido 3-{2-[4-(2-Trifluorometil-benciloxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}-propiónico,
ácido 3-[2-Metil-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
20 ácido 4-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-butírico,
ácido 3-(2-{4-[1-(2,6-Dicloro-fenil)-etoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
ácido 3-(2-{4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-etil]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
ácido 3-{2-[3-Metoxi-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
25 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
ácido 3-{2-[4-(3-Metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
ácido 3-{2-[4-(5-Bromo-2-metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
ácido 3-{2-[4-(2,4-Dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
ácido 3-{2-[4-(2,3-Dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
30 ácido 3-[2-(4-Ciclopentilmetoxi-2-metil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
ácido 3-{2-[4-(2,5-Dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
ácido 3-{2-[2-Metil-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
ácido 3-{2-[2-Metil-4-(naftalen-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
ácido 3-{2-[4-(Benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
35 3-{2-[4-(2-Metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico ácido,
ácido 3-{2-[2-Metil-4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
ácido 3-{2-[4-(2,5-Dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,

- ácido 3-{2-[4-(2-Bromo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[2-Metil-4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(6,6-Dimetil-biciclo[3,1,1]hept-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
 propiónico,
 5 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(Bifenil-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[2-Metil-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(3,5-Dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[2-Metil-4-(3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 10 ácido 3-{2-[4-(4-Cloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(4-Isopropil-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[2-Metil-4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(4-Metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[2-Metil-4-(2-fenetil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 15 ácido 3-{2-[4-(3,4-Dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(3,5-Dimetil-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(4-Benciloxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[2-Metil-4-(tiofen-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 20 ácido 3-{2-[4-(3-Benciloxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(4-Fluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(Bifenil-4-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
 propiónico,
 25 ácido 3-{2-[2-Metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(4-Butoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(Ciclohexilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[2-Metil-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[2-Metil-4-(3-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 30 ácido 3-{2-[4-(2,3-Difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[2-Metil-4-(4-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(3-Cloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[2-Metil-4-(tetrahidro-piran-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[2-Metil-4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 35 ácido 3-{2-[4-(3,4-Difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[2-Metil-4-(2,3,4-trimetoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(Ciclohex-3-enilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(4-Butil-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

- ácido 3-{2-[2-Metil-4-(4-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(3-Dimetilamino-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[2-Metil-4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Yodo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 5 ácido 3-{2-[4-(3,5-Dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,4-Difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[2-Metil-4-(2,4,5-trimetoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(3-Bromo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(4-Bromo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 10 ácido 3-{2-[4-(4-ter-butil-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,5-Difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[2-Metil-4-(tetrahydro-furan-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-3-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 15 ácido {2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-acético,
 ácido 3-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-3-oxo-propiónico,
 ácido 2,2-Difluoro-3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
 2-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etanol,
 2-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-etanol,
 20 ácido {3-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propil}-fosfónico,
 ácido {2-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etil}-fosfónico,
 mono-{2-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etil} éster del ácido fosfórico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2-metil-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-butírico,
 25 mono-(2-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-etil) éster del ácido fosfórico,
 ácido 3-{2-[3-Metil-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-3-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-3-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,3-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 30 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,3,6-Tricloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 35 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-5-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-5-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-5-propil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-5-isopropil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,

- ácido 3-{2-[4-(2,4,6-Tricloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-yodo-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-(2-{4-[3-(2-Fluoro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
 5 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-[2-(4-Benciloxi-fenil)-5-oxo-morfolin-4-il]-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-[2-(4-Octiloxi-fenil)-5-oxo-morfolin-4-il]-propiónico,
 10 ácido 3-(2-{4-[3-(2-Trifluorometil-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
 ácido 3-(2-{4-[3-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
 ácido 3-(2-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
 ácido 3-(2-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
 ácido 3-(2-{4-[3-(2-Cloro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
 15 ácido 3-(2-{4-[3-(2,3-Difluoro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
 ácido 3-{2-[3-Cloro-4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[3-Cloro-4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[3-Cloro-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-2-fluoro-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 20 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-2-fluoro-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[2-Fluoro-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-3-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-isopropil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 25 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-ciclopropil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-isobutil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-5,5-dimetil-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-[5,5-Dimetil-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 30 ácido 3-[2-(4-Octiloxi-2-trifluorometil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
 ácido 3-{6-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2,2-dimetil-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-[2,2-Dimetil-6-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-propil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-isopropil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 35 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-prop-1-inil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-4-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-3-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,

- ácido 3-{2-[4-(2,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 4-[4-(2-carboxi-etil)-morfolin-2-il]-fenil éster del ácido 2,6-Dicloro-benzoico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-ciclobutanocarboxílico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-bencilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 5 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-bencilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-bencilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-[2-(4-Octilsulfanil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(4,4-Dimetil-ciclohexiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Difluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 10 ácido 3-{2-[4-(3-Trifluorometil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-etil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-trifluorometoxi-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-
 propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-isopropil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 15 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-trifluorometil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-
 propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-ciclopropil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dietil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 20 ácido 3-{2-[2-Cloro-4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-bencil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-difluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-difluorometoxi-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-
 propiónico,
 25 ácido 3-[2-(3-Benciloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
 ácido 3-[2-(3-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
 ácido 3-{2-[3-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[3-(2-Cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-[2-(4-Benciloxi-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico,
 30 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-benciloxi)-fenil]-tiomorfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-tiomorfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-[2-(4-Octiloxi-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico,
 ácido 3-{2-[5-(2,6-Dicloro-benciloxi)-piridin-2-il]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(Indan-1-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 35 ácido 3-{2-[4-(7-Metil-indan-1-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,3-Dihidro-benzofuran-3-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-(2-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-alililoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(3-Fenil-prop-2-iniloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,

ácido 3-(2-{4-[3-fenil-alliloxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,

ácido 3-(2-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-prop-2-iniloxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,

ácido 3-{2-[4-(4-Metoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,

ácido 3-{2-[4-(2-Metoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,

5 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-3-oxo-propiónico,

ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2,2-difluoro-propiónico,

ácido (3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propil)-fosfónico,

2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-4-(1(2)H-tetrazol-5-ilmetil)-morfolina,

ácido 3-{2-[4-(2-Oxo-2-fenil-etil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

10 2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-4-[2-(2H-tetrazol-5-il)-etil]-morfolina y

ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2,2-dimetil-propiónico

o una sal, un solvato o un hidrato aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los anteriores.

14. El compuesto de la reivindicación 1, que es ácido (-)-3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico, o una sal, un solvato o un hidrato aceptables desde el
15 punto de vista farmacéutico de los anteriores.

15. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 14 y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista
20 farmacéutico.

DERIVADOS DE (TIO)MORFOLINA COMO MODULADORES DE S1P

Campo de la invención

Esta invención se refiere a nuevos derivados de (tio)morfolina que tienen afinidad por los receptores de S1P, una composición farmacéutica que contiene dichos
5 compuestos, como también el uso de dichos compuestos para la preparación de un medicamento para tratar, aliviar o prevenir enfermedades y dolencias en las cuales cualquier receptor de S1P está involucrado o en el cual la modulación del sistema de señalización de S1P endógeno a través de cualquier receptor de S1P está involucrado.

Fundamento de la invención

10 El esfingosin-1-fosfato (S1P) es un esfingolípido que media una amplia variedad de respuestas celulares, tales como la proliferación, organización cito esquelética y migración, adherencia y montaje de unión hermética, y morfogénesis. El S1P puede unirse con los miembros de la familia génica de diferenciación celular endotelial (receptores de EDG) de los receptores acoplados a las proteínas G localizadas en la
15 membrana plasmática. Hasta la fecha, se han identificado cinco miembros de esta familia como los receptores de 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 reordenamientos cito esqueléticos en muchos tipos de células para regular el tráfico de células inmunológicas, la homeóstasis vascular y la comunicación celular en el sistema nervioso
20 central (SNC) y en sistemas de órganos periféricos.

Se sabe que S1P se secreta a través del endotelio vascular y está presente en la sangre en concentraciones de 200-900 nanomolar y se une a través de la albúmina y otras proteínas plasmáticas. Esto proporciona tanto un reservorio estable en los fluidos extracelulares como la administración eficiente a receptores de superficie celular de alta
25 afinidad. El S1P se une con baja afinidad nanomolar a los cinco receptores S1P1-5. Además, las plaquetas también contienen S1P y pueden liberarse en forma local para producir por ej., vasoconstricción. Los subtipos del receptor S1P1, S1P2 y S1P3 se expresan ampliamente y representan receptores dominantes. En forma adicional, S1P1 también es un receptor sobre los linfocitos. Los receptores de S1P4 se encuentran casi
30 exclusivamente en el sistema hematopoyético y linfoide. El S1P5 se expresa principalmente (aunque no en forma exclusiva) en el sistema nervioso central. La expresión de S1P5 está restringida a los oligodendrocitos en ratones, las células mielinantes del cerebro, mientras que en la rata y el hombre la expresión al nivel de los astrocitos y las células endoteliales se encontró aunque no sobre los oligodendrocitos.

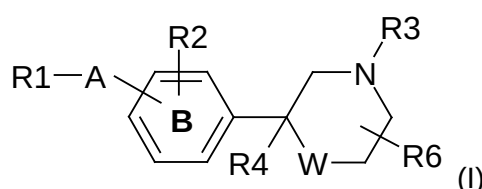
35 Los moduladores del receptor de S1P son compuestos que se señalan como (ant)agonistas en uno o más receptores de S1P. La presente invención se refiere a

moduladores del receptor de S1P5, en particular agonistas, y con preferencia a agonistas con selectividad por sobre los receptores S1P1 y/o S1P3, si se tienen en cuenta los efectos inmunomoduladores y/o cardiovasculares no deseados. Se ha encontrado que los agonistas de S1P5 pueden usarse en el tratamiento de trastornos cognitivos, en particular la decadencia cognitiva relacionada con el proceso de envejecimiento.

Aunque se encuentra en curso la investigación para desarrollar productos terapéuticos que puedan usarse para tratar la decadencia cognitiva relacionada con el proceso de envejecimiento y la demencia, aún esto no ha producido muchos candidatos exitosos. Por lo tanto, existe la necesidad de lograr nuevos agentes terapéuticos con las propiedades deseadas.

Descripción de la invención

Se ha encontrado que los derivados de (tio)morfolina que tienen la fórmula (I)



en donde

R1 se selecciona de
ciano,

alquinilo (2-4C),

alquilo (1-4C),

cicloalquilo (3-6C),

cicloalquenilo (4-6C),

bicicloalquilo (6-8C), grupo bicíclico (8-10C), cada uno sustituido en forma opcional con alquilo (1-4C),

fenilo, bifenilo, naftilo, cada uno sustituido en forma opcional con uno o más

sustituyentes se selecciona en forma independiente de halógeno, alquilo (C1-4C)

sustituido en forma opcional con uno o más átomos de fluro, alquinilo (2-4C), alcoxi (C1-4C) sustituido en forma opcional con uno o más átomos de fluro, amino, dialquilamino (C1-4C), -SO₂-alquilo (1-4C), -CO-alquilo (1-4C), -CO-O-alquilo (1-4C), -NH-CO-alquilo (C1-4C) y cicloalquilo (3-6C),

fenilo sustituido con fenoxi, bencilo, benciloxi, feniletilo o heterociclo monocíclico, cada uno sustituido en forma opcional con alquilo (1-4C),

heterociclo monocíclico sustituido en forma opcional con halógeno, alquilo (C1-4C) o con fenilo sustituido en forma opcional con alquilo (1-4C),

y

heterociclo bicíclico sustituido en forma opcional con alquilo (C1-4C);

A se selecciona de -CO-O-, -O-CO-, -NH-CO-, -CO-NH-, -C=C-, -CCH₃-O- y el grupo de enlace -Y-(CH₂)_n-X- en donde

5 Y está unido a R1 y se selecciona de un enlace, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CH₂-O-, -CO-, -O-CO-, -CO-O-, -CO-NH-, -NH-CO-, -C=C- y -C≡C- ;

n es un número entero desde 1 hasta 10; y

X está unido al grupo fenileno / piridilo y se selecciona de un enlace, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CO-, -C=C- y -C≡C-;

10 la estructura del anillo B contiene en forma opcional un átomo de nitrógeno;

R2 es H, alquilo (C1-4C) sustituido en forma opcional con uno o más átomos de fluoro, alcoxi (C1-4C) sustituido en forma opcional con uno o más átomos de fluoro, o halógeno; y

15 R3 es alquileo (1-4C)-R5 en donde el grupo alquileo puede estar sustituido con (CH₂)₂ para formar un resto ciclopropilo o uno o dos átomos de halógeno, o R3 es cicloalquileo (3-6C)-R5 o -CO-CH₂-R5, en donde R5 es -OH, -PO₃H₂, -OPO₃H₂, -COOH, -COOalquilo (C1-4C) o tetrazol-5-ilo;

R4 es H o alquilo (C1-4C);

20 R6 es uno o más sustituyentes se selecciona en forma independiente de H, alquilo (C1-4C) o oxo;

W es -O-, -S-, -SO- o -SO₂-;

o una sal, un solvato o un hidrato aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los anteriores; con la salvedad de que el derivado que tiene la fórmula (I) no sea

2-(4-etilfenil)-4-morfolinoetanol o 4-[4-(2-hidroxietil)-2-morfolinil]bencenacetónitrilo.

25 muestran afinidad por los receptores de S1P. En particular, los compuestos de la invención muestran afinidad selectiva por el receptor de S1P5 por sobre el(los) receptor(es) S1P1 y/o S1P3.

30 El uso del compuesto 2-(4-etilfenil)-4-morfolinoetanol como reactivo en la producción de ésteres de 2-(2-arilmorfolino)etilo de naproxeno se describe en la base de datos Database CA [Online] Chemical Abstracts Service, Columbus, OHIO, USA; 2008, Hu, Ai-Xi et al, XP002558960 recuperado de la base de datos STN con no. de acceso 2008:1527686; & Huaxue Xuebao, 66(22), 2553-2557 Coden: HHHPA4; ISSN: 0567-7351, 2008. No se presentaron reportes de actividad farmacológica del compuesto.

35 De manera similar, en Farmatsiya (Sofia), Vol,45, no,1, 1998, pages 3-11, XP009126794 Yordanova, K. et al., describe el uso de 4-[4-(2-hidroxietil)-2-morfolinil]-bencenacetónitrilo como reactivo en la producción de derivados de fenilmorfolina como

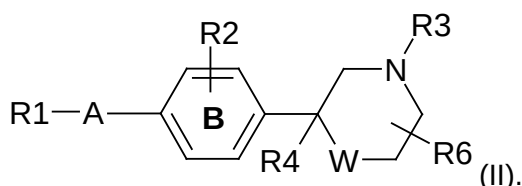
agente antidepresivo. No se presentaron reportes de la actividad farmacológica del compuesto.

En forma adicional, sólo la síntesis y caracterización del clorhidrato de 3-metil-2-[4-(fenilmetoxi)fenil]-4-morfolinoetanol se menciona en la base de datos Database CA [Online] Chemical Abstracts Service, Columbus, OHIO, USA; 2005, Hu, Al-Xi et al, XP002602146 recuperada del no. de acceso a la base de datos de STN 2005:1091431; & Hu, Al-Xi et al.: "Synthesis and Characterization of 2-arylmorpholine hydrochloride" Hunan Daxue Xuebao, Ziran Kexueban, vol. 32, no. 4, 2005, páginas 72-76. No se presentaron reportes de la actividad farmacológica del compuesto.

Los compuestos de la invención son moduladores del receptor de S1P, en particular del receptor de S1P5. Más específicamente, los compuestos de la invención son agonistas del receptor de S1P5. Los compuestos de la invención son útiles para tratar, aliviar y prevenir enfermedades y dolencias en las cuales (cualquier) receptor(es) de S1P - en particular S1P5 - está (están) involucrados o en las cuales está involucrada la modulación del sistema de señalización de S1P endógeno a través de cualquier receptor de S1P. En particular, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar, aliviar o prevenir trastornos del SNC (sistema nervioso central), tales como trastornos neurodegenerativos, en particular -aunque sin carácter limitativo- trastornos cognitivos (en particular decadencia cognitiva relacionada con el proceso de envejecimiento) y dolencias relacionadas, Enfermedad de Alzheimer, demencia (vascular), Enfermedad de Nieman-Pick, y déficits cognitivos en pacientes con esquizofrenia, comportamiento obsesivo compulsivo, depresión mayor, autismo, esclerosis múltiple, dolor, etc.. Con preferencia, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar, aliviar o prevenir trastornos cognitivos (en particular decadencia cognitiva relacionada con el proceso de envejecimiento) y dolencias relacionadas.

En algunas realizaciones de la invención, la estructura del anillo B es fenileno.

En una realización de la invención, los compuestos tienen la estructura (II)



En otra 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-CF₂-COOH, -CO-CH₂-COOH, 1,3-ciclobutileno-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. 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. El más preferido es -(CH₂)₂-COOH.

En otra realización, W es -O- o -S-. En realizaciones preferidas, W es -O-.

En una realización adicional de la invención, R₄ es H o metilo y en particular, R₄ es H.

10 En otra realización, los compuestos tienen la fórmula (I) en donde R₂ es H, metilo, metoxi, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, Cl o F. En realizaciones preferidas adicionales, R₂ es H o trifluorometilo.

En forma adicional, en una realización de la invención, A se selecciona de -CO-O-, -NH-CO-, -CO-NH-, -C=C-, -CCH₃-O- y el grupo de enlace -Y-(CH₂)_n-X- en donde

15 Y está unido a R₁ y se selecciona de un enlace, -O-, -SO₂-, -CH₂-O-, -CO-, -CO-O-, -NH-CO-, -C=C- y -C≡C-; n es un número entero desde 1 hasta 7; y X está unido al grupo fenileno / piridilo y se selecciona de un enlace, -O-, -S- y -NH. Con preferencia, A se selecciona de -CO-NH-, -C=C-, -CCH₃-O- y el grupo de enlaces -(CH₂)_n-X- y -O-(CH₂)_n-X-. En realizaciones preferidas A es CH₂-O-.

20 En realizaciones adicionales de la invención, R₁ se selecciona de ciano, etinilo, alquilo (1-4C), ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 6,6-dimetil-biciclo[3,1,1]hept-2-ilo, indanilo sustituido en forma opcional con metilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido en forma opcional con uno, dos o tres sustituyentes se selecciona en forma independiente de cloro, fluoro, bromo, alquilo (1-4C), alquinilo (2-4C), alcoxi (C1-4C), dimetilamino, trifluorometilo, trifluorometoxi y cicloalquilo (3-6C), y R₁ se selecciona en forma adicional de fenilo mono sustituido con fenoxi, bencilo, benciloxi, feniletilo, pirazolilo o triazolilo, y R₁ se selecciona en forma adicional de pirazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tetrahidrofurano, piridinilo, tetrahidropiranilo, cada uno sustituido en forma opcional con cloro, alquilo (C1-4C) o fenilo sustituido con alquilo (1-4C), y R₁ se selecciona en forma adicional de indolilo, imidazopiridinilo, dihidrobenzofuranilo y benzodioxanilo cada uno sustituido en forma opcional con (1-4C)alquilo. En realizaciones preferidas, R₁ se selecciona de etinilo, alquilo (1-4C), ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido en forma opcional con uno, dos o tres sustituyentes se selecciona en forma independiente de cloro, fluoro, bromo, alquilo (1-4C), alcoxi (C1-4C), dimetilamino, trifluorometilo y trifluorometoxi, y en forma adicional se selecciona de fenilo mono sustituido con fenoxi, bencilo, benciloxi, feniletilo, pirazolilo o triazolilo,

25

30

35

y en forma adicional se selecciona de tiazolilo, tienilo, tetrahidrofuranilo, piridinilo, tetrahidropiranilo, cada uno sustituido en forma opcional con cloro o alquilo (1-4C), y benzodioxanilo. En particular, R1 se selecciona de alquilo (1-4C), ciclopentilo, ciclohexilo, piridinilo y fenilo, en donde los últimos dos grupos están sustituidos en forma opcional con uno o dos substituentos se selecciona en forma independiente de cloro, fluoro, bromo, alquilo (1-4C), alcoxi (C1-4C) y trifluorometilo. En realizaciones preferidas, R1 es alquilo (C1-4C) o diclorofenilo.

En una realización altamente preferida de la invención, R1 es 2,6-diclorofenilo; A es el grupo de enlace $-Y-(CH_2)_n-X-$, en donde Y está unido a R1 y es un enlace, n es 1 y X está unido al grupo fenileno y es $-O-$; R2 es H; R3 es $-(CH_2)_2-COOH$; y R4 es H.

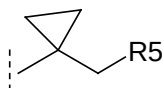
En realizaciones preferidas adicionales de la invención, R1 es alquilo (C1-4C); A es el grupo de enlace $-Y-(CH_2)_n-X-$, en donde Y está unido a R1 y es un enlace, n es un número entero seleccionado de 1 hasta 6 y X está unido al grupo fenileno / piridilo y es $-O-$ o un enlace; R2 es H; R3 se selecciona de $-(CH_2)_2-COOH$, $-(CH_2)_3-COOH$, $-CH_2-CHCH_3-COOH$, $-CH_2-C(CH_3)_2-COOH$, $-CHCH_3-CH_2-COOH$, $-(CH_2)_2-PO_3H_2$, $-(CH_2)_3-PO_3H_2$ y $-(CH_2)_2-OPO_3H_2$; y R4 es H. Con preferencia, R1 y $-(CH_2)_n-$ juntos son un grupo octilo lineal. Se prefiere en forma adicional que el R3 sea $-(CH_2)_2-PO_3H_2$. En una realización preferida adicional, X es $-O-$.

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 (C1-4C) se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo. Un grupo alquilo preferido es metilo.

El término alcoxi (C1-4C) se refiere a un grupo alcoxi que tiene 1-4 átomos de carbono, en donde el resto alquílico es como se lo definió con anterioridad. Un grupo alcoxi preferido es metoxi.

El término alquileno (1-4C) significa un grupo alquileno ramificado o no ramificado que tiene 1-4 átomos de carbono, por ejemplo metileno, $-CCH_3CH_2-$, y otros similares. En la definición de R3 que es alquileno (1-4C)-R5, uno o más átomos de carbono en el grupo alquileno pueden (entre otros) estar sustituidos en forma independiente con $(CH_2)_2$ para formar un resto ciclopropilo, lo que significa para formar un grupo R3 tales como

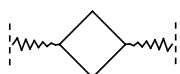


El término alquinilo (2-4C) se refiere a un grupo alquinilo ramificado o no ramificado que tiene 2-4 átomos de carbono, en donde el enlace triple puede estar presentes en posiciones diferentes en el grupo, por ejemplo etinilo, propargilo, 1-butinilo, 2-butinilo, etc.

El término cicloalquilo (3-6C) se refiere a un grupo alquilo cíclico que tiene 3-6 átomos de carbono, de este modo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Se prefieren ciclopentilo y ciclohexilo.

El término cicloalquenilo (4-6C) se refiere a un grupo alquenilo cíclico que tiene 4-6 átomos de carbono y comprende uno o dos enlaces dobles, por ejemplo ciclohexenilo.

El término cicloalquilenio (3-6C) se refiere a un grupo alquilo cíclico que tiene dos puntos de unión. Se prefiere el 1,3-ciclobutileno, que tiene la estructura



El término bicicloalquilo (6-8C), se refiere a un sistema anular fusionado de dos grupos cicloalquilo que tienen juntos 6-8 átomos de carbono, por ejemplo el grupo biciclo[3,1,1]hept-2-ilo.

El término grupo bicíclico (8-10C) se refiere a un sistema anular fusionado de una estructura del anillo aromático o no aromático que tiene juntos 8-10 átomos de carbono, por ejemplo el grupo indano.

El término heterociclo monocíclico abarca grupos heteroarilo monocíclicos y grupos heteromonocíclicos no aromáticos, por ejemplo furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, morfolinilo, y otros similares.

El término heterociclo bicíclico abarca grupos heteroarilo bicíclicos y grupos heterocibíclicos no aromáticos, por ejemplo indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolizinilo, benzimidazolilo, imidazotiazolilo, imidazopiridinilo, benzfuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzdioxanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolizinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y otros similares.

Con referencia a los sustituyentes, el término "en forma independiente" significa que los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí en la misma molécula.

Los compuestos de la invención pueden prepararse de manera apropiada por métodos disponibles en el arte, 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 pueden ocurrir de este modo como racematos y mezclas racémicas,

enantiómeros simples, mezclas de diastereómeros y diastereómeros individuales. Los centros asimétricos adicionales pueden estar presentes dependiendo de la naturaleza de los varios sustituyentes en la molécula. Cada uno de dichos centros asimétricos producirán en forma independiente produce dos isómeros ópticos y se pretende que la totalidad de los isómeros ópticos posibles y diastereómeros en las mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados se incluyan dentro del ámbito de esta invención. La presente invención pretende abarcar todas dichas formas isoméricas de estos compuestos. Las síntesis independientes de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas pueden lograrse como se conoce en el arte por modificación apropiada de la metodología divulgada en esta memoria. Su estereoquímica absoluta puede determinarse por cristalografía por rayos x de los productos cristalinos o intermediarios cristalinos que 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 pueden separarse de manera tal que se aislen los enantiómeros individuales. La separación puede llevarse a cabo por aplicación de métodos muy conocidos en el arte, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de separación de los diastereómeros individuales por métodos estándar, tales como cristalización fraccional o cromatografía.

Los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales pretenden incluirse en la presente invención. Además, los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también pretenden abarcarse dentro del alcance de esta invención.

El compuesto marcado en forma isotópica que tiene la fórmula (I) o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, incluyendo compuestos que tienen la fórmula (I) marcada isotópicamente para ser detectable por PET o SPECT, también caen dentro del alcance de la invención. Lo mismo se aplica a compuestos que tiene la fórmula (I) marcados con $[^{13}\text{C}]$ -, $[^{14}\text{C}]$ -, $[^3\text{H}]$ -, $[^{18}\text{F}]$ -, $[^{125}\text{I}]$ - u otros átomos isotópicamente enriquecidos, aptos para estudios de metabolismo o de unión a los receptores.

El término "sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del criterio médico de peso, aptas para usar en contacto con tejidos de humanos o animales inferiores sin indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y otros similares, y se compensan con una proporción riesgo/beneficio razonable. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico se conocen muy bien en el arte. Éstas se pueden preparar in situ cuando se aíslan y se purifican los compuestos de la invención, o por separado al hacerlos reaccionar con ácidos o bases no

tóxicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, incluyendo bases orgánicas o inorgánicas y ácidos orgánicos o inorgánicos.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía enteral o parenteral. La posología exacta y régimen de administración de estos compuestos y sus composiciones, dependerá de la actividad biológica del compuesto per se, la edad, el peso y el sexo del paciente, las necesidades del sujeto individual a quien se administra el medicamento, el grado de enfermedad o necesidad y el criterio del médico a cargo del tratamiento. En general, la administración parenteral requiere posologías más bajas que otros métodos de administración que dependen más de la adsorción. Sin embargo, las posologías para los humanos son con preferencia 0,001 – 10 mg por kg de peso corporal. En general, las posologías enterales y parenterales estarán en el rango de 0,1 hasta 1,000 mg por día del total de principios activos.

Mezclados con auxiliares apropiados desde el punto de vista farmacéutico, por ej., como se describe en el texto de referencia estándar “Remington, The Science and Practice of Pharmacy” (21st edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, ver especialmente la Parte 5: Pharmaceutical Manufacturing) los compuestos pueden comprimirse para obtener unidades de dosificación sólida, tales como píldoras o comprimidos, o procesarse para obtener cápsulas o supositorios. Por medio de los líquidos apropiados desde el punto de vista farmacéutico, los compuestos también pueden aplicarse en forma de solución, suspensión o emulsión.

Para producir las unidades de dosificación, por ej., comprimidos, se contempla el uso de aditivos convencionales tales como rellenos, colorantes, aglutinantes poliméricos y otros similares. En general, puede utilizarse cualquier aditivo apropiado desde el punto de vista farmacéutico que no interfiera con la función de los compuestos activos.

Los vehículos apropiados con los cuales pueden administrarse los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, lactosa, almidón, derivados de celulosa y otros similares, o mezclas de los anteriores, usados en las cantidades apropiadas. Las composiciones para administración por vía intravenosa pueden ser, por ejemplo, soluciones de los compuestos de la invención en buffer acuoso isotónico estéril. Donde corresponda, las composiciones para administración intravenosa pueden incluir por ejemplo agentes que mejoran la solubilidad, agentes que brindan estabilidad y/o un anestésico local para aliviar el dolor en el sitio donde se aplica la inyección.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse para cualquier vía de administración y comprender por lo menos un compuesto de la presente invención y sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, con cualquier ingrediente,

excipiente, vehículo, adyuvante o portador apropiado desde el punto de vista farmacéutico.

Por "apropiado desde el punto de vista farmacéutico" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros componentes de la formulación y no perjudiciales para la persona que los recibe.

En una realización de la invención, se proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más envases llenados con una o más composiciones farmacéuticas de la invención. Pueden incluirse con dicho(s) envase(s) materiales escritos tales como instrucciones de uso, o una notificación en la forma indicada por la agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, cuya nota refleje la aprobación de la agencia sobre la fabricación, el uso o la venta para administración en humanos o veterinaria.

Salvo que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado que entiende comúnmente una persona con experiencia en el arte al cual pertenece esta invención. Aunque los métodos y materiales similares o equivalentes a los que se describen en esta memoria pueden usarse en la práctica o evaluación de la presente invención, en este documento se describen los métodos y materiales apropiados.

LEYENDA DE LA FIGURA

Figura 1 Porcentaje de alternación de ratones macho jóvenes y viejos C57BL/6J en el laberinto T con cualquier vehículo (grupos de control) o compuesto 34b (10 mg/kg; por vía oral)

Los siguientes ejemplos tienen como finalidad adicional ilustrar la invención en mayor detalle.

EJEMPLOS

§1. MATERIALES Y MÉTODOS

Los espectros de Resonancia magnética nuclear (^1H RMN) se determinaron en el solvente indicado con el uso de un Bruker Avance-I 400 con un magneto 9,4T (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz), equipado con un cabezal de sonda de banda ancha BBI inversie con gradiente Z y ATM, o un Bruker Avance-DRX 600 con un magneto de 14,1T, equipado con un cabezal de criosonda de resonancia triple invertida TXI con gradiente Z y ATM, a 300 K, salvo que se indique de otro modo. Los espectros se determinaron en cloroformo deuterado (CDCl_3) con 99,8 % atómico de D; o en dimetilsulfóxido- d_6 (DMSO-d_6) que contenía 0,03 % v/v de tetrametilsilano; ambos adquiridos a Aldrich Chemical, las desviaciones (δ) se presentan en ppm a partir del tetrametilsilano. Las constantes de acoplamiento J se presentan en Hz. Las formas de los picos en los espectros de RMN se

indican con los símbolos ‘q’ (cuarteto), ‘dq’ (doble cuarteto), ‘t’ (tripleto), ‘dt’ (doble tripleto), ‘d’ (duplete), ‘dd’ (doble duplete), ‘s’ (singulete), ‘bs’ (singulete amplio) y ‘m’ (multiplete). Las señales de NH y OH se identificaron después de mezclar la muestra con una gota de D2O.

5 Los puntos de fusión se registraron en un aparato para medir los puntos de fusión Büchi B-545.

Todas las reacciones que involucraron compuestos o condiciones sensibles a la humedad se llevaron a cabo a atmósfera de nitrógeno anhidra.

10 Las reacciones se monitorearon usando cromatografía de fase delgada (TLC) sobre láminas de plástico recubiertas con sílice (F254 previamente recubiertas con gel de sílice 60 de Merck) con el eluyente indicado. Las manchas se visualizaron con luz UV (254 nm) o I2.

Cromatografía líquida- Espectrometría de masa (LC-MS)

15 Sistema A: Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50 x 2,1 mm con 1,7 µm de partículas. La columna se coloca por calor en un horno de columna a 45°C.

Detección: Disposición de diodos entre 210 y 260 nm

	etapa	tiempo total(min)	flujo (µl/min)	A(%)	B(%)
	0	0	800	95	5
	1	0,1	800	95	5
20	2	4,5	800	10	90
	3	5	800	10	90
	4	5,01	800	95	5

A= 99,9% de Agua con 0,1% CH3COOH

B= 99,9% CH3CN con 0,1% CH3COOH

25 Sistema B: Columna: Waters Sunfire C18, 30 x 4,6 mm con 2,5 µm de partículas. La columna se coloca por calor en un horno de columna a 23°C.

Detección: medidor de UV/VIS con la longitud de onda configurada a 254 nm + detector de difracción de luz por evaporación que funciona a 700 Celsius y 1,7 bares de presión de N2.

30	etapa	tiempo total (min)	flujo (ul/min)	A(%)	B(%)
	0	0	1800	95	5
	1	1,8	1800	0	100
	2	2,6	1800	0	100
	3	2,8	1800	95	5
35	4	3,0	1800	95	5

A= 99,9% de Agua con 0,1% de HCOOH

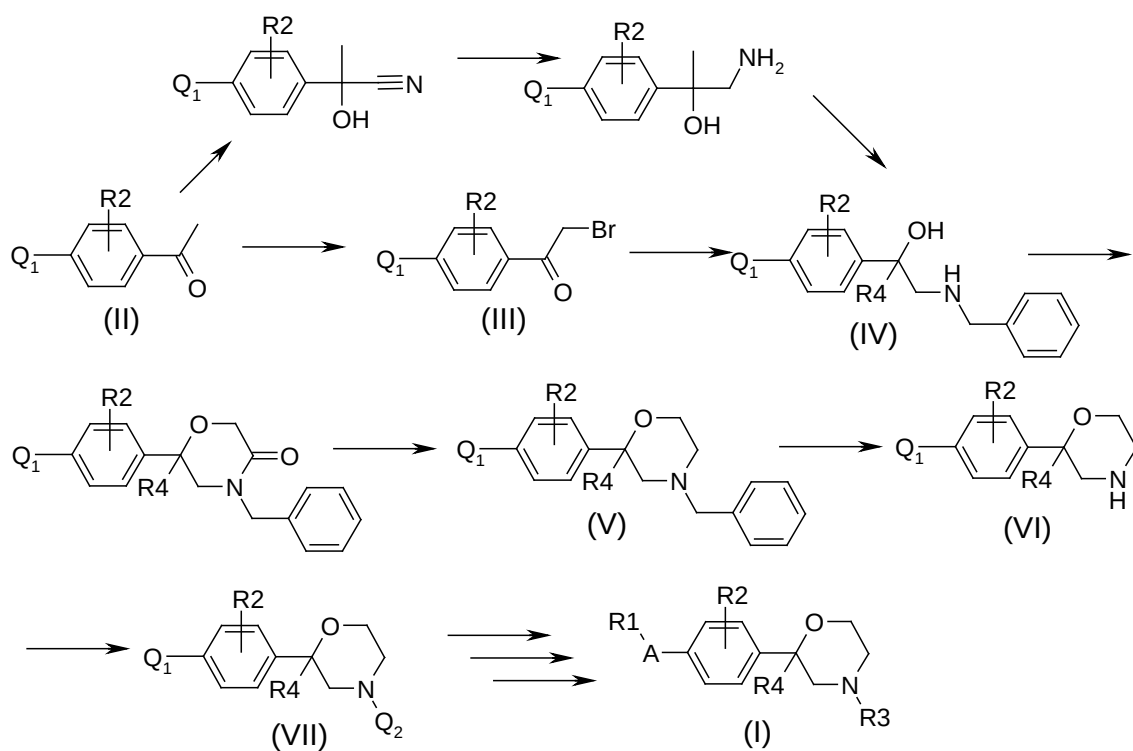
B= 99,9% CH₃CN con 0,1% de HCOOH

Los tiempos de retención declarados (Rt), para el Sistema B, son para el pico en la el cromatograma de Corriente Iónica Total (TIC) que mostró la masa para [M+H]⁺ dentro de 0,5 amu de exactitud del peso molecular exacto calculado y tenían un pico asociado en el cromatograma de Difracción de Luz por Evaporación (ELS) con un % de área relativo (pureza) de >85%.

§2. ASPECTOS GENERALES DE SÍNTESIS

Las síntesis apropiadas de los compuestos e intermediarios reivindicados que contienen restos 2-aryl-morfolina siguen las vías que se describen en el Esquema 1

Esquema 1



1 es un grupo igual a R₁-A, o un grupo que puede convertirse en R₁-A. Q₂ es un grupo igual a R₃, o un grupo que puede convertirse en R₃. Para obtener detalles, remitirse a los detalles completos que se presentan a continuación.

La síntesis comienza con una acetofenona sustituida en forma apropiada (II). Las acetofenonas sustituidas en forma apropiada se encuentran disponibles en el mercado o pueden obtenerse de otras acetofenonas comerciales. Por ejemplo por O-alquilación de 4-hidroxiacetofenonas (in)sustituidas. Esta O-alquilación puede realizarse con un agente de alquilación apropiado como 1-bromooctano o bromuro de bencilo, en solventes tales como dimetilsulfóxido (DMSO), acetona, o acetonitrilo, en presencia de una base como hidróxido de potasio o carbonato de potasio, a temperaturas comprendidas entre 0°C y 60°C. Como otro ejemplo, la 1-(4-benciloxi-3-trifluorometil-fenil)-etanona se obtuvo a partir

de 4'-fluoro-3'-(trifluorometil)acetofenona por medio de la reacción con alcohol bencílico en presencia de una base fuerte como ter-butóxido de potasio, en un solvente como tetrahidrofurano, a una temperatura de alrededor de 70°C.

La acetofenona (II) sustituida en forma apropiada se somete a bromo para producir
5 2'-bromoacetofenonas (III). La bromación puede realizarse con bromuro de cobre (II) en un solvente apropiado como acetato de etilo con aplicación de calor a reflujo; a través de la reacción del correspondiente éter enólico de sililo, preparado con DIPEA y TMSOTf, a 0°C, con NBS en un solvente como diclorometano, a temperatura ambiente; o con tribromuro de tetra-N-butilamonio, en un solvente como metanol, a temperatura ambiente.

10 La reacción de las 2'-bromoacetofenonas (III) con bencil amina, en un solvente como etanol y cloroformo, a temperaturas comprendidas entre 0°C y temperatura ambiente, produjo aminocetonas (R4 = H) que se redujeron directamente con un agente reductor como borohidruro de sodio en un solvente como etanol y cloroformo, a
15 temperaturas comprendidas entre 0°C y temperatura ambiente, para producir los alcoholes de amino (IV, R4 = H). En forma alternativa, las 2'-bromoacetofenonas (III) pueden reducirse con un agente reductor apropiado como NaBH4, en un solvente tal como 1,4-dioxano, a temperatura ambiente, seguido del tratamiento con una base, tales como KOH, en una mezcla de agua y un solvente apropiado, tales como Et2O, para producir 2-ariloxiranos, los cuales después del tratamiento con bencil amina a una
20 temperatura de 80°C, produce los alcoholes de amino (IV, R4 = H). Otro método para la síntesis de aminoalcoholes (IV, R4 = Me) es por medio de la reacción de una acetofenona sustituida en forma apropiada con cianuro de trimetilsililo en presencia de un ácido de lewis, como yoduro de zinc, a temperatura ambiente, en el compuesto puro. Seguido de la reducción del intermediario cianohidrina con un agente reductor, como hidruro doble de
25 litio y aluminio, en un solvente como tetrahidrofurano, y la posterior formación de imina con benzaldehído en presencia de un catalizador ácido, como ácido p-toluensulfónico, en un solvente tal como tolueno, y finalmente la reducción del intermediario imina con borohidruro de sodio, en un solvente como metanol, a temperaturas comprendidas entre -
15°C y temperatura ambiente.

30 Los alcoholes de amino (IV) pueden someterse a reacción con un ácido cloroacético activado o ácido bromoacético en un solvente tal como diclorometano con una base tales como trietilamina, y posteriormente someterse a ciclación en un solvente tal como 2-propanol con una base tales como hidróxido de potasio para producir morfolin-3-onas. Esas morfolin-3-onas pueden reducirse a continuación con un agente reductor tales como
35 borano en un solvente tal como tetrahidrofurano, a temperaturas comprendidas entre 0°C y temperatura ambiente, para producir las N-bencil morfolinas (V). Algunas de las N-bencil

morfolinás (V) pueden convertirse en otras N-bencil morfolinás (V), ver Esquema 2. Por ejemplo la N-bencil-2-(4-bromofenil)-morfolina (V-Br) se utilizó como material de partida en las siguientes secuencias:

5 De este modo, el tratamiento de V-Br con n-butil litio a -75°C , en un solvente como tetrahidrofurano o éter dietílico, seguido de inactivación con una formamida, como N,N-dimetilformamida o N-formilmorfolina, produce la formación de V-CHO. Si la especie litio intermediario se desactiva con un isocianato apropiado entonces se forman las correspondientes amidas V-CONHG.

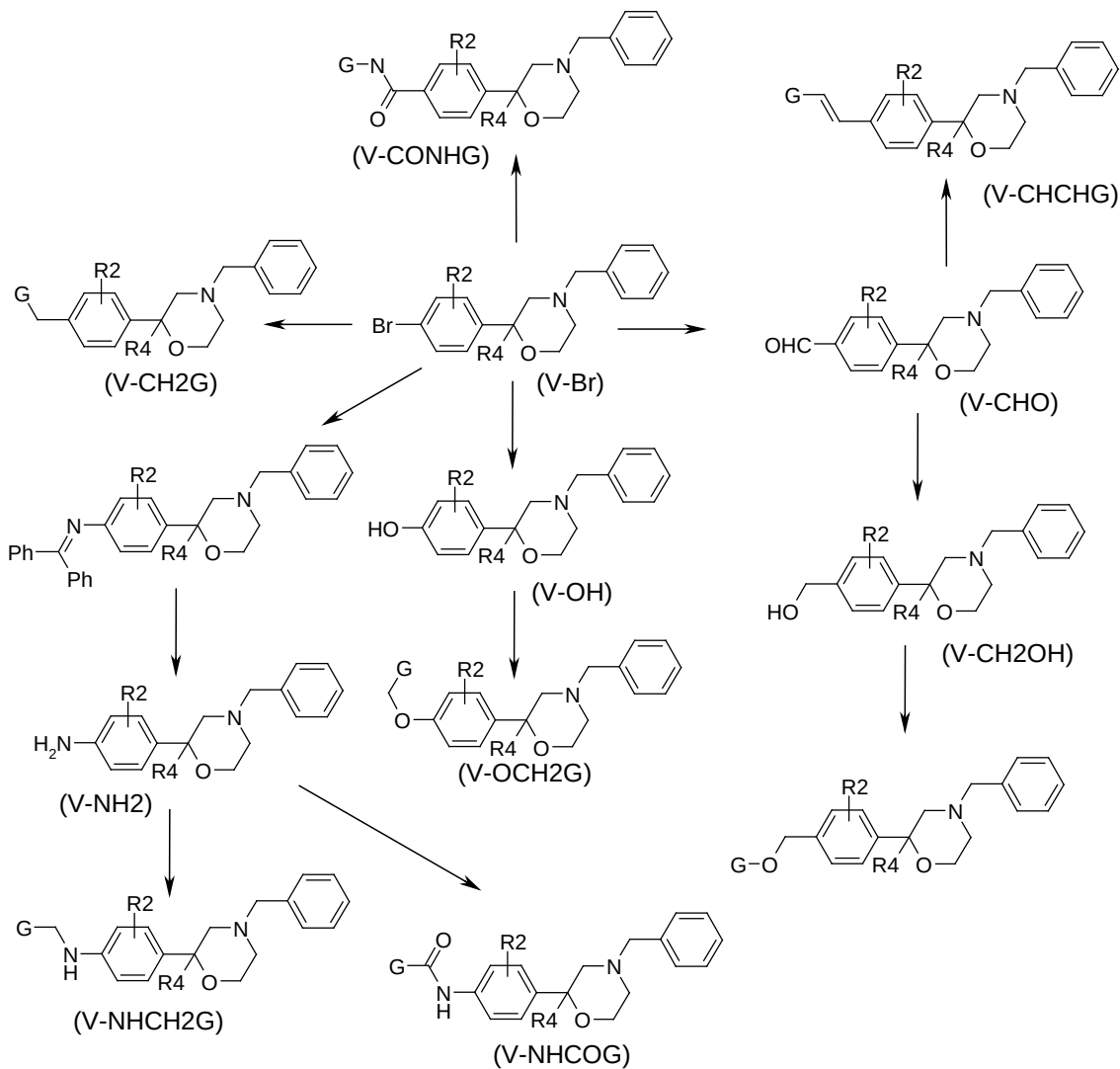
10 La reducción de V-CHO, con un agente reductor como borohidruro de sodio, en un solvente como metanol, a temperaturas comprendidas entre 0°C y temperatura ambiente, produjo los alcoholes bencílicos V-CH₂OH.

Los compuestos del tipo V-CH₂OH pueden acoplarse en condiciones de Mitsunobu con fenoles, en un solvente tal como tetrahidrofurano o diclorometano, a temperatura ambiente.

15 Los compuestos del tipo V-CHO también pueden acoplarse con una ilida de fosfonio apropiada, en un solvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura que rodea los 70°C , para producir los compuestos del tipo V-CHCHG. La ilida puede generarse a partir de una sal de fosfonio apropiada con una base fuerte tales como hidruro de sodio en un solvente tal como tetrahidrofurano, a temperaturas que rodean los 0°C .

20 V-Br también podría convertirse en V-OH, con un catalizador de paladio apropiado, en un solvente como 1,4-dioxano (Anderson K.W.; Ikawa T., Tundel R.E., Buchwald S.L. J. Am. Chem. Soc. 2006 128(33), 10694-10695). Los compuestos V-OH pueden someterse a alquilación, por ejemplo en condiciones de transferencia de fases en un solvente tal como agua y 1,4-dioxano, con una base tal como hidróxido de potasio y un catalizador de transferencia de fases como bromuro de tetrabutilamonio, a temperaturas
25 que rodean el punto de ebullición del solvente.

Esquema 2



G es un grupo que es parte de R1-A en el compuesto final I.

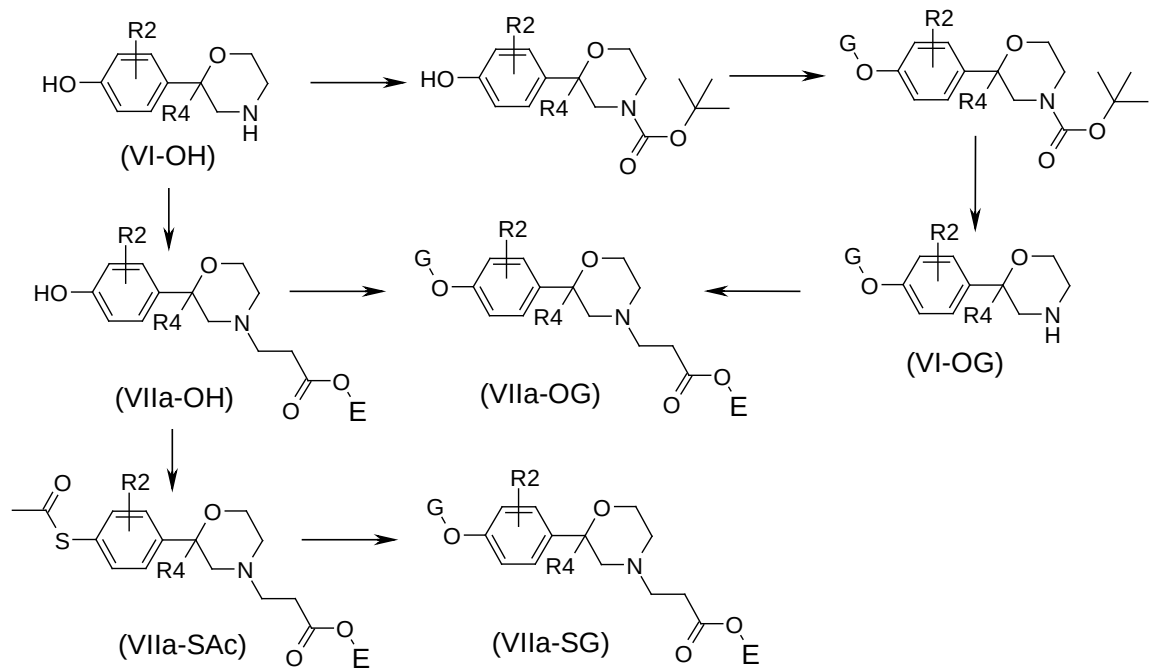
Cuando se somete a catálisis con paladio IV-Br también puede convertirse en V-CH2G con un reactivo organometálico apropiado como un reactivo borónico (Reacción de Suzuki), o un reactivo de zinc (reacción de Negishi), en un solvente como tolueno o tetrahydrofurano, a temperaturas cercanas al punto de ebullición del solvente. Además V-Br puede acoplarse con un donante apropiado amina, como benzofenona imina, cuando se somete a catálisis con paladio en presencia de una base, como ter-butóxido de sodio, en un solvente como tolueno a temperaturas que rodean los 100°C. El tratamiento posterior con un ácido acuoso, como ácido clorhídrico, a temperatura ambiente, conduce a intermediarios V-NH2. V-NH2 puede someterse a reacción con un agente de alquilación apropiado y una base como N-etildisopropilamina, en un solvente como metanol a temperatura ambiente para producir las aminas secundarias V-NHCH2G. V-NH2 también puede someterse a reacción con un reactivo de acilación apropiado como un cloruro de

acilo, con una base apropiada como N-etildiisopropilamina, en un solvente como acetonitrilo, a temperaturas comprendidas entre 0°C y temperatura ambiente para producir las amidas V-NHCOG.

La eliminación del grupo N-bencilo en las N-bencil morfolinas (V), puede realizarse por hidrogenación en un solvente tal como etanol y un catalizador como hidróxido de paladio, o en forma alternativa por medio de la reacción con ACE-Cl en un solvente tal como 1,2-dicloroetano, seguido de de la reacción del intermediario carbamato con metanol. Las morfolinas obtenidas (VI) pueden convertirse en otras morfolinas (VI) en una secuencia de etapas. Ver Esquema 3. Por ejemplo, (VI-OH) puede protegerse a el nitrógeno con un grupo protector apropiado (P.G.M. Wuts, T.W. Greene Protective groups in organic synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons, 2006), tales como ter-butiloxicarbonilo (BOC), por medio de la reacción con dicarbonato de di-ter-butilo en un solvente tal como acetonitrilo a temperatura ambiente. Con posterioridad, el grupo fenólico puede someterse a reacción con un agente de alquilación apropiado en un solvente tal como acetonitrilo, en presencia de una base tales como carbonato de potasio, a temperatura ambiente. Luego de lo anterior el grupo ter-butiloxicarbonilo (BOC) puede eliminarse por el tratamiento con un ácido, tales como cloruro de hidrógeno, en un solvente tal como etanol, a temperaturas comprendidas entre temperatura ambiente y 60°C, para producir una morfolina modificada (VI-OG).

20

Esquema 3



Las morfolinas (VI) pueden someterse a reacción con un éster del ácido (met)acrílico, en la llamada incorporación de Michael, en un solvente tal como acetonitrilo,

metanol, o N,N-dimetilformamida, a temperaturas comprendidas entre temperatura ambiente y 85°C, y finalmente con la incorporación de alguna base como trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, para producir ésteres del ácido morfolin-4-il-propiónico (VIIa, Q2 = CH₂CH₂COOR'). En el caso que esos ésteres del ácido morfolin-4-il-propiónico (VIIa, Q2 = CH₂CH₂COOR') contengan un grupo fenólico (VIIa-OH), esos compuestos pueden modificarse del siguiente modo: Por medio de la reacción con un agente de alquilación apropiado, tales como un bromuro de alquilo o un cloruro de alquilo, en presencia de una base, tales como carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un solvente tal como acetonitrilo y / o tetrahidrofurano, a temperatura ambiente, para producir los compuestos del tipo VIIa-OG. En forma alternativa, VIIa-OH puede convertirse en VIIa-OG, por medio de la reacción con un alcohol apropiado, en presencia de trifenilfosfina, y un reactivo azo apropiado, como diisopropilo azodicarboxilato, en un solvente tal como tetrahidrofurano o diclorometano. En forma adicional, VII-OH puede convertirse en el correspondiente éster del ácido trifluorometansulfónico por medio de la reacción con N-fenilbis(trifluorometano-sulfonimida) en presencia de una base, tales como Et₃N, en un solvente, tales como CHCl₃, a una temperatura entre temperatura ambiente 60°C. Esos ésteres del ácido trifluorometansulfónico pueden hacerse reaccionar a continuación con tioacetato cuando se somete a catálisis con paladio, en un solvente tal como tolueno, a 110°C, para producir los tioésteres VIIa-SAc. La hidrólisis alcalina del tioéster, con una base tal como NaOH, en un solvente tal como EtOH y agua, a 0°C, seguido directamente de alquilación con un agente de alquilación apropiado, a temperatura ambiente, produce los tioéteres VIIa-SG.

Los compuestos del tipo VIIa-OG y VIIa-SG pueden convertirse en los compuestos finales I por hidrólisis ácida o alcalina del éster, dependiendo de la naturaleza del grupo E. Como ejemplo, los ésteres de ter-butilo (E = C(CH₃)₃) pueden someterse a tratamiento con un ácido, tales como ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno, en un solvente tal como CH₂Cl₂ o 1,4-dioxano, a temperatura ambiente. Como ejemplo adicional, los ésteres de etilo (E = CH₂CH₃) pueden tratarse con una base, tales como hidróxido de sodio o hidróxido de litio, en solventes tales como etanol, THF, y/o agua, a temperaturas comprendidas entre temperatura ambiente y 70°C.

Los compuestos del tipo VI también pueden sustituirse en el nitrógeno por medio de la reacción con un agente de alquilación apropiado como un bromuro de alquilo o cloruro de alquilo, en presencia de una base como carbonato de potasio, trietilamina, o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, en forma opcional en presencia de yoduro de sodio, en un solvente tal como acetonitrilo o DMF, a temperaturas comprendidas entre temperatura ambiente y 100°C. En forma adicional, los compuestos del tipo VI también pueden

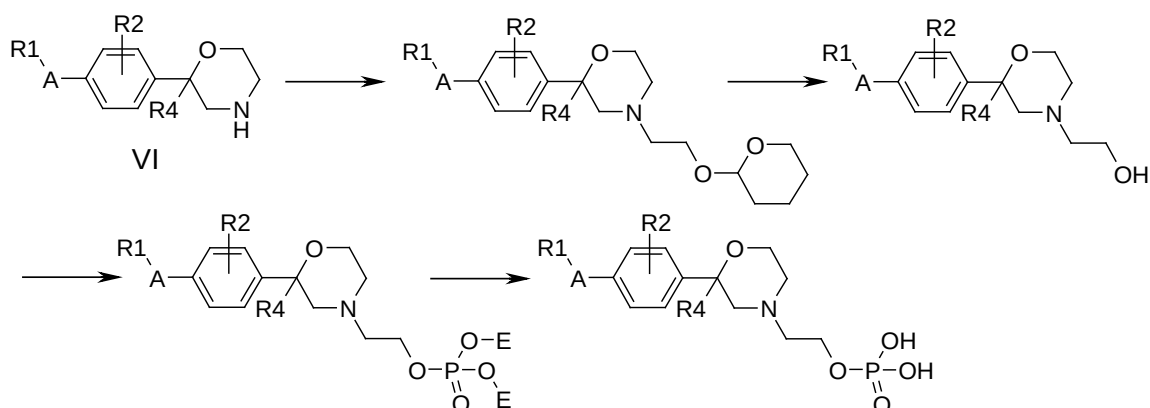
acilarse en el nitrógeno, con un cloruro ácido u otro agente de acilación activado, en presencia de una base tales como N-etildiisopropilamina, en un solvente tal como acetonitrilo, a temperatura ambiente.

Los compuestos del tipo VI también pueden modificarse en el nitrógeno con un grupo éster del ácido 2,2-difluoro-propiónico, por medio de la siguiente secuencia de etapas (Cheguillaume A., Lacroix S., Marchand-Brynaert J. Tetrahedron Letters 2003, 44, 2375): Primero, la reacción con 1H-benzotriazol-1-metanol en un solvente tal como etanol, a temperaturas que rodean los 50°C; seguido de la reacción con un reactivo de zinc preparado a partir de polvo de zinc, cloruro de trimetilsililo y un bromodifluoroacetato, en un solvente tal como tetrahidrofurano, a temperaturas que rodean los 70°C.

Las morfollinas del tipo VI también pueden modificarse en el nitrógeno por medio de la reacción con un diéster de vinil-fosfonato, en un solvente tal como acetonitrilo a temperaturas que rodean los 85°C.

Los compuestos del tipo I en donde $R_3 = (CH_2)_2OPO_3H_2$ puede sintetizarse como se muestra en el esquema 4.

Esquema 4

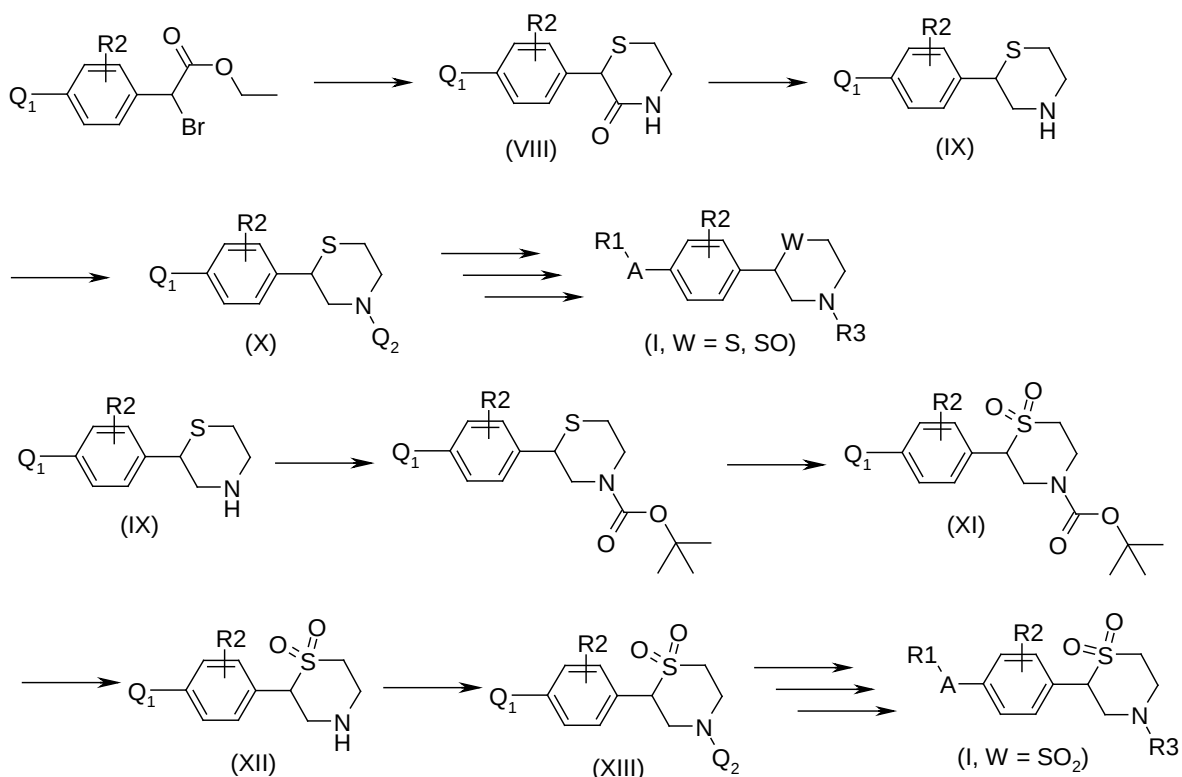


De este modo una morfollina sustituida apropiada VI se hace reaccionar con 2-(2-cloro-etoxi)tetrahidro-2H-pirano, en presencia de una base, tales como carbonato de potasio, y yoduro de sodio, en un solvente tal como DMF, a una temperatura que rodea los 100°C. El grupo tetrahidro-2H-pirano se retira por tratamiento con un ácido tales como ácido p-toluensulfónico, en un solvente tal como metanol, a temperatura ambiente. El alcohol formado a continuación se trata con un reactivo del tipo fosforoamidita tales como N,N-diisopropilfosforoamidita de di-ter-butilo, en presencia de tetrazol, en una mezcla de solventes, tales como THF, CH_2Cl_2 , y CH_3CN , a temperatura ambiente, y con posterioridad se oxida con un reactivo de oxidación tales como peróxido de hidrógeno o ter-butilhidroperóxido en los mismos solventes, a temperatura ambiente. La hidrólisis parcial de los ésteres de fosfato puede realizarse en condiciones que dependen de la naturaleza de los grupos E. Por ejemplo los ésteres de di-ter-butilo pueden hidrolizarse

por tratamiento con un ácido, tales como TFA, en un solvente tal como CH₂Cl₂, a temperatura ambiente. Como otro ejemplo ésteres de di-etilo pueden someterse a reacción con bromotrimetilsilano en un solvente tal como CH₂Cl₂, a temperatura ambiente, seguido del tratamiento con metanol para efectuar la hidrólisis.

- 5 Los compuestos en donde W es -S-, -SO- o -SO₂- pueden prepararse como se describe a continuación y como se muestra en el esquema 5.

Esquema 5



- 10 Q1 es un grupo igual a R1-A, o un grupo que puede convertirse en R1-A. Q2 es un grupo igual a R3, o un grupo que puede convertirse en R3. Para obtener detalles, remitirse a los detalles completos que se presentan a continuación.

- La síntesis comienza con un éster del ácido bromo-fenil-acético sustituido en forma apropiada. Los ésteres del ácido bromo-fenil-acético sustituido en forma apropiada se encuentran disponibles en el mercado o pueden obtenerse de acuerdo con métodos conocidos en la literatura. El éster del ácido bromo-fenil-acético se hace reaccionar con 2-aminoetanotiol, en presencia de una base, tales como carbonato de potasio, en un solvente tal como etanol, a temperatura ambiente, para obtener 2-aril-tiomorfolin-3-onas (VIII). Esas tiomorfolin-3-onas pueden reducirse a continuación con un agente reductor tales como borano en un solvente tal como tetrahidrofurano, a temperaturas comprendidas entre 0°C y temperatura ambiente, para producir las 2-aril-tiomorfolinas

(IX). Las tiomorfolinas (IX) pueden someterse a reacción con un éster del ácido (met)acrílico, en la llamada incorporación de Michael, en un solvente tal como acetonitrilo, metanol, o N,N-dimetilformamida, a temperaturas comprendidas entre temperatura ambiente y 85°C, y finalmente con la incorporación de alguna base como trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, para producir ésteres del ácido morfolin-4-il-propiónico (X, Q2 = CH₂CH₂COOR'). En el caso que esos tioésteres del ácido morfolin-4-il-propiónico (X, Q2 = CH₂CH₂COOR') estén sustituidos con bromo (X, Q1 = Br), el bromo puede reemplazarse por yodo (X, Q1 = I) en una reacción con yoduro de sodio, catalizada por yoduro de cobre (I), en presencia de N,N-dimetiletilenediamina, en un solvente tal como 1,4-dioxano, a temperaturas que rodean los 130°C, en un recipiente cerrado. Con posterioridad, el yodo (X, Q1 = I), puede sustituirse por un alcohol apropiado, en presencia de una base tales como carbonato de cesio, y catalizarse con yoduro de cobre (I) y 1,10-fenanthroline, en un solvente tal como tolueno, a una temperatura que rodea los 110°C, para obtener compuestos en los cuales Q1 es igual a R1-A, y Q2 = CH₂CH₂COOR'. En el caso que R' sea ter-butilo, el éster puede hidrolizarse con ácido, tales como ácido clorhídrico, en un solvente tal como 1,4-dioxano, a temperaturas comprendidas entre temperatura ambiente y 80°C, para producir compuestos (I, W = S). Las tiomorfolinas (X, W = S, Q1 = R1-A, Q2 = CH₂CH₂COOR'), puede oxidarse con un reactivo de oxidación tales como peroximonosulfato de potasio (Oxone®), en un solvente tal como metanol/agua, a temperaturas comprendidas entre 0°C y temperatura ambiente para producir los 1-óxidos de tiomorfolina (X, W = SO, Q1 = R1-A, Q2 = CH₂CH₂COOR'). En el caso que R' sea ter-butilo la hidrólisis ácida como se describe para las tiomorfolinas produce los compuestos (I, W = SO).

Las tiomorfolinas (IX) pueden protegerse en el nitrógeno con un grupo protector apropiado (P.G.M. Wuts, T.W. Greene Protective groups in organic synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons, 2006), tales como ter-butiloxycarbonilo (BOC), por medio de la reacción con dicarbonato de di-ter-butilo en un solvente tal como acetonitrilo a temperatura ambiente. Con posterioridad, las tiomorfolinas pueden oxidarse con un reactivo de oxidación tales como ácido 3-cloroperoxibenzoico, en un solvente tal como diclorometano, a temperaturas comprendidas entre 0°C y temperatura ambiente, para obtener 1,1-dióxidos de tiomorfolina (XI). Luego de lo anterior el grupo ter-butiloxycarbonilo (BOC) puede eliminarse por el tratamiento con un ácido, tales como cloruro de hidrógeno, en un solvente tal como etanol, a temperaturas comprendidas entre temperatura ambiente y 60°C, para producir los 1,1-dióxidos de tiomorfolina modificada (XII). Los 1,1-dióxidos de tiomorfolina pueden someterse a reacción con posterioridad en la llamada reacción de Michael como se describió con anterioridad para las tiomorfolinas, para obtener

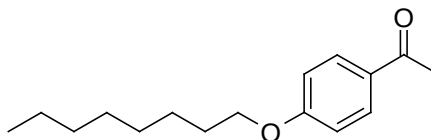
compuestos XIII ($Q_2 = CH_2CH_2COOR'$). En el caso que los compuestos XIII estén sustituidos con bromo ($Q_1 = Br$), pueden sustituirse por un alcohol apropiado, en presencia de una base tales como carbonato de cesio, y catalizarse con un catalizador de paladio, tales como $Pd(AcO)_2$, y un ligando tipo fosfina apropiado, en un solvente tal como tolueno, a una temperatura que rodea los $100^{\circ}C$, para obtener los compuestos XIII (W = SO_2 , $Q_1 = R_1-A$, $Q_2 = CH_2CH_2COOR'$). En el caso que R' sea ter-butilo, la hidrólisis ácida como se describe para las tiomorfolinas produce los compuestos (I, W = SO_2).

	Abreviaturas	
10	ACE-Cl	cloroformiato de 1-cloroetilo
	AcCl	Cloruro de acetilo
	AlCl ₃	Cloruro de aluminio
	9-BBN	dímero de 9-borabicyclo[3,3,1]nonano
	BH ₃ ·THF	Complejo de borano tetrahidrofurano
15	n-BuLi	n-Butil litio
	nBu ₄ NBr	Cloruro de tetrabutylamonio
	CHCl ₃	Cloroformo
	CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
	CH ₃ CN	Acetonitrilo
20	Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
	CuBr ₂	Bromuro de cobre (II)
	CuI	Yoduro de cobre (I)
	DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
	DIAD	Diisopropilo azodicarboxilato
25	DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	Dimetil sulfóxido
	Et ₃ N	Trietilamina
	Et ₂ O	Éter dietílico
30	EtOH	Etanol
	EtOAc	Acetato de etilo
	HCl	Cloruro de hidrógeno
	H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
	K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
35	KHCO ₃	Bicarbonato de potasio
	KI	Yoduro de potasio

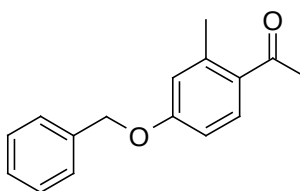
5	KOH	Hidróxido de potasio
	KOtBu	Ter-butóxido de potasio
	LiAlH ₄	Hidruro doble de litio y aluminio
	LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
	LiOH	Hidróxido de litio
10	MeI	Yoduro de metilo
	MeMgBr	Bromuro de metilmagnesio
	MeOH	Metanol
	min	minutos
	NaBH ₄	Borohidruro de sodio
15	NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
	NaI	Yoduro de sodio
	NaN ₃	Azida de sodio
	NaOH	Hidróxido de sodio
	NaOtBu	Ter-butóxido de sodio
20	Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
	NBS	N-Bromosuccinimida
	PBr ₃	Tribromuro de fósforo
	Pd ₂ dba ₃	Tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0)
	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
25	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)
	Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
	iPr ₂ O	Diisopropil éter
	RT	Temperatura ambiente
	SiO ₂	Gel de sílice
30	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	TMSCl	Clorotrimetilsilano
	TMSOTf	Trifluorometansulfonato de trimetilsililo
	p-TsOH	ácido p-Toluensulfónico monohidrato
	ZrCl ₄	Tetracloruro de zirconia

§3. SÍNTESIS DE INTERMEDIARIOS

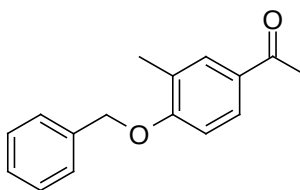
Aрил(TIO)морфолины



1-(4-Octiloxi-fenil)-etanona: A una solución de 4'-hidroxiacetofenona (25,0 g; 183,6 mmol) en DMSO (300. ml) se agregó KOH (11,3 g; 201,9 mmol.) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de 1 hora la mezcla de reacción se enfrió (0oC) y se agregó 1-bromooctano (34,9 ml; 201,9 mmol). Se retiró el baño de ácido y la mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc/ solución acuosa al 5% de NaHCO3. La fase orgánica se secó con Na2SO4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO2, Et2O: hexanos 1:3) para producir 1-(4-octiloxi-fenil)-etanona (43,08 g)



1-(4-benciloxi-2-metilfenil)-etanona: Una mezcla de 4'-hidroxi-2'-metilacetofenona (24,88 g; 165,7 mmol), KI (5,50 g; 33,1 mmol), K2CO3 (34,3 g; 248,5 mmol) y bromuro de bencilo (21,7 ml; 182,2 mmol) en acetona (200 ml) se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. Con posterioridad la mezcla resultante se filtró y se repartió entre EtOAc y NaHCO3 al 5%. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró y se concentró al vacío para producir 1-(4-benciloxi-2-metilfenil)-etanona, la cual se utilizó tal como estaba.



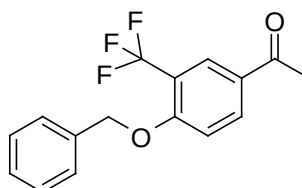
1-(4-benciloxi-3-metilfenil)-etanona: Una mezcla de 4'-hidroxi-3'-metilacetofenona (10,00 g; 66,6 mmol) y K2CO3 (13,80 g; 99,9 mmol) en acetona (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Con posterioridad, se agregó bromuro de bencilo (7,9 ml; 66,6 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2,5 h. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con amoníaco acuoso al 5%, agua, y

salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir 1-(4-benciloxi-3-metilfenil)-etanona (15,86 g).

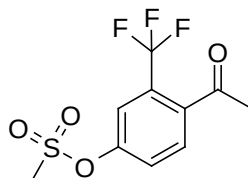
El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con un modo similar:

1-(4-Benciloxi-3-metoxi-fenil)-etanona

5



1-(4-Benciloxi-3-trifluorometil-fenil)-etanona : Una mezcla de alcohol bencílico (10,9 ml; 104,98 mmol) y KOtBu (12,96 g; 115,5 mmol) en THF (500 ml) se calentó a reflujo durante 10 minutos. Con posterioridad, se agregó 4'-fluoro-3'-(trifluorometil)acetofenona (21,64 g; 105 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante otras 2 horas. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre EtOAc y una solución acuosa al 5% de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O: hexanos 1:2,5) para producir 1-(4-Benciloxi-3-trifluorometil-fenil)-etanona (22,37 g).

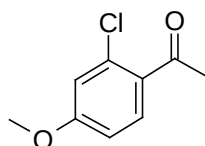


4-acetil-3-trifluorometil-fenil éster del ácido metansulfónico: A una solución de 1-(4-hidroxi-2-trifluorometil-fenil)-etanona (29,74 g; 145,7 mmol) en CH₂Cl₂ (300 ml) y THF (120 ml) se agregó Et₃N (24,4 ml; 174,8 mmol), a 0°C. A la mezcla resultante se agregó gota a gota una solución de cloruro de metansulfonilo (12. 5 ml; 160,3 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml), a 0°C. Con posterioridad la mezcla se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente, y se vertió en agua helada. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCL acuoso 1 M y agua; se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir 4-acetil-3-trifluorometil-fenil éster del ácido metansulfónico (40,47 g), que se utilizó tal como estaba.

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo análogo:

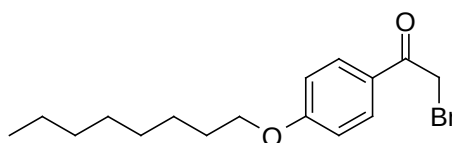
4-acetil-2-cloro-fenil éster del ácido metansulfónico

4-acetil-3-fluoro-fenil éster del ácido metansulfónico

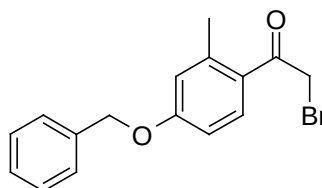


1-(2-Cloro-4-metoxi-fenil)-etanona

A una mezcla de AlCl_3 (42,08 g; 315,60 mmol) en CH_2Cl_2 (300 ml) se agregó gota a gota 3-cloroanisol (22,50 g; 157,80 mmol), a -30°C . A la mezcla resultante se agregó
 5 a gota a gota una solución de AcCl (10,50 ml; 147,63 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a una velocidad tal que se pudiera mantener la temperatura por debajo de -15°C . La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a -10°C . Con posterioridad, la mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas, se secaron (MgSO_4), se
 10 filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , Et_2O /hexanos 1:9) para producir 1-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-etanona (17,68 g).



2-Bromo-1-(4-octiloxi-fenil)-etanona : A una solución de 1-(4-octiloxi-fenil)-etanona
 15 (43,0 g; 173,1 mmol) en EtOAc (200 ml) se agregó CuBr_2 (77,3 g; 346,2 mmol) y se calentó hasta el reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Kieselguhr. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa al 10% de Tiosulfato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , Et_2O : hexanos 1:7)) para producir 2-bromo-1-(4-octiloxi-
 20 fenil)-etanona (36,3 g)



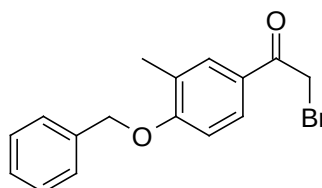
1-(4-Benciloxi-2-metil-fenil)-2-bromo-etanona: A una solución de 1-(4-benciloxi-2-metilfenil)-etanona (42,00 g; 174,8 mmol) en MeOH (300 ml) se agregó tribromuro de
 25 tetra-N-butilamonio (84,28 g; 174,8 mmol) y la mezcla se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. Con posterioridad, se evaporó el MeOH al vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc (300 ml) y NaHCO_3 al 5%. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se

filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O: hexanos 1:1) para producir 1-(4-benciloxi-2-metil-fenil)-2-bromo-etanona (49,93 g).

El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con un modo similar:

1-(4-Benciloxi-3-trifluorometil-fenil)-2-bromo-etanona

5



1-(4-Benciloxi-3-metil-fenil)-2-bromo-etanona : A una solución de 1-(4-benciloxi-3-metil-fenil)-etanona (12,89 g; 53,1 mmol) en CH₂Cl₂ se agregó, gota a gota, a 0°C, DIPEA (10,9 ml; 63,7 mmol) y trimetilsililo trifluorometansulfonato (11,1 ml; 61,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, y con posterioridad, NBS (10,87 g; 61,1 mmol) se agregó en una sola porción. La mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó hasta la mañana siguiente. A continuación, la mezcla se concentró al vacío, se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con agua dos veces, y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío para producir 1-(4-benciloxi-3-metil-fenil)-2-bromo-etanona (11,90 g).

10

15

El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con un modo similar:

1-(4-Benciloxi-3-metoxi-fenil)-2-bromo-etanona

4-(2-bromo-acetil)-3-trifluorometil-fenil éster del ácido metansulfónico

20

4-(2-bromo-acetil)-2-cloro-fenil éster del ácido metansulfónico

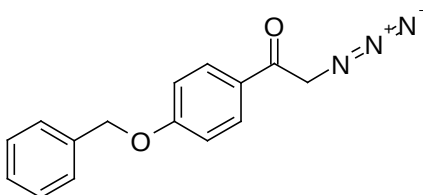
4-(2-bromo-acetil)-3-fluoro-fenil éster del ácido metansulfónico

1-(3-Benciloxi-fenil)-2-bromo-etanona

2-Bromo-1-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-etanona

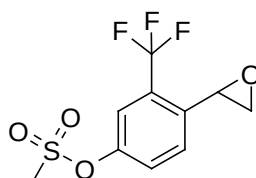
2-Bromo-1-(5-bromo-piridin-2-il)-etanona

25



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 CH₂Cl₂ (300 ml) y agua (30 ml) se agregó nBu₄NBr (1,51 g; 4,7 mmol) y NaN₃ (6,69 g; 102,9 mmol) en una porción. Después de 4h a temperatura ambiente, las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir 2-azido-1-(4-benciloxi-fenil)-etanona (23,64 g).



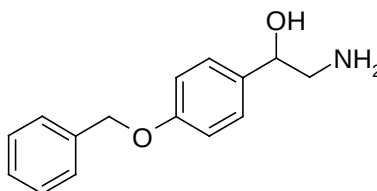
4-oxiranil-3-trifluorometil-fenil éster del ácido metansulfónico: A una solución de 4-(2-bromo-acetil)-3-trifluorometil-fenil éster del ácido metansulfónico (33,95 g; 89,3 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) se agregó gota a gota una solución de NaBH₄ (2,37 g; 62,5 mmol) en agua (47 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, con posterioridad, se desactivó con HCl acuoso 0,5M (125 ml), y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en Et₂O (500 ml) y se trató con una solución de KOH (4,19 g; 74,7 mmol) en agua (100 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente, los elementos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂) para producir 4-oxiranil-3-trifluorometil-fenil éster del ácido metansulfónico (23,54 g).

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo análogo:

4-oxiranil-3-fluoro-fenil éster del ácido metansulfónico

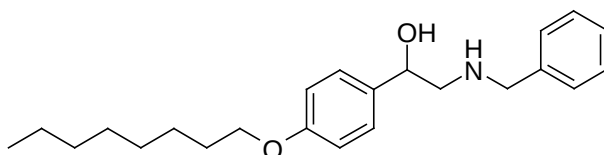
4-oxiranil-2-cloro-fenil éster del ácido metansulfónico

25 2-(2-Cloro-4-metoxi-fenil)-oxirano



2-Amino-1-(4-benciloxi-fenil)-etanol: A una suspensión de LiAlH₄ (8,18 g; 215,6 mmol) en THF (100 ml), se agregó gota a gota una solución de 2-azido-1-(4-benciloxi-

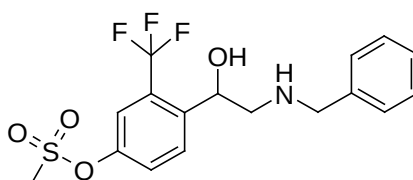
fenil)-etanona (23,05 g; 86,2 mmol) en THF (200 ml), a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min, y con posterioridad 2 horas a temperatura ambiente. A partir de entonces, agua (50 ml), y se agregó consecutivamente solución 2M acuosa de NaOH (150 ml). El precipitado formado se retiró por filtración sobre kieselguhr, y se lavó con MeOH. El
 5 filtrado se concentró al vacío y la fase acuosa remanente se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para producir 2-amino-1-(4-benciloxi-fenil)-etanol (20,10 g)



10 2-Bencilamino-1-(4-octiloxi-fenil)-etanol: A una suspensión enfriada (0°C) de 2-Bromo-1-(4-octiloxi-fenil)-etanona (36,1 g; 110,3 mmol) en EtOH (500 ml) y CHCl₃ (100 ml) se agregó bencilamina (48,2 ml; 441,2 mmol). Después de 30 minutos el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante otras 2 horas a temperatura ambiente. Con posterioridad la mezcla de reacción se enfrió nuevamente hasta 0°C y NaBH₄ (6,26 g;
 15 165,5 mmol) se agregó en pequeñas porciones. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora y a partir de entonces otras 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con HCl 1M acuoso (750 ml) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y NaOH 2 N acuoso. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, se
 20 concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc) para dar 2-bencilamino-1-(4-octiloxi-fenil)-etanol (22,58 g)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un modo similar:

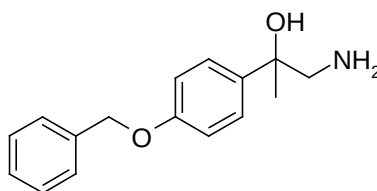
2-Bencilamino-1-(4-bromo-fenil)-etanol
 2-Bencilamino-1-(4-benciloxi-fenil)-etanol
 25 2-Bencilamino-1-(4-benciloxi-2-metil-fenil)-etanol
 2-Bencilamino-1-(4-benciloxi-3-metil-fenil)-etanol
 2-Bencilamino-1-(4-benciloxi-3-trifluorometil-fenil)-etanol
 2-Bencilamino-1-(4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-etanol 2-Bencilamino-1-(3-benciloxi-
 fenil)-etanol
 30 2-(Benzhidril-amino)-1-(5-bromo-piridin-2-il)-etanol



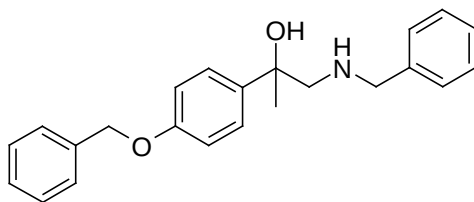
4-(2-bencilamino-1-hidroxi-etil)-3-trifluorometil-fenil éster del ácido metansulfónico:
 4-oxiranil-3-trifluorometil-fenil éster del ácido matansulfónico (23,54 g; 79,2 mmol) se
 disolvió en bencilamina (26 ml). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 4h.
 5 Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente, se agregó Et₂O y la mezcla
 se enfrió hasta 0°C. El precipitado formado se recolectó por filtración sobre, se lavó con
 Et₂O, y se secó con aplicación de vacío, a 40°C, para producir 4-(2-bencilamino-1-hidroxi-
 etil)-3-trifluorometil-fenil éster del ácido metansulfónico como un sólido blanco (26,87 g)
 que se utilizó tal como estaba.

- 10 Los siguientes compuestos se prepararon de un modo similar:
 4-(2-bencilamino-1-hidroxi-etil)-3-fluoro-fenil éster del ácido metansulfónico
 4-(2-bencilamino-1-hidroxi-etil)-2-cloro-fenil éster del ácido etansulfónico
 2-Bencilamino-1-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-etanol

15

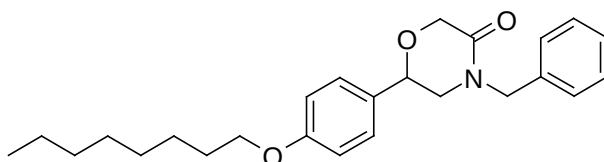


- 1-Amino-2-(4-benciloxi-fenil)-propan-2-ol: Una mezcla de 1-(4-benciloxi-fenil)-
 etanona (18,50 g; 81,8 mmol), yoduro de zinc (0,52 g; 1,6 mmol), y cianuro de trimetilsililo
 20 (33,8 ml; 269,8 mmol) se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. Con
 posterioridad, el exceso de cianuro de trimetilsililo se retiró al vacío, y se disolvió el
 residuo en THF (100 ml). La solución resultante se agregó, gota a gota, a una mezcla de
 hidruro doble de litio y aluminio (12,7 g; 335,2 mmol) en THF (200 ml). La mezcla
 resultante se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 0°C y
 25 se trató sucesivamente con agua (13 ml), NaOH 2M acuoso (26 ml), y agua (13 ml). A
 partir de entonces la mezcla se calentó a reflujo durante 15 minutos, se enfrió
 nuevamente hasta alcanzar la temperatura ambiente, se filtró sobre kieselguhr, y se
 concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH)
 para producir 1-Amino-2-(4-benciloxi-fenil)-propan-2-ol (18,15 g).



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-toluensulfónico (0,04 g; 0,24 mmol) en tolueno (30 ml) se calentó al reflujo en un
 5 aparato de Dean-Stark, hasta la mañana siguiente. Con posterioridad, la mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el solvente se retiró al vacío. El residuo se suspendió en MeOH (30 ml), se enfrió hasta -15°C, y se trató con NaBH₄ (0,74 g; 19,6 mmol), en porciones. Después de que se completó la incorporación la mezcla se entibió
 10 hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante una hora. Con posterioridad, el MeOH se retiró al vacío. El residuo se repartió entre Et₂O y NaHCO₃ al 5%. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O: hexanos 2:1) para dar 1-bencilamino-2-(4-benciloxi-fenil)-propan-2-ol (1,07 g).

15



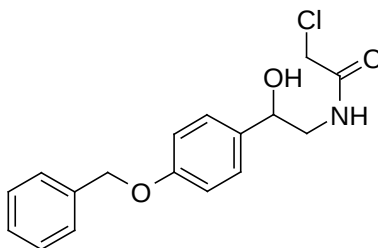
4-Bencil-6-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-3-ona: A una solución de 2-bencilamino-1-(4-octiloxi-fenil)-etanol (22,50 g; 63,3 mmol) y Et₃N (9,7 ml; 69,6 mmol) en CH₂Cl₂ (500 ml) se agregó gota a gota una solución de cloruro de cloroacetilo (5,5 ml; 69,6 mmol) en
 20 CH₂Cl₂ (25 ml), a 0°C. Después de 1 hora a 0°C la mezcla de reacción se desactivó con HCl 1M acuoso (200 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con a solución acuosa al 5% de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 2-propanol (250 ml) y se agregó KOH (4,26 g; 76 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y con posterioridad se concentró al vacío.
 25 El producto en bruto se repartió entre EtOAc y HCl acuoso 0,5 M. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución acuosa al 5% de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío para producir 4-bencil-6-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-3-ona (22,30 g) que se utilizó tal como estaba en una etapa posterior.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un modo similar:

- 4-Bencil-6-(4-bromo-fenil)-morfolin-3-ona
 4-Bencil-6-(4-benciloxi-fenil)-morfolin-3-ona
 4-Bencil-6-(4-benciloxi-2-metil-fenil)-morfolin-3-ona
 4-Bencil-6-(4-benciloxi-3-metil-fenil)-morfolin-3-ona
 5 4-Bencil-6-(4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-morfolin-3-ona
 4-Bencil-6-(4-benciloxi-3-trifluorometil-fenil)-morfolin-3-ona
 4-Bencil-6-(4-benciloxi-fenil)-6-metil-morfolin-3-ona
 4-Bencil-6-(3-benciloxi-fenil)-morfolin-3-ona
 4-Bencil-6-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-morfolin-3-ona
 10 4-Benzhidril-6-(5-bromo-piridin-2-il)-morfolin-3-ona

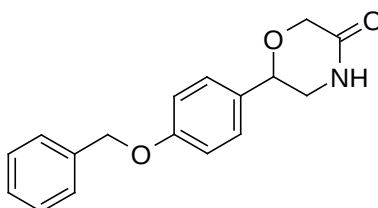
Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un modo similar a partir de ésteres del ácido metansulfónico usando 2,5 equivalentes de KOH en lugar de 1,25 equivalentes.

- 4-Bencil-6-(4-hidroxi-2-trifluorometil-fenil)-morfolin-3-ona
 15 4-Bencil-6-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-morfolin-3-ona
 4-Bencil-6-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-morfolin-3-ona

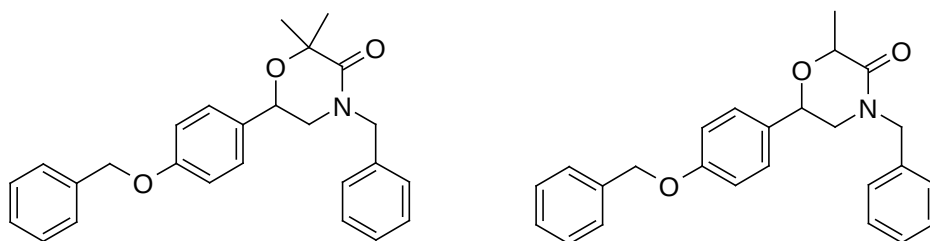


- N-[2-(4-Benciloxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-cloro-acetamida: A una mezcla de 2-amino-1-(4-benciloxi-fenil)-etanol (20,10 g; 82,6 mmol), Et₃N (13,82 ml; 99,1 mmol), CH₂Cl₂ (200 ml) y MeOH (20 ml) se agregó gota a gota cloruro de cloroacetilo (7,24 ml; 90,9 mmol) a -10°C. La mezcla resultante se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó hasta la mañana siguiente, y con posterioridad se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc) para producir N-[2-(4-benciloxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-cloro-acetamida (17,45 g).

25



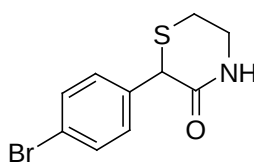
6-(4-Benciloxi-fenil)-morfolin-3-ona: A una solución de KOtBu (6,68 g; 59,5 mmol) en 2-metil-2-butanol (100 ml) se agregó gota a gota una solución de N-[2-(4-benciloxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-cloro-acetamida (17,30 g; 54,1 mmol) en THF (100 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se trató con una solución acuosa de 1M HCl, a 0°C. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para producir 6-(4-benciloxi-fenil)-morfolin-3-ona (14,10 g).



10

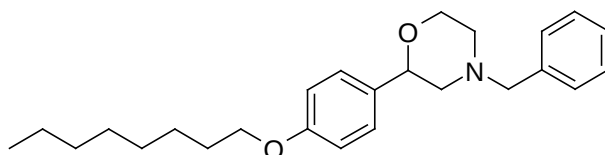
4-Bencil-6-(4-benciloxi-fenil)-2,2-dimetil-morfolin-3-ona y 4-Bencil-6-(4-benciloxi-fenil)-2-metil-morfolin-3-ona: A una solución de 4-bencil-6-(4-benciloxi-fenil)-morfolin-3-ona (6,90 g; 18,5 mmol) en THF (100 ml) se agregó gota a gota una solución de LiHMDS en THF (18,5 ml; 1,00 mol/l; 18,5 mmol), a -78°C. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 15 minutos, con posterioridad, se agregó MeI (1,15 ml; 18,5 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -78°C. La secuencia de incorporación de LiHMDS y MeI, se repitió tres veces. Después de la última incorporación de MeI la mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó hasta la mañana siguiente. A continuación se agregó solución acuosa al 5% de NaHCO₃ se agregó en la mezcla extraída con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O/hexanos 1:1) para producir dos compuestos. El compuesto menos polar fue 4-bencil-6-(4-benciloxi-fenil)-2,2-dimetil-morfolin-3-ona (1,90 g), y el compuesto mas polar fue 4-bencil-6-(4-benciloxi-fenil)-2-metil-morfolin-3-ona (3,81 g).

25



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 agregó K₂CO₃ (16,86 g; 122 mmol), a temperatura ambiente, seguido después de 15 minutos por etil éster del ácido bromo-(4-bromo-fenil)-acético (12 ml; 61 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos días, con posterioridad, agua se agregó y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se recrystalizó a partir de EtOH para producir 2-(4-bromo-fenil)-tiomorfolin-3-ona (12,8 g).

10



15

20

4-Bencil-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina: A una solución de 4-bencil-6-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-3-ona (22,22 g; 56,2 mmol) en THF (400 ml) se agregó complejo de borano-THF (1M, 140,4 ml; 140,4 mmol) gota a gota, a 0°C. Después de 1 hora la mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó MeOH (30 ml), a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y con posterioridad se concentró al vacío. El residuo se suspendió en MeOH (300 ml.) y NaOH acuoso 1 M (112 ml) se agregó y se calentó bajo reflujo durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y solución de NaHCO₃ al 5%. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío para producir 4-bencil-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina (20,33 g), que se utilizó tal como estaba en una etapa posterior.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un modo similar:

25

30

4-Bencil-6-(4-bromo-fenil)-morfolina

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

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

4-Bencil-2-(4-benciloxi-3-metil-fenil)-morfolina

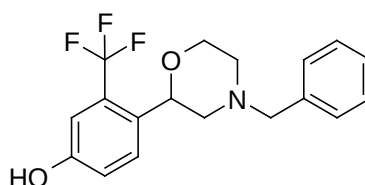
4-Bencil-2-(4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-morfolina

4-Bencil-2-(4-benciloxi-3-trifluorometil-fenil)-morfolina

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

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

4-Benzhidril-2-(5-bromo-piridin-2-il)-morfolina



4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-3-trifluorometil-fenol: A una solución de 4-bencil-6-(4-hidroxi-2-trifluorometil-fenil)-morfolin-3-ona (26,18 g; 67,3 mmol) en THF (600 ml) se agregó gota a gota BH₃·THF en THF (235,4 ml; 1,00 mol/l; 235,4 mmol), a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0°C y a partir de entonces 18 horas a temperatura ambiente. Con posterioridad, se agregó HCl 1M acuoso (550 ml) y la mezcla se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y NaOH 2M acuoso (350 ml), las fases orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 98:2) para producir 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-3-trifluorometil-fenol

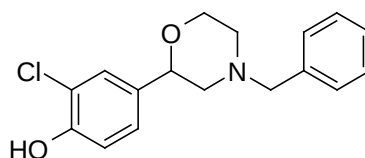
Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un modo similar:

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

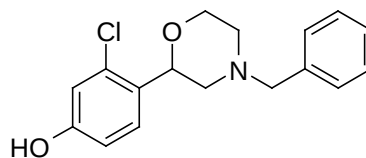
4-Bencil-2-(3-benciloxi-fenil)-morfolina

4-Bencil-2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-morfolina

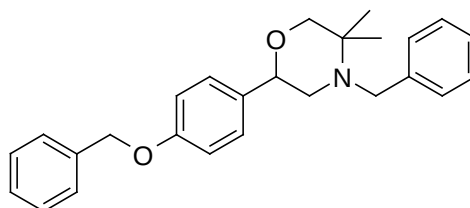
2-(4-Bromo-fenil)-tiomorfolina



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 agregó en porciones LiAlH₄ (4,44 g; 117,04 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó hasta la mañana siguiente. Con posterioridad, la mezcla se enfrió hasta 0°C, y agua (4,5 ml), una solución acuosa 2M de NaOH (9,0 ml) y agua (9,0 ml) se agregaron en forma consecutiva. A partir de entonces la mezcla se agitó durante 1h. El precipitado formado se retiró por filtración sobre kieselguhr, y se lavó con EtOAc. La solución orgánica se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 98:2) para producir 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-2-cloro-fenol (9,10 g)

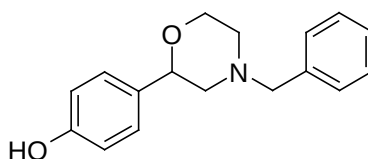


4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-3-cloro-fenol: A una solución de 1 dodecanetiol (12,7 ml; 52,86 mmol) en DMF anhidra (50 ml), se agregó KOtBu (5,93 g; 52,86 mmol) a 0°C. Después de la incorporación completa la mezcla se dejó lentamente alcanzar la temperatura ambiente (~30 min), y a continuación se agregó 4-bencil-2-(2-cloro-4-metoxi-
 5 fenil)-morfolina (5,60 g; 17,62 mmol). La mezcla resultante se agitó a 110°C durante 6 horas. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente, se agregó EtOAc y la mezcla resultante se lavó con NaHCO₃ al 5%, agua y salmuera; se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂,
 10 CH₂CL₂/MeOH 99:1) para producir 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-3-cloro-fenol (4,56 g)



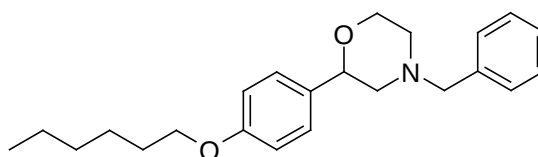
4-Bencil-2-(4-benciloxi-fenil)-5,5-dimetil-morfolina

A una solución de 4-bencil-6-(4-benciloxi-fenil)-morfolin-3-ona (7,14 g; 19,1 mmol) en THF (100 ml) se agregó ZrCl₄ (4,46 g; 19,1 mmol), a -10°C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min, a -10°C, con posterioridad, una solución de MeMgBr in Et₂O (38,2 ml; 3,00 mol/l; 114,6 mmol) se agregó gota a gota, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10°C. Después de la incorporación completa la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla hasta 0°C una
 15 solución acuosa 2M de NaOH se agregó gota a gota. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se extrajo tres veces con CH₂CL₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O/hexanos 1:3) para producir 4-bencil-2-(4-benciloxi-fenil)-5,5-dimetil-morfolina (3,6 g).
 20



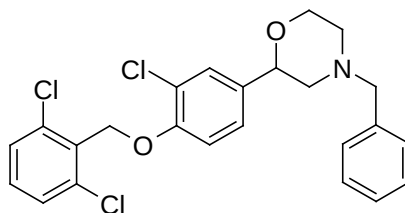
4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-fenol: A una suspensión de 4-bencil-6-(4-bromo-fenil)-morfolina (8,70 g; 26,19 mmol) en agua (25 ml) y 1,4-dioxano (25 ml) se agregó KOH (3,23 g; 57,61 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (479,6 mg; 0,52 mmol) y di-ter-butyl-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (444,8 mg; 1,05 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante dos horas. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y solución acuosa al 5% de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O: hexanos 1:1) para producir 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenol (3,67 g).

El 6-(4-Benzhidril-morfolin-2-il)-piridin-3-ol se realizó con el uso de un método similar.



4-Bencil-2-(4-hexiloxi-fenil)-morfolina: A una mezcla de 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenol (1,33 g; 4,94 mmol) en agua (10 ml) y 1,4-dioxano (10 ml) se agregó KOH (0,55 g; 9,88 mmol), 1-bromohexano (1,04 ml; 7,41 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,16 g; 0,49 mmol), la mezcla resultante se calentó al reflujo hasta la mañana siguiente. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla se concentró al vacío, y se repartió entre EtOAc y solución acuosa al 5% de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O: hexanos 1:1) para producir 4-bencil-2-(4-hexiloxi-fenil)-morfolina (1,31 g).

4-Bencil-2-(4-heptiloxi-fenil)-morfolina se obtuvo de acuerdo con un modo similar.

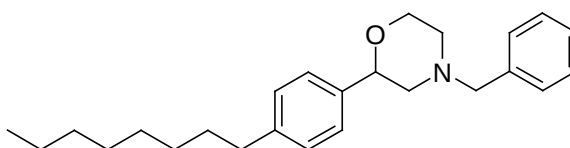


4-Bencil-2-[3-cloro-4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolina: Una mezcla de 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-2-cloro-fenol (0,50 g; 1,56 mmol), 2,6-diclorobromuro de bencilo (0,39 g; 1,64 mmol) y Cs₂CO₃ (2,55 g; 7,82 mmol) en CH₃CN (20 ml) se calentó al reflujo hasta

la mañana siguiente. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 98:2) para producir 4-bencil-2-[3-cloro-4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolina (0,74 g)

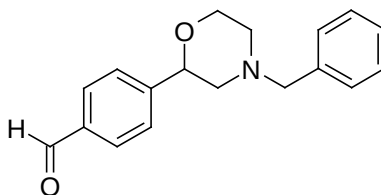
Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un modo similar:
 4-Bencil-2-[3-cloro-4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenil]-morfolina
 4-Bencil-2-[3-cloro-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolina

10



4-Bencil-2-(4-octil-fenil)-morfolina: A una solución de 1-octeno (2,12 ml, 13,5 mmol) en THF (50 ml) se agregó 9-BBN (4,3g, 17,6 mmol), a 0°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó hasta la mañana siguiente. Con posterioridad, se agregó K₃PO₄ (7,6 g, 35,8 mmol), seguido, después de 45 minutos, de 4-bencil-6-(4-bromo-fenil)-morfolina (3,0 g, 9 mmol), paladio(II) acetato (80 mg; 4mol%), y dicitclohexil-(2',6'-dimetoxi-bifenil-2-il)-fosfano (296 mg; 8 mol%). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla se concentró al vacío, se disolvió el residuo en EtOAc, y se lavó con solución acuosa al 5% de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O: hexanos, 1:1) para producir 4-bencil-2-(4-octil-fenil)-morfolina (2,58g).

20

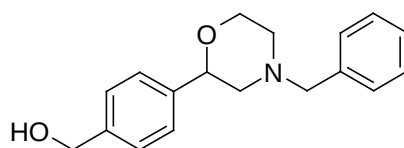


25

4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-benzaldehído: A una solución de 4-bencil-6-(4-bromo-fenil)-morfolina (1,73 g; 5,21 mmol) en THF (25 ml) se agregó gota a gota n-BuLi (2,08 ml; 2,50 mol/l; 5,21 mmol), a -78°C. La mezcla resultante se agitó durante una hora, y con posterioridad una solución de N-formilmorfolina (0,90 g; 7,81 mmol) en THF (5 ml) se agregó gota a gota, a -78°C. La reacción se desactivó por medio de la incorporación de una solución acuosa al 5% de NaHCO₃, a -70°C. La mezcla resultante se extrajo con

30

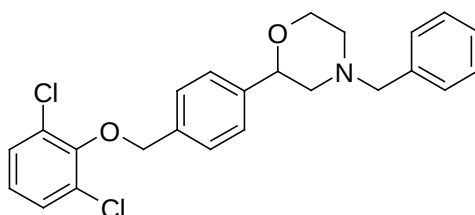
Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O: hexanos 1:1) para producir 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-benzaldehído (1,21 g).



5

[4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-fenil]-metanol: A una solución de 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-benzaldehído (1,19 g; 4,23 mmol) en MeOH (25 ml) se agregó NaBH₄ (0,16 g; 4,23 mmol), en pequeñas porciones, a 0°C. Después de que se completó la incorporación la mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante una hora. Con posterioridad, la mezcla se enfrió hasta 0°C, se agregó agua, y el MeOH se evaporó al vacío. A la solución acuosa se agregó a solución acuosa al 5% de NaHCO₃ y EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir [4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenil]-metanol (1,16 g) que se utilizó tal como estaba.

15

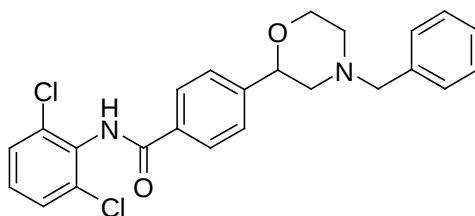


4-Bencil-2-[4-(2,6-dicloro-fenoximetil)-fenil]-morfolina: A una solución de 2,6-diclorofenol (0,68 g; 4,19 mmol) en THF (20 ml) se agregó DIAD (1,13 ml; 5,72 mmol), y trifetilfosfina (1,50 g; 5,72 mmol), a temperatura ambiente, seguido, después de 30 minutos, de [4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenil]-metanol (1,08 g; 3,81 mmol). Con posterioridad, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O: hexanos 1:1) para producir 4-bencil-2-[4-(2,6-dicloro-fenoximetil)-fenil]-morfolina (2,35 g) que se utilizó tal como estaba en una etapa posterior.

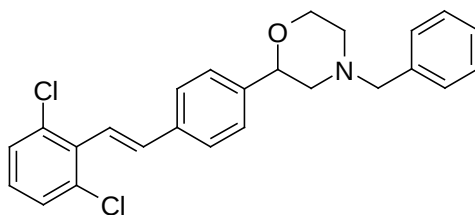
25

El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con un modo similar:

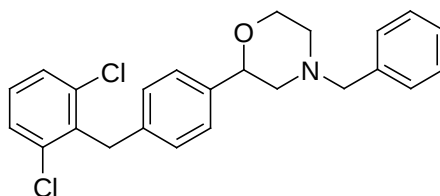
4-Bencil-2-[2-cloro-4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolina



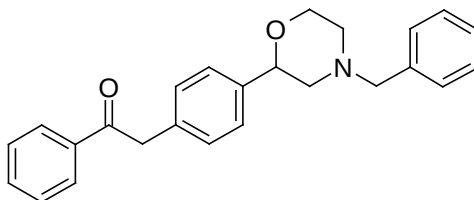
4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-N-(2,6-dicloro-fenil)-benzamida: A una solución de 4-bencil-6-(4-bromo-fenil)-morfolina (1,01 g; 3,04 mmol) en THF (25 ml) se agregó gota a gota n-BuLi (1,2 ml; 2,5 mol/l en hexanos; 3,04 mmol), a -78°C. Después de 1 hora a -78°C, una
 5 solución de isocianato de 2,6-diclorofenilo (0,63 g; 3,34 mmol) en THF (5 ml) se agregó gota a gota. La mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y a continuación se agregó NaHCO₃ al 5%. Con posterioridad, la mezcla se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Et₂O:hexanos 1:1) para producir 4-(4-bencil-
 10 morfolin-2-il)-N-(2,6-dicloro-fenil)-benzamida (0,68 g).



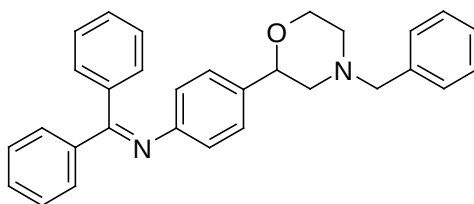
4-Bencil-2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-vinil]-fenil}-morfolina: A una suspensión de bromuro de (2,6-dicloro-bencil)-trifenil-fosfonio (2,06 g; 4,1 mmol) (Ver: A. Schmidpeter, H. Noeth, G. Jochem, H.-P. Schroedel, K. Karaghiosoff; Chem. Ber., 1995, 128, 379) en THF
 15 (25 ml) se agregó hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) (215 mg; 4,5 mmol), a 0°C. Después de agitar durante 1 hora, 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-benzaldehído (1,05 g; 3,7 mmol) se agregó, a 0 °C. Con posterioridad, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente, se
 20 agregó NaHCO₃ al 5% y la mezcla se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O: hexanos 1:1) para producir 4-bencil-2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-vinil]-fenil}-morfolina (1,15 g).



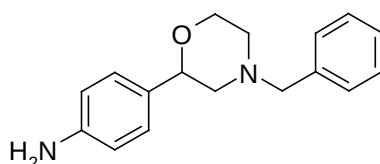
4-Bencil-2-[4-(2,6-dicloro-bencil)-fenil]-morfolina: A una mezcla de cloruro de 2,6-diclorobencilzinc (7,95 ml; 0,50 mol/l en THF; 3,97 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (83,48 mg; 0,07 mmol) en THF (25 ml) se agregó 4-bencil-6-(4-bromo-fenil)-morfolina (1,20 g; 3,61 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y con posterioridad se calentó bajo reflujo, durante 2 h. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre NaHCO₃ al 5% y EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O: hexanos 1:1) para producir 4-bencil-2-[4-(2,6-dicloro-bencil)-fenil]-morfolina (1,40 g).



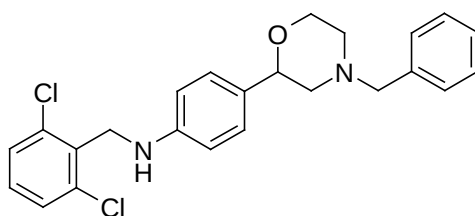
2-[4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-fenil]-1-fenil-etanona: A una solución desgasificada de 4-bencil-2-(4-bromo-fenil)-morfolina (205 mg; 0,62 mmol) y acetofenona (87 µL; 0,74 mmol) en tolueno (4 ml) se agregó NaOtBu (148,3 mg; 1,54 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (38,4 mg; 0,06 mmol) y tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (28,3 mg; 0,03 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 110°C durante 30 min, en un microondas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente se agregó NaHCO₃ al 5% y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O / hexanos 1:1) para producir 2-[4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-fenil]-1-fenil-etanona (110,00 mg).



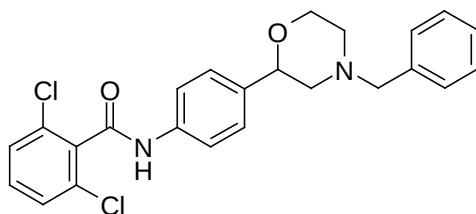
Benzhidrilideno-[4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenil]-amina: A una solución desgasificada de 4-bencil-6-(4-bromo-fenil)-morfolina (4,00 g; 12,04 mmol) en tolueno (50 ml) se agregó benzofenona imina (2,42 ml; 14,45 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,60 g; 0,96 mmol), tris-(dibencilideneacetona)-dipaladio(0) (0,22 g; 0,24 mmol) y NaOtBu (1,62 g; 16,86 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 100°C durante 16 horas. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente se agregó una solución acuosa al 5% de NaHCO₃, y el producto se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O: hexanos 1:1) para producir benzhidrilideno-[4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenil]-amina (3,30 g).



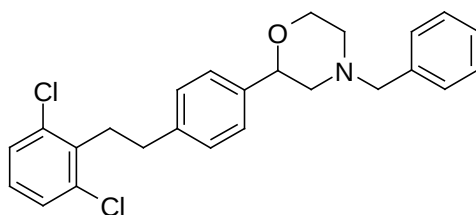
4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-fenilamina: A una solución de benzhidrilideno-[4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenil]-amina (3,30 g; 7,63 mmol) en THF (50 ml) se agregó ácido clorhídrico (30,5 ml; 1,00 mol/L en agua; 30,5 mmol). La mezcla resultante se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre HCl 1M acuoso y EtOAc. La fase acuosa se alcalinizó con NaOH 1M acuoso (pH > 10) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenilamina (1,85 g).



[4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-fenil]-(2,6-dicloro-bencil)-amina: Una mezcla de 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenilamina (0,82 g; 3,06 mmol), DIPEA (1,57 ml; 9,17 mmol) y 2,6-diclorobromuro de bencilo (0,88 g; 3,67 mmol) en MeOH (25 ml), se agitó a temperatura ambiente, hasta la mañana siguiente. La mezcla resultante se repartió entre NaHCO₃ al 5% y EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir [4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenil]-(2,6-dicloro-bencil)-amina (1,25 g).



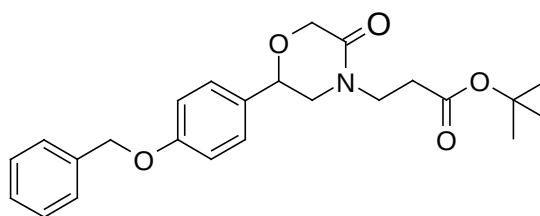
N-[4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-fenil]-2,6-dicloro-benzamida: A una mezcla de 4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenilamina (0,48 g; 1,8 mmol), y N-etildiisopropilamina (0,92 ml; 5,4 mmol) en CH₃CN (10 ml) se agregó cloruro de 2,6-diclorobenzoilo (0,31 ml; 2,2 mmol), a 0°C. La mezcla resultante se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente, se agitó durante 1 h, y se repartió entre Et₂O y NaHCO₃ al 5%. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O) para producir N-[4-(4-bencil-morfolin-2-il)-fenil]-2,6-dicloro-benzamida (0,61 g).



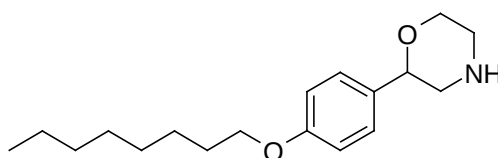
4-Bencil-2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etil]-fenil}-morfolina: A una solución desgasificada de [2-(2,6-diclorofenil)etil]trifluoroborato de potasio (0,28 g; 1 mmol) y fosfato de potasio tribásico (0,58 g; 2,7 mmol) en tolueno (20 ml) y agua (4 ml) se agregó 4-bencil-6-(4-bromo-fenil)-morfolina (0,30 g; 0,90 mmol), paladio(II) acetato (6,1 mg; 0,03 mmol), y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo (25,3 mg; 0,05 mmol). La mezcla resultante se calentó al reflujo, hasta la mañana siguiente. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ al 5%. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O:hexanos 1:1) para producir 4-bencil-2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etil]-fenil}-morfolina (0,21 g).

El [2-(2,6-diclorofenil)etil]trifluoroborato de potasio requerido se preparó de la siguiente manera: A una solución de 2,6-dicloroestireno (1,58 ml; 11,6 mmol) en THF (15 ml) se agregó dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno) Iridio(I) (38,8 mg; 0,06 mmol), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (46,1 mg; 0,12 mmol) y pinacolborano (11,6 ml; 1M in THF; 11,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente, hasta la mañana siguiente, con posterioridad, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂,

Et₂O:hexanos 1:3). El producto obtenido se sometió a tratamiento con MeOH (56 ml), agua (14 ml), y bifluoruro de potasio (3,43 g; 43,9 mmol), y se agitó a temperatura ambiente, hasta la mañana siguiente. Con posterioridad, los solventes se retiraron al vacío y el residuo se trató con tolueno y se concentró al vacío. Las últimas etapas se repitieron tres veces para eliminar la totalidad del agua. El sólido obtenido se sometió a tratamiento con CH₃CN, y se calentó a 50°C. El precipitado se retiró por filtración sobre y se lavó con CH₃CN. Las fases combinadas de CH₃CN se concentraron al vacío y el residuo se sometió a tratamiento con Et₂O. El precipitado formado se recolectó por filtración sobre y se secó al vacío para producir [2-(2,6-diclorofenil)etil]trifluoroborato de potasio (1,12 g), que se utilizó tal como estaba.



Éster ter-butílico del 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 agregó acrilato de ter-butilo (13,7 ml; 94,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y con posterioridad se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O) para producir éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-benciloxi-fenil)-5-oxo-morfolin-4-il]-propiónico (14,20 g).

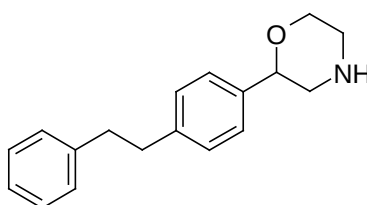


2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina: A una solución de 4-bencil-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina (20,22 g; 53 mmol) en MeOH (400 ml) se agregó hidróxido de paladio (0,74 g; 5,30 mmol). La mezcla se sometió a tratamiento con H₂, a presión normal, hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se filtró sobre Kieselguhr. La torta del filtro se lavó con una solución de amoníaco en MeOH. La evaporación del solvente produjo 2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina (14,80 g), que se utilizó tal como estaba en una etapa posterior.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un modo similar:

3-Metil-4-morfolin-2-il-fenol

- 4-Morfolin-2-il-fenol
 2-(4-Octil-fenil)-morfolina
 2-(4-Hexiloxi-fenil)-morfolina
 2-(4-Heptiloxi-fenil)-morfolina
 5 4-Morfolin-2-il-2-trifluorometil-fenol
 4-(2-Metil-morfolin-2-il)-fenol
 2-Metil-4-morfolin-2-il-fenol
 2-Metoxi-4-morfolin-2-il-fenol
 4-(5,5-Dimetil-morfolin-2-il)-fenol
 10 4-Morfolin-2-il-3-trifluorometil-fenol
 3-Fluoro-4-morfolin-2-il-fenol
 éster ter-butilico del ácido 3-[2-(4-Hidroxi-fenil)-5-oxo-morfolin-4-il]-propiónico:
 4-(6,6-Dimetil-morfolin-2-il)-fenol
 3-Morfolin-2-il-fenol
 15 6-Morfolin-2-il-piridin-3-ol



- 2-(4-Fenetil-fenil)-morfolina: Una mezcla de 4-bencil-2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-vinil]-fenil}-morfolina (0,54 g; 1,27 mmol) y hidróxido de paladio (0,04 g; 0,25 mmol) en MeOH
 20 (25 ml) se sometió a tratamiento con H₂, a presión normal, hasta la mañana siguiente. La mezcla resultante se filtró sobre Kieselguhr y los solventes se evaporaron para producir 2-(4-fenetil-fenil)-morfolina (0,34 g).

(+)-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina y (-)-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina:

- La 2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina racémica se separó en ambos isómeros ópticos por
 25 HPLC preparativa quiral, a temperatura ambiente en una columna CHIRALPAK® IA 20
 □m - 250 x 76 mm, con como fase móvil 99,9% CH₃CN / 0,1% dietilamina (v/v) a un
 caudal de flujo de 270 ml/min, y con UV-detección a 240 nm. Esto produjo, después de la
 evaporación de los solventes (+)-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina (e.e. 98,3%; [□]D₂₅ = +24 (c
 1,0, MeOH)) y (-)-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina (e.e. 99,0%, [□]D₂₅ = -28 (c 1,0, MeOH)).

- 30 2-[4-(2,6-Dicloro-fenoximetil)-fenil]-morfolina: A una solución de 4-bencil-2-[4-(2,6-
 dicloro-fenoximetil)-fenil]-morfolina (2,25 g; 3,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml), se
 agregó gota a gota cloroformiato de 1-cloroetilo (0,44 ml; 4,0 mmol), a 0°C. Después de

15 minutos, se retiró el frío y con posterioridad la mezcla se calentó al reflujo hasta la mañana siguiente. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla se concentró al vacío. Al residuo se agregó tolueno y la mezcla se concentró al vacío. Esta última etapa se repitió dos veces. Al residuo final se agregó MeOH (10 ml), y esta
 5 mezcla se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. Una vez más la mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y NaOH 2 M acuoso. Las fases se separaron, y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío para producir 2-[4-(2,6-Dicloro-fenoximetil)-fenil]-morfolina (0,98 g), que se utilizó tal como estaba en una etapa posterior.

10 Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un modo similar:

N-(2,6-Dicloro-fenil)-4-morfolin-2-il-benzamida

2-{4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-vinil]-fenil}-morfolina

(2,6-Dicloro-bencil)-(4-morfolin-2-il-fenil)-amina

2,6-Dicloro-N-(4-morfolin-2-il-fenil)-benzamida

15 2-{4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-etil]-fenil}-morfolina

2-[4-(2,6-dicloro-bencil)-fenil]-morfolina

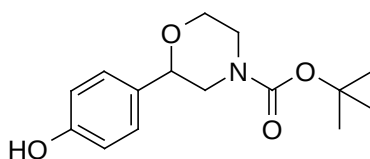
2-[3-Cloro-4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolina

2-[3-Cloro-4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenil]-morfolina

2-[3-Cloro-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolina

20 2-[2-Cloro-4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolina

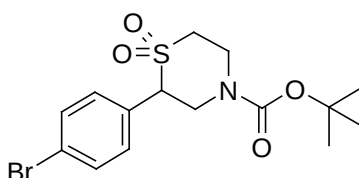
2-(4-Morfolin-2-il-fenil)-1-fenil-etanona



Éster ter-butílico del ácido 2-(4-Hidroxi-fenil)-morfolina-4-carboxílico: Una mezcla de
 25 4-morfolin-2-il-fenol (0,99 g; 5,41 mmol) y dicarbonato de di-ter-butilo (1,18 g; 5,41 mmol) en CH₃CN (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Con posterioridad, la mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂:CH₃OH 97:3) para producir éster ter-butílico del ácido 2-(4-hidroxi-fenil)-morfolina-4-carboxílico (1,15 g).

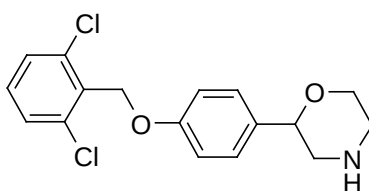
30 El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con un modo similar:

éster ter-butílico del ácido 2-(4-Bromo-fenil)-tiomorfolina-4-carboxílico



éster ter-butílico del ácido 2-(4-Bromo-fenil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-4H-morfolina-4-carboxílico:

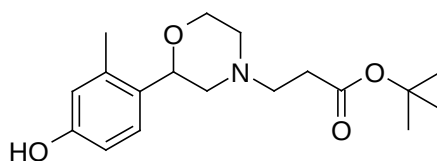
A una solución de éster ter-butílico del ácido 2-(4-bromo-fenil)-tiomorfolina-4-carboxílico (3,60 g; 10,05 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (5,20 g; 30,14 mmol), a 0°C. La mezcla resultante se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente, y con posterioridad, se agregó una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y la mezcla se agitó durante otras 30 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases combinadas de EtOAc se lavaron dos veces con una solución acuosa de Na₂CO₃. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para producir éster ter-butílico del ácido 2-(4-bromo-fenil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-4H-morfolina-4-carboxílico (4,06 g) que se utilizó tal como estaba en una etapa posterior.



2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolina, como clorhidrato: Se agregó cloruro de acetilo (1,35 ml, 8,9 mmol) a etanol (60 ml). La solución resultante se agregó a éster ter-butílico del ácido 2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolina-4-carboxílico (1,54 g; 3,4 mmol), a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 3 horas, y con posterioridad, a temperatura ambiente durante tres días. La suspensión resultante se concentró al vacío, y se trató con iPr₂O. El precipitado formado se recolectó por filtración sobre y se secó al vacío para producir 2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolina, como clorhidrato (1,31 g).

El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con un modo similar:

1,1-dióxido de 2-(4-Bromo-fenil)-tiomorfolina



éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-Hidroxi-2-metil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico: Una mezcla de 3-metil-4-morfolin-2-il-fenol (14,26 g; 73,8 mmol) y acrilato de ter-butilo (21,4 ml; 147,6 mmol) en CH₃CN (250 ml) se calentó al reflujo hasta la mañana siguiente. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla se concentró al vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc y solución acuosa al 5% de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂ > Et₂O / hexanos 1:1 > éter) para producir éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico (22,62 g).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un modo similar:

10 éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-Hidroxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico

Isómero 1 del éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico a partir de (+)-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina.

Isómero 2 del éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico a partir de (-)-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina.

15 éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-Octil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico.

éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-Hexiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico

éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-Heptiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico

éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-Hidroxi-3-trifluorometil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico

20 éster ter-butílico del ácido 3-[2-[4-(2,6-Dicloro-fenilcarbamoil)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico

éster ter-butílico del ácido 3-[2-[4-(2,6-Dicloro-fenoximetil)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico

25 éster ter-butílico del ácido 3-(2-{4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-vinil]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico

éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-Fenetil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico

éster ter-butílico del ácido 3-[2-[4-(2,6-Dicloro-bencilamino)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico

30 éster ter-butílico del ácido 3-[2-[4-(2,6-Dicloro-benzoilamino)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico

éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-Hidroxi-fenil)-2-metil-morfolin-4-il]-propiónico.

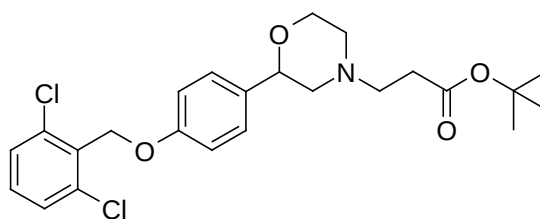
éster ter-butílico del ácido 3-(2-{4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-etil]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico.

éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-Hidroxi-3-metil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico.

35 éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-Hidroxi-3-metoxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico.

éster ter-butílico del ácido 3-[2-[4-(2,6-Dicloro-bencil)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico.

- éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-Hidroxi-fenil)-5,5-dimetil-morfolin-4-il]-propiónico.
 éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-Hidroxi-2-trifluorometil-fenil)-morfolin-4-il]-
 propiónico
 éster ter-butílico del ácido 3-[2-(2-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico
 5 éster ter-butílico del ácido 3-[6-(4-Hidroxi-fenil)-2,2-dimetil-morfolin-4-il]-propiónico
 éster ter-butílico del ácido 3-[2-[3-Cloro-4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-
 propiónico
 3-[2-[3-Cloro-4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]- éster ter-butílico del
 ácido propiónico
 10 éster ter-butílico del ácido 3-[2-[3-Cloro-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-
 il]-propiónico
 éster ter-butílico del ácido 3-[2-(3-Hidroxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico
 éster ter-butílico del ácido 3-[2-[2-Cloro-4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-
 propiónico
 15 éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-Bromo-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico
 éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-Bromo-fenil)-1,1-dioxo-1,4-tiomorfolin-4-il]-
 propiónico
 éster ter-butílico del ácido 3-[2-(5-Hidroxi-piridin-2-il)-morfolin-4-il]-propiónico
 éster ter-butílico del ácido 3-[2-[4-(2-Oxo-2-fenil-etil)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico
 20 3-[2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propionitrilo usando acrilonitrilo en
 lugar de acrilato de ter-butilo.



- éster ter-butílico del ácido 3-[2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-
 25 propiónico: Una mezcla de éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-hidroxi-fenil)-morfolin-4-il]-
 propiónico (5,00 g; 16,3 mmol) y K₂CO₃ (6,74 g; 48,8 mmol) en CH₃CN (100 ml) se agitó
 durante una hora a temperatura ambiente. Con posterioridad se agregó 2,6-
 diclorobromuro de bencilo (4,29 g; 17,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó hasta la
 mañana siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc
 30 (250 ml) y solución acuosa al 5% de NaHCO₃ (100 ml). Las fases se separaron y la fase
 orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por

cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O /hexanos 1:1) para producir éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico (7,40 g).

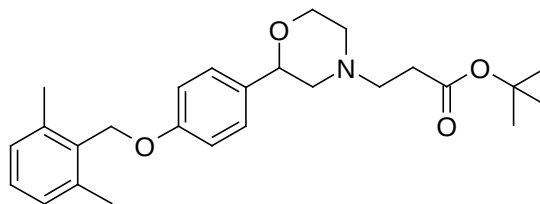
Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un modo similar:

- 5 éster ter-butílico del ácido 3-(2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il)-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluorobenciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-Difluoro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
- 10 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(3-Trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
- 15 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-3-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}-propiónico
- 20 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Trifluorometil-benciloxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-[2-Metil-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico
- 25 éster ter-butílico del ácido 2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolina-4-carboxílico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[3-Metoxi-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
- 30 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[3-Metil-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-3-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
- 35 4-il}-propiónico

- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-3-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
- 5 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(3-Fenil-alliloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
- 10 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-morfolin-4-il}-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(4-Octiloxi-fenil)-5-oxo-morfolin-4-il]-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-5,5-dimetil-morfolin-4-il}-propiónico
- 15 éster ter-butílico del ácido 3-[5,5-Dimetil-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-[6-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2,2-dimetil-morfolin-4-il]-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-[2,2-Dimetil-6-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-2-fluoro-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
- 20 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[2-Fluoro-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-2-fluoro-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
- 25 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-Octiloxi-2-trifluorometil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-3-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. El 2-bromometil-1,3-dicloro-4-etil-benceno requerido se preparó de la siguiente manera: A una mezcla de 2',4'-dicloroacetofenona (4,85 g; 25,66 mmol) suspendida en dietilenglicol (20 ml) se agregó KOH (2,37 g; 35,92 mmol) y hidrato de hidrazina (2,9 ml). La mezcla resultante se calentó a 100oC (durante 1 hora) y con posterioridad hasta la mañana siguiente, a 200oC. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente,
- 35 la mezcla se repartió entre Et2O y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía

en columna (SiO₂, hexanos) para producir el producto: 2,4-dicloro-1-etilbenceno (2,24 g). A una solución 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,36 ml; 14 mmol), disuelta en THF (40 ml) se agregó una solución de n-BuLi en hexanos (5,6 ml; 2,50 mol/l; 14 mmol), a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos, con lo cual se permitió que la temperatura alcance los 0°C. Con posterioridad, una solución de 2,4-dicloro-1-etilbenceno (2,23 g; 12,74 mmol), disuelta en THF (5 ml) se agregó a -78°C. La mezcla resultante se agitó durante 2,5 horas. Con posterioridad, se agregó DMF (1,48 ml; 19,11 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La reacción se desactivó por medio de la incorporación de una solución acuosa saturada de NH₄Cl, a -50°C. La mezcla resultante se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío para producir el 2,6-dicloro-3-etilbenzaldehído en bruto, el cual se disolvió nuevamente en MeOH (100 ml). Con posterioridad, se agregó NaBH₄ (1,45 g; 38,22 mmol), en pequeñas porciones, a 0°C. Después de que se completó la incorporación la mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante una hora. Con posterioridad, la mezcla se enfrió hasta 0°C, se agregó agua, y el MeOH se evaporó al vacío. A la solución acuosa se agregó a solución acuosa al 5% de NaHCO₃ y Et₂O. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O:hexanos 1:7 seguido de 1:1) para producir (2,6-dicloro-3-etilfenil)metanol (2,11 g). A una solución de (2,6-dicloro-3-etilfenil)metanol (0,79 g; 3,85 mmol) en Et₂O (25 ml) se agregó gota a gota PBr₃ (0,47 ml; 5,01 mmol), a 0°C, y la mezcla resultante se agitó hasta la mañana siguiente, a temperatura ambiente. Con posterioridad, se agregó agua, a 0°C, seguido de EtOAc en NaHCO₃ al 5%. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío para producir 2-bromometil-1,3-dicloro-4-etil-benceno (0,57 g), que se utilizó tal como estaba.

éster ter-butílico del ácido (+)-3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico y éster ter-butílico del ácido (-)-3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico: El éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico racémico (7,1 gram) se separó en ambos isómeros ópticos por HPLC preparativa quiral, a 24°C sobre una columna CHIRALPAK® T304 20 μ m- 270 x 110 mm, con como fase móvil 60% n-heptano / 40% isopropanol (v/v) a un caudal de flujo de 570 ml/min, y con UV-detección a 225 nm. Esto produjo, después de la evaporación de los solventes éster ter-butílico del ácido (+)-3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico (3,38 g; e.e. >99,5%, [α]_D²⁵ = +13 (c 1,0, MeOH)), y éster ter-butílico del ácido (-)-3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico (3,38 g; e.e. 99,0%, [α]_D²⁵ = -12 (c 1,0, MeOH)).



propiónico éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dimetil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-: A una solución de éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-hidroxi-fenil)-morfolin-4-il]-
 5 propiónico (0,45 g; 1,5 mmol) en THF (10 ml) se agregó 2,6-dimetilalcohol bencilico (0,22 g; 1,6 mmol), seguido de DIAD (0,43 ml; 2,2 mmol) y trifenilfosfina (0,58 g; 2,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Con posterioridad, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O: hexanos 2:1) para producir éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-
 10 dimetil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico (0,38 g).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un modo similar:

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(3,5-Dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

éster ter-butílico del ácido 3-(2-{4-[1-(2,6-Dicloro-fenil)-etoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-
 15 propiónico.

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,3-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,3,6-Tricloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.

20 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,4-Dicloro-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. El (2,4-dicloro-piridin-3-il)-metanol requerido se preparó de la siguiente manera: A una solución de 2,4-dicloropiridina (3,00 ml; 27,8 mmol) en THF (25 ml) se
 25 agregó gota a gota una solución de LDA (15,3 ml; 2,00 mol/l en THF/heptano/etilbenceno; 30,6 mmol), a -78°C. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 h. Con posterioridad, una solución de cloroformiato de etilo (3,2 ml; 33,33 mmol) en THF (5 ml), se agregó gota a gota, a -78°C y la mezcla se agitó durante 1 h adicional a la misma temperatura. A la mezcla resultante se agregó solución de NaHCO₃ al 5%, gota a gota, a
 30 -78°C. La mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O: hexanos 1:3) para producir etil éster del ácido

2,4-dicloro-nicotínico (2,45 g). A una solución de etil éster del ácido 2,4-dicloro-nicotínico (2,35 g; 10,68 mmol) en THF (50 ml) se agregó gota a gota hidrogenuro de diisobutilaluminio (32,0 ml; 1,00 mol/l in THF, 32,0 mmol), a 4°C. Después de 15 minutos el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Con posterioridad, la mezcla resultante se concentró al vacío y se repartió entre NaHCO₃ al 5% y EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Et₂O: hexanos 1:1) para producir (2,4-dicloro-piridin-3-il)-metanol (0,40 g).

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-5-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. El (2-cloro-5-metilfenil)metanol requerido se preparó de la siguiente manera: A una solución de ácido 2-cloro-5-metilbenzoico (2,05 g; 12,2 mmol) en THF (20 ml) se agregó BH₃·THF complex en THF (1 mol/l, 24,0 ml; 24,0 mmol) gota a gota y con posterioridad se agitó durante 2 horas a 60°C. A la mezcla de reacción se agregó HCL acuoso 1 M (30 ml), a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y Solución al 5% de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío para producir el producto (1,8 g), que se utilizó tal como estaba en una etapa posterior.

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-5-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. El (2-cloro-5-etilfenil)metanol requerido se preparó de la siguiente manera: A una solución purgada con nitrógeno de 5-bromo-2-clorobenzoato de etilo (4,3 ml, 25,1 mmol) en THF (100 ml) se agregó cloruro de litio (2,12 g, 50,1 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,82 g, 1 mmol). Con posterioridad, la mezcla se enfrió hasta -78°C, y una solución de dietilzinc en heptano (37,6 ml; 1,00 mol/l; 37,6 mmol) se agregó gota a gota. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción resultante se enfrió hasta -10°C y se diluyó con Et₂O (300 ml). Con posterioridad, una solución 1 M acuosa de HCl (150 ml) se agregó con cuidado. Las fases se separaron, y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O: hexanos 5:95) para producir 2-cloro-5-etilbenzoato de etilo (4,61 g). A una solución purgada con nitrógeno de 2-cloro-5-etilbenzoato de etilo (1 g, 4,70 mmol) en THF (25 ml), se agregó hidrogenuro de diisobutil aluminio (14,11 ml; 14,11 mmol) en tolueno, a -5°C,. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción resultante se enfrió hasta -10°C y se agregó una Solución al 5% de NaHCO₃ (10 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O:hexanos 1:3

seguido de Et₂O:hexanos 1:1) para producir (2-cloro-6-etilfenil)metanol (0,59 g) que se utilizó tal como estaba.

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-5-propil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. El (2-cloro-5-propilfenil)metanol requerido se preparó de un modo similar al
5 que se describió para (2-cloro-5-etilfenil)metanol usando bromuro de N-propilzinc en lugar de dietilzinc.

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-5-isopropil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. El (2-cloro-5-isopropilfenil)metanol requerido se preparó de un modo similar al
10 que se describió para (2-cloro-5-etilfenil)metanol usando diisopropilo zinc en lugar de dietilzinc.

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,4,6-Tricloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. El [2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]metanol requerido se preparó
15 de la siguiente manera: A una solución de 1,3-dicloro-5-(trifluorometil)benceno (4,73 g; 22 mmol) en THF (40 ml) se agregó n-BuLi en hexanos (8 ml; 2,50 mol/l; 20 mmol), a -78°C. La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y se vertió sobre hielo seco en THF. La mezcla de reacción se acidificó hasta alcanzar un pH = 3 (con solución acuosa 5 M de HCl) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró
20 al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 8:2) para producir ácido 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)benzoico (1,2 g). A una solución de este ácido 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)benzoico (1,7 g; 6,6 mmol) en THF (20 ml) se agregó gota a gota una solución de complejo de borano-THF en THF (1 mol/l, 13,3 ml; 13,3 mmol). Con posterioridad, la mezcla resultante se agitó hasta la mañana siguiente a 60°C.
25 A la mezcla de reacción se agregó HCL acuoso 1 M (30 ml), a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y solución al 5% de NaHCO₃. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O: hexanos 1:3 seguido de
30 Et₂O: hexanos 1:1) para producir [2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-metanol (1,3 g), que se utilizó tal como estaba en una etapa posterior.

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-yodo-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. El (2,6-dicloro-4-yodofenil)metanol requerido se preparó de la siguiente manera: A una solución de 3,5-dicloroyodobenceno (2,72 g; 10 mmol) en THF (25 ml) se
35 agregó una solución de diisopropilamida de litio en THF/heptano/etilbenceno (5,5 ml; 2,00 mol/l; 11 mmol), a -78°C. La mezcla resultante se agitó durante 4,5 hora, a -78°C, y con

posterioridad una solución de DMF (1,2 ml, 15 mmol) en THF (5 ml) se agregó gota a gota, a -78oC. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas a -40oC. Con posterioridad, la reacción se desactivó por medio de la incorporación de una solución acuosa al 5% de NH₄Cl, a -20oC. La mezcla resultante se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O: hexanos 1:3) para producir el 2,6-dicloro-4-benzaldehído (0,7 g, 23%). A una solución de 2,6-dicloro-4-benzaldehído (450 mg, 1,3 mmol) en MeOH (15 ml) se agregó NaBH₄ (72,14 mg; 1,9 mmol), en pequeñas porciones, a 0°C. Después de que se completó la incorporación la mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante una hora. Con posterioridad, la mezcla se enfrió hasta 0°C, se agregó agua, y el MeOH se evaporó al vacío. A la solución acuosa se agregó a solución acuosa al 5% de NaHCO₃ y EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/acetona 95:5) para producir (2,6-dicloro-4-yodofenil)metanol (0,42 g) que se utilizó tal como estaba.

- éster ter-butilico del ácido 3-(2-{4-[3-(2-Fluoro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico
- éster ter-butilico del ácido 3-(2-{4-[3-(2-Trifluorometil-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico
- éster ter-butilico del ácido 3-(2-{4-[3-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico
- éster ter-butilico del ácido 3-(2-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico
- éster ter-butilico del ácido 3-(2-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico
- éster ter-butilico del ácido 3-(2-{4-[3-(2-Cloro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico
- éster ter-butilico del ácido 3-(2-{4-[3-(2,3-Difluoro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico
- éster ter-butilico del ácido 3-(2-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-alliloxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico
- éster ter-butilico del ácido 3-{2-[4-(3-Fenil-prop-2-iniloxi)-fenil]-morfolin-4-il)-propiónico
- éster ter-butilico del ácido 3-(2-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-prop-2-iniloxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico
- ácido 3-{2-[4-(Indan-1-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il)-propiónico

ácido 3-{2-[4-(7-Metil-indan-1-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. El 7-metil-indan-1-ol requerido se preparó de la siguiente manera: A una solución de 7-metil-1-Indanona (0,94 g; 6,43 mmol) en EtOH (50 ml) se agregó NaBH₄ (0,78 g; 20,6 mmol), a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente, con
5 posterioridad se agregó agua (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) se filtró, y se concentró al vacío para producir 7-metil-indan-1-ol (0,85 g), que se utilizó tal como estaba.

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,3-Dihidro-benzofuran-3-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. El 2,3-dihidro-benzofuran-3-ol requerido se preparó de acuerdo con: Ghosh, S. et al Tetrahedron, 1989, 45, 1441 – 1446.
10

ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. El (2,6-Dicloro-4-metil-fenil)-metanol requerido se preparó de la siguiente manera: A 1-bromo-3,5-diclorobenceno (2,50 g; 11,1 mmol) se agregó una solución de LiCl en THF (44,3 ml; 0,50 mol/l; 22,2 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,32 g; 0,44 mmol). La mezcla resultante se enfrió hasta
15 -78°C y una solución de cloruro de metilzinc en THF (11,1 ml; 2 mol/l; 22,2 mmol) se agregó gota a gota, con posterioridad la mezcla se calentó lentamente hasta 50°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente, se agregaron HCl 1M acuoso y Et₂O y las fases se separaron. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos/CH₂Cl₂ 95:5) para producir 1,3-dicloro-5-metil-benceno.
20

A una solución de 1,3-dicloro-5-metil-benceno (0,95 g; 5,90 mmol) en THF (20 ml) se agregó gota a gota una solución de n-BuLi en hexano (2,4 ml; 2,5 mol/l; 6 mmol) a -78°C. Después de 15 min a -78°C, la mezcla resultante se vertió sobre hielo seco en THF
25 y se dejó alcanzar la temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Con posterioridad la mezcla de reacción se acidificó con HCl 1M acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para producir ácido 2,6-dicloro-4-metil-benzoico (1,35 g), que se utilizó tal como estaba.

A una solución de ácido 2,6-dicloro-4-metil-benzoico (1,35 g; 6,58 mmol) en THF (13,5 ml) se agregó gota a gota una solución de BH₃·THF en THF (19,8 ml; 1,00 mol/l; 19,8 mmol), a 0°C. Después de la incorporación completa la mezcla resultante se calentó al reflujo, hasta la mañana siguiente. Con posterioridad, la mezcla se enfrió hasta 0°C y se agregó HCl 1M acuoso (40 ml) seguido después de 10 min por Et₂O (100 ml). Las fases se separaron; la fase acuosa se extrajo con Et₂O, y las fases orgánicas combinadas se
35 lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se

purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O/hexanos 1:2) para producir 2,6-dicloro-4-metil-fenil)-metanol (0,80 g).

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico; El (2-cloro-6-etil-fenil)-metanol requerido se preparó de la siguiente manera: A una solución de 2-cloro-6-etilbenzaldehído (1,8 g, 10,67 mmol), se preparó de acuerdo con la patente US2007/197621, (ver también WO2007/85556 y US6380387) en MeOH (50 ml) se agregó NaBH₄ (1,21 g; 32,02 mmol), en pequeñas porciones, a 0°C. Después de que se completó la incorporación la mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante una hora. Con posterioridad, la mezcla se enfrió hasta 0°C, se agregó agua, y el MeOH se evaporó al vacío. A la solución acuosa se agregó a solución acuosa al 5% de NaHCO₃ y EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O: hexanos 1:7 seguido de Et₂O: hexanos 3:1) para producir (2-cloro-6-etilfenil)metanol (1,2 g).

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-isopropil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico; El (2-cloro-6-isopropil-fenil)-metanol requerido se obtuvo a partir de a NaBH₄ reducción de 2-cloro-6-isopropil-benzaldehído en MeOH, el cual se preparó de un modo similar al 2-cloro-6-etilbenzaldehído.

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-ciclopropil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico; El (2-cloro-6-ciclopropil-fenil)-metanol requerido se obtuvo a partir de a NaBH₄ reducción de 2-cloro-6-ciclopropil-benzaldehído en MeOH, que se preparó de un modo similar al de 2-cloro-6-etilbenzaldehído.

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-isobutil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico; El (2-cloro-6-isobutil-fenil)-metanol requerido se obtuvo a partir de a NaBH₄ reducción de 2-cloro-6-isobutil-benzaldehído en MeOH, que se preparó de un modo similar al de 2-cloro-6-etilbenzaldehído.

éster ter-butílico del ácido 3-[2-(3-Benciloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico
éster ter-butílico del ácido 3-[2-(3-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico
éster ter-butílico del ácido 3-[2-[3-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico

éster ter-butílico del ácido 3-[2-[3-(2-Cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico
éster ter-butílico del ácido 3-[2-[4-(2,6-Dicloro-4-prop-1-inil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-propiónico. El (2,6-dicloro-4-prop-1-inil-fenil)-metanol requerido se preparó de la siguiente manera: A una solución desgasificada de (2,6-dicloro-4-yodofenil)metanol (3,00 g; 9,90 mmol) en Et₃N (80 ml), en un dispositivo de presión de microondas, se agregó CuI (0,19 g; 0,99 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0,35 g; 0,50 mmol). La lima de presión se enjuagó

con el nitrógeno gaseoso y se cargó con propina hasta lograr una presión de 5 bares. Con posterioridad, el recipiente se calentó en un microondas a 50°C durante 15 min, y a partir de entonces a 80°C durante 10 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente la presión se liberó y los elementos volátiles removed al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para producir (2,6-dicloro-4-prop-1-inil-fenil)-metanol (1,79 g).

éster ter-butilico del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-propil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. El (2,6-dicloro-4-propil-fenil)-metanol requerido se preparó de la siguiente manera: Una mezcla de (2,6-dicloro-4-prop-1-inil-fenil)-metanol (800 mg; 3,72 mmol) y Níquel de Raney (20 mg) en EtOH (15 ml) se sometió a tratamiento con hidrógeno gaseoso (1 atm.) hasta la mañana siguiente, a temperatura ambiente. Con posterioridad, el catalizador se retiró por filtración sobre y el filtrado se concentró al vacío para producir (2,6-dicloro-4-propil-fenil)-metanol (790,0 mg).

éster ter-butilico del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-isopropil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. El (2,6-dicloro-4-isopropil-fenil)-metanol requerido se preparó a partir de (2,6-dicloro-4-isopropenil-fenil)-metanol de un modo similar al que se describió para (2,6-dicloro-4-propil-fenil)-metanol. (2,6-Dicloro-4-isopropenil-fenil)-metanol se preparó de la siguiente manera: A una mezcla desgasificada de (2,6-dicloro-4-yodofenil)metanol (1,50 g; 4,95 mmol), Cs₂CO₃ (9,68 g; 29,71 mmol) y 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,85 ml; 9,90 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) y agua (5 ml), se agregó Pd(dppf)Cl₂ (0,36 g; 0,50 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres días, y con posterioridad se agregaron EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/hexanos 2:1) para producir (2,6-dicloro-4-isopropenil-fenil)-metanol (0,96 g).

éster ter-butilico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. El requerido (2-cloro-6-trifluorometoxi-fenil)-metanol se preparó de la siguiente manera: A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,35 ml; 14. mmol) en THF (25 ml) se agregó gota a gota una solución de n-BuLi en hexanos (5,60 ml; 2,50 mol/l; 14 mmol), a -78°C. La mezcla resultante se agitó durante 60 min a -78°C, y con posterioridad una solución de 3-(trifluorometoxi)clorobenceno (2,50 g; 12,72 mmol) en THF (10 ml), se agregó gota a gota, a -78°C. Después de 2,5 horas, a -78°C, DMF (1,48 ml, 19,11 mmol) se agregó gota a gota, y se continuó con la agitación durante un adicional de 30 min. Después de dicho tiempo se agregó una solución acuosa saturada de NH₄Cl

se agregó seguido de la incorporación de Et₂O. Después de entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (25 ml) y NaBH₄ (1,44 g; 38,16 mmol) se agregó en porciones. Después de la incorporación completa la mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Con posterioridad, agua (5 ml) se agregó y los elementos volátiles se retiraron al vacío. Se agregaron Et₂O y solución acuosa al 5% de NaHCO₃, y la fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir (2-cloro-6-trifluorometoxi-fenil)-metanol (2,10 g), que se utilizó tal como estaba.

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-4-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. El (2-cloro-4-metil-fenil)-metanol requerido se preparó de la siguiente manera: A una solución de ácido 2-cloro-4-metilbenzoico (2,18 g; 12,8 mmol) en THF (22 ml) se agregó gota a gota una solución de BH₃·THF en THF (25,6 ml; 1,00 mol/l; 25,6 mmol), a 0°C. Luego de la incorporación completa la mezcla resultante se calentó al reflujo, durante 3 horas. Con posterioridad, la mezcla se enfrió hasta 0°C, HCl 1M acuoso (30 ml) se agregó gota a gota, y la mezcla se agitó durante 10 min Et₂O (100 ml) se agregó y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl 1M acuoso (2x), NaHCO₃ al 5% (2x), y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir (2-cloro-4-metil-fenil)-metanol (1,80 g), que se utilizó tal como estaba.

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-3-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. El (2-Cloro-3-metil-fenil)-metanol requerido se preparó de un modo similar al que se describió para (2-Cloro-4-metil-fenil)-metanol

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(4-Metoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Metoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(4,4-Dimetil-ciclohexiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Difluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dietil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. El (2,6-dietil-fenil)-metanol requerido se preparó de la siguiente manera: A una mezcla de 2,6-difluorobenzaldehído (25,00 g; 175,93 mmol) y p-TsOH (0,67 g; 3,52 mmol) en tolueno (150 ml) se agregó 1-aminobutano (16,5 ml; 167,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, con posterioridad, se lavó con solución acuosa al

5% de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir butil-(2,6-difluoro-bencilidene)-amina (35,36 g).

5 A una solución de butil-(2,6-difluoro-bencilidene)-amina (1,10 g; 5,58 mmol) en THF (25 ml) se agregó gota a gota una solución de bromuro de etil magnesio en Et₂O (4,1 ml; 3,00 mol/l; 12,3 mmol) a -10°C. Después de que se completó la incorporación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se desactivó por la incorporación gota a gota de una solución al 5% de NaHCO₃, y a continuación se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío para producir butil-(2,6-dietil-bencilideno)-
10 amina (1,10 g).

A una solución de butil-(2,6-dietil-bencilideno)-amina (1,10 g; 5,06 mmol) en agua (20 ml) se agregó H₂SO₄ (5,00 ml; 93,80 mmol), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua, una solución al 5% de NaHCO₃ y
15 salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir 2,6-dietil-benzaldehído (0,72 g).

A una solución de 2,6-dietil-benzaldehído (0,68 g; 4,19 mmol) en THF (15 ml) se agregó gota a gota una solución de BH₃·THF en THF (8,38 ml; 1,00 mol/l; 8,38 mmol), a 0°C. Después de la incorporación completa la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas.
20 Con posterioridad, la mezcla resultante se enfrió hasta 0°C y se agregó HCl 1M acuoso (10 ml) gota a gota. La mezcla se dejó entibiar hasta la temperatura ambiente (~10 min), y se trató con Et₂O. Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con HCl 1M acuoso (2x), NaHCO₃ al 5% (2x), y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío para producir (2,6-dietil-fenil)-metanol (0,67 g), que se utilizó tal como estaba.

25 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(3-Trifluorometil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-etil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

30 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-trifluorometoxi-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-isopropil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

35 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-trifluorometil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-ciclopropil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

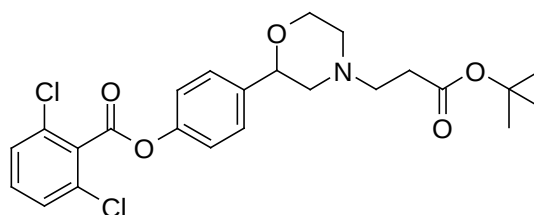
éster ter-butílico del ácido 3-{2-[5-(2,6-Dicloro-benciloxi)-piridin-2-il]-morfolin-4-il}-propiónico

5 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-difluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. El (2-cloro-6-difluorometoxi-fenil)-metanol requerido se preparó de la siguiente manera: A una solución de 2-cloro-6-hidroxi-benzaldehído (1,00 g; 6,39 mmol) y KOH (7,17 g; 127,7 mmol) en CH₃CN (20 ml) y agua (20 ml) se agregó bromodifluorometilo dietilfosfonato (1,25 ml; 7,03 mmol), a -15°C. Después de 30 minutos
10 la mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente, se agitó durante otras 30 min y a continuación se sometió a tratamiento con HCl 1M acuoso y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O/hexanos 1:3), para producir 2-cloro-6-difluorometoxi-benzaldehído (0,68 g).

15 A una solución de 2-cloro-6-difluorometoxi-benzaldehído (0,65 g; 3,15 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó NaBH₄ (357,13 mg; 9,44 mmol), a -15°C. Después de la incorporación completa la mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Con posterioridad, agua (5 ml) se agregó y los elementos volátiles se retiraron al vacío. El residuo se repartió entre Et₂O y NaHCO₃ al 5%. Las
20 fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío para producir (2-cloro-6-difluorometoxi-fenil)-metanol (0,52 g), que se utilizó tal como estaba.

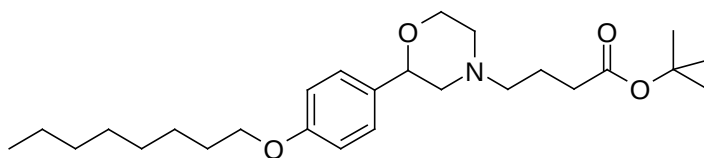
éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-difluorometoxi-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico.

25



4-[4-(2-ter-butoxycarbonyl-etil)-morfolin-2-il]-fenil éster del ácido 2,6-Dicloro-benzoico : A una solución de éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-hidroxi-fenil)-morfolin-4-il]-
30 propiónico (0,39 g; 1,27 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,65 ml, 3,81 mmol) en CH₃CN (5 ml) se agregó cloruro de 2,6-diclorobenzoilo (0,44 ml; 3,0 mmol), a 0°C. Con posterioridad, la mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó

durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla resultante se repartió entre Et₂O y solución acuosa al 5% de NaHCO₃. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O para producir 4-[4-(2-ter-butoxicarbonil-etil)-morfolin-2-il]-fenil éster del ácido 2,6-dicloro-benzoico (0,51 g).

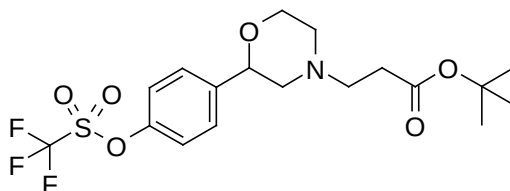


éster ter-butílico del ácido 4-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico: 2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolina (1,50 g; 5,2 mmol), éster ter-butílico del ácido 4-bromo-butírico (1,38 g; 6,2 mmol) (preparado de acuerdo con C. Morin, M. Vidal Tetrahedron, 1992, 48(42), 9277), yoduro de potasio (1,03 g; 6,2 mmol), K₂CO₃ (1,42 g; 10,29 mmol), y CH₃CN (15 ml) se mezclaron y se calentaron bajo reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en EtOAc, se lavó con solución acuosa al 5% de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄) se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O: hexanos 1:1) para producir éster ter-butílico del ácido 4-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico (1,90 g), TLC (SiO₂ R_f. 0,20 EtOAc: hexanos 1:1)

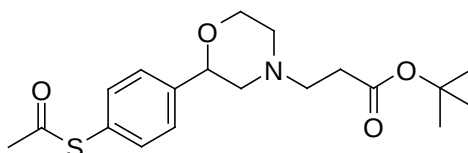
Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un modo similar:

éster ter-butílico del ácido 4-[2-(4-Octil-fenil)-morfolin-4-il]-butírico
 éster ter-butílico del ácido 4-[2-(4-Hexiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico
 butírico éster ter-butílico del ácido 4-[2-(4-Heptiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-
 éster dietílico del ácido {3-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propil}-fosfónico
 éster ter-butílico del ácido 4-[2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il]-butírico
 éster ter-butílico del ácido 2,2-Dimetil-3-(2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il)-propiónico
 El éster ter-butílico del ácido 3-Cloro-2,2-dimetil-propiónico requerido se preparó de la siguiente manera: A una solución de ácido 3-cloro-2,2-dimetilpropiónico (5,00 g; 36,6 mmol) en DMF (25 ml) se agregó N,N'-carbonildiimidazol (5,94 g; 36,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 40°C. Con posterioridad, se agregaron alcohol ter-butílico (7,1 ml; 73 mmol) y DBU (5,5 ml; 36,6 mmol) y la mezcla se agitó hasta la mañana siguiente a 40°C. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente, solución acuosa al 5% de NaHCO₃ (50 ml) se agregó a la mezcla y se agitó durante otros 15 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O:

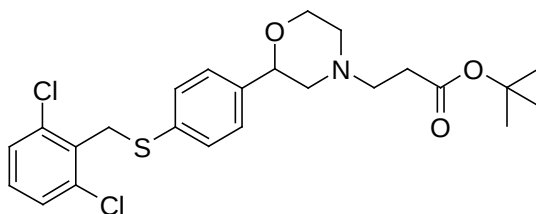
hexanos 1:1) para producir éster ter-butílico del ácido 3-cloro-2,2-dimetil-propiónico (3,34 g).



- 5 éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-Trifluorometanosulfonilo-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico: A una solución de éster ter-butílico del ácido -[2-(4-hidroxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico (2,07 g; 6,73 mmol) en CHCl_3 (50 ml) se agregó Et_3N (1,40 ml; 10,10 mmol), DMAP (82,3 mg; 0,67 mmol) y N-fenilbis(trifluorometano-sulfonimida) (2,89 g; 8,08 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 3 horas. Después de enfriar hasta
- 10 alcanzar la temperatura ambiente la mezcla se lavó con Na_2CO_3 acuoso al 5% y agua. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , Et2O) para producir éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-trifluorometanosulfonilo-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico (2,30 g).



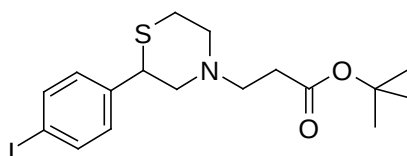
- 15 éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-Acetilsulfanil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico: A una solución desgasificada de éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-trifluorometanosulfonilo-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico (2,55 g; 5,80 mmol) en tolueno (50 ml) se agregó Pd_2dba_3 (0,27 g; 0,29 mmol) y (2R)-1-[(1R)-1-[bis(1,1-dimetiletil)fosfino]-etil]-2-
- 20 (díciclohexilfosfino)ferroceno (0,32 g; 0,58 mmol), seguido, después de 5 min por tioacetato de potasio (1,33 g; 11,6 mmol). La mezcla resultante se calentó al reflujo hasta la mañana siguiente. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , CH_2Cl_2 /acetona 95:5) para producir éster ter-butílico del
- 25 ácido 3-[2-(4-Acetilsulfanil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico (1,70 g)



éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-bencilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il}-
 propiónico: Una mezcla de éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-Acetsulfanil-fenil)-morfolin-
 4-il]-propiónico (0,31 g; 0,85 mmol) y NaOH (37 mg, 0,93 mmol) en EtOH (10 ml) y agua
 5 (1 ml) se agitó durante 30 min a 0°C. Con posterioridad, se agregó 2,6-diclorobromuro de
 bencilo (0,22 g; 0,93 mmol), disuelto en EtOH (2,5 ml), y la mezcla se dejó entibiar hasta
 alcanzar la temperatura ambiente. Después de 90 min la mezcla se repartió entre EtOAc y
 NaHCO₃ al 5%. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ al 5% y
 salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por
 10 cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/acetona 95:5) para producir éster ter-butílico del
 ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-bencilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico (0,20 g).

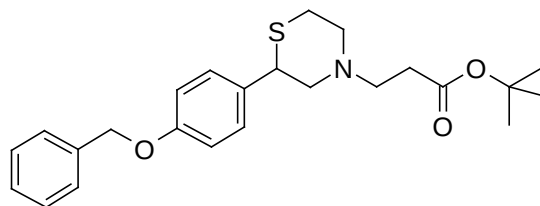
Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un modo similar:

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-bencilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il}-
 propiónico.
 15 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-bencilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il}-
 propiónico.
 éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-Octilsulfanil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico.



20 éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-Yodo-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico: A una
 solución de éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico
 (22,15 g; 57,33 mmol) 1,4-dioxano (250 ml) se agregó N,N'-dimetiletilen-diamina (3,05 ml;
 28,67 mmol). A través de la mezcla resultante se burbujeó nitrógeno gaseoso durante 1
 25 hora, y con posterioridad se agregaron CuI (1,09 g; 5,73 mmol), y NaI (21,48 g; 143,33
 mmol). La mezcla resultante se calentó a 130°C en un recipiente cerrado durante 4 días.
 Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla se concentró al
 vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O/hexanos 2:3)

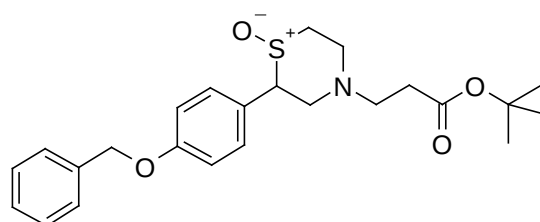
para producir éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-yodo-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico (19,30 g)



5 éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-Benciloxi-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico: (Todas las soluciones se desgasificaron) A una suspensión de 1,10-fenantrolina (183,0 mg; 1,02 mmol) en tolueno (15 ml) se agregó CuI (96,7 mg; 0,51 mmol), Cs₂CO₃ (3,31 g; 10,15 mmol), y una solución de éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-yodo-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico (2,20 g; 5,08 mmol) y alcohol bencilico (1,05 ml; 10,15 mmol) en tolueno (20 ml). La mezcla resultante se calentó durante tres días a 100°C. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente se agregaron EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/CH₂Cl₂ 1:6) para producir éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-benciloxi-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico (1,85 g).

15 Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un modo similar:
 éster ter-butílico del ácido 3-[2-[4-(2-Cloro-benciloxi)-fenil]-tiomorfolin-4-il]-propiónico
 éster ter-butílico del ácido 3-[2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-tiomorfolin-4-il]-propiónico
 éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-Octiloxi-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico

20



 éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-Benciloxi-fenil)-1-oxo-tiomorfolin-4-il]-propiónico: A una solución de éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-benciloxi-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico (0,85 g; 1,77 mmol) en MeOH (25 ml) se agregó gota a gota una solución de oxone® (0,54 g; 0,89 mmol) en agua (25 ml), a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0°C, y con posterioridad, hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. La mezcla resultante se sometió a tratamiento con agua y una solución acuosa al 25% de NH₄OH, y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄),

25

se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 97,5:2,5) para producir éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-benciloxi-fenil)-1-oxo-tiomorfolin-4-il]-propiónico (0,65 g).

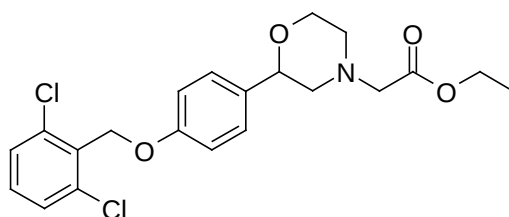
Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un modo similar:

5 éster ter-butílico del ácido 3-[2-[4-(2-Cloro-benciloxi)-fenil]-1-oxo-tiomorfolin-4-il]-propiónico

éster ter-butílico del ácido 3-[2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-1-oxo-tiomorfolin-4-il]-propiónico

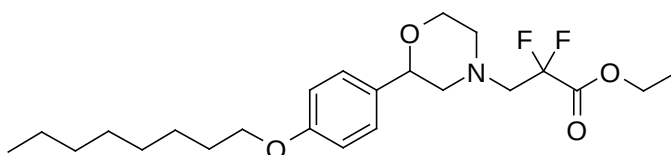
éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-Octiloxi-fenil)-1-oxo-tiomorfolin-4-il]-propiónico

10



etil éster del ácido {2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-acético: Una mezcla de 2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolina, como clorhidrato (0,65 g; 1,68 mmol), Et₃N (0,58 ml; 4,2 mmol), y bromoacetato de etilo (0,24 ml; 2,19 mmol) en CH₃CN (65 ml) se agitó a 85°C, hasta la mañana siguiente. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua y CH₂Cl₂. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo once more con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O: hexanos 2:1) para producir etil éster del ácido {2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-acético (0,62 g).

20



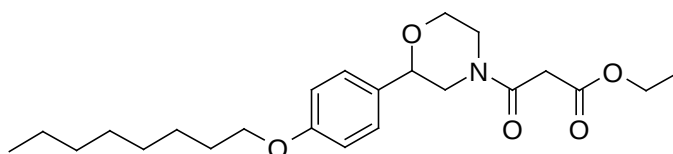
etil éster del ácido 2,2-Difluoro-3-(2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il)-propiónico.

A una solución de 2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina (0,75 g; 2,6 mmol) en EtOH (10 ml) se agregó 1H-benzotriazol-1-metanol (0,38 g; 2,6 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 20 minutos. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente, el solvente se retiró al vacío para producir 1-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-ilmetil]-1H-benzotriazol; que se utilizó tal como estaba.

25

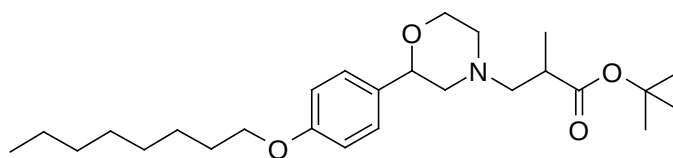
A una suspensión de polvo de zinc (0,34 g; 5,2 mmol) en THF anhidro (10 ml) se agregó clorotrimetilsilano (0,33 ml; 2,6 mmol) y bromodifluoroacetato de etilo (0,50 ml; 3,9 mmol), esta mezcla se calentó a reflujo durante 10 min y a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. A la mezcla resultante se agregó gota a gota una solución de 1-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-ilmetil]-1H-benzotriazol en THF (5 ml). Después de que se completa la incorporación la mezcla resultante se calienta a eflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró sobre Kieselguhr y la torta del filtro se lavó con etanol. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O: hexanos 1:1) para producir etil éster del ácido 2,2-difluoro-3-(2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il)-propiónico (0,58 g).

etil éster del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2,2-difluoro-propiónico se obtuvo de acuerdo con un modo similar.



etil éster del ácido 3-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-3-oxo-propiónico: A una suspensión de 2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina (0,97 g; 3,3 mmol) y N-etildiisopropilamina (1,14 ml; 6,7 mmol) en CH₃CN (10 ml) se agregó gota a gota cloruro etílico de malonilo (0,51 ml; 4,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente y con posterioridad se repartió entre solución acuosa al 5% de NaHCO₃ y Et₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O) para producir etil éster del ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-3-oxo-propiónico (0,50 g).

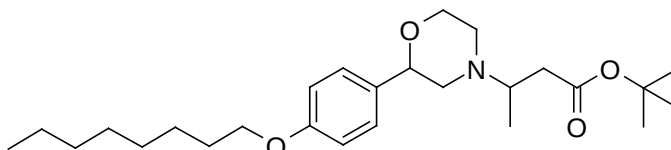
etil éster del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-3-oxo-propiónico se obtuvo de acuerdo con un modo similar.



éster ter-butílico del ácido 2-Metil-3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico A una suspensión de 2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina, como clorhidrato (0,17 g; 0,5 mmol) en DMF (5,00 ml) se agregó metacrilato de ter-butilo (0,17 ml; 1,0 mmol) y DBU (0,23 ml; 1,5 mmol) La mezcla resultante se calentó a 140°C en un matraz sellado hasta la mañana siguiente. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla de

reacción se repartió entre solución acuosa al 5% de NaHCO₃ y EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O: hexanos 1:1) para producir éster ter-butílico del ácido 2-metil-3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico (0,11 g).

- 5 El éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2-metil-propiónico se obtuvo de acuerdo con un modo similar.



- éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico: Una mezcla de
 10 éster ter-butílico del ácido 2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina (0,24 gram, 1,1 mmol), 3-bromobutírico (0,24 g; 1,1 mmol), yoduro de sodio (27,4 mg; 0,2 mmol), y DBU (0,4 ml; 2,7 mmol) en CH₃CN (10 ml) se calentó en un recipiente cerrado a 120°C. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla de reacción se repartió entre solución acuosa al 5% de NaHCO₃ y EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó
 15 (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O) para producir éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico (0,15 g).

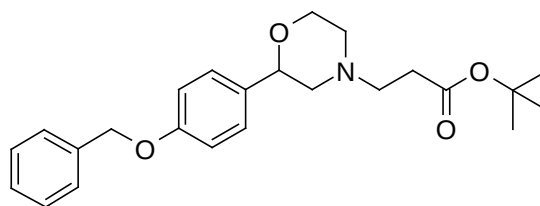
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-butírico
 20 se obtuvo de acuerdo con un modo similar. El éster ter-butílico del ácido 3-bromobutírico requerido se preparó de la siguiente manera: A una solución de ácido 3-bromobutírico (5,0 ml; 47,0 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se agregó gota a gota anhídrido trifluoroacético (13,7 ml; 98,7 mmol) a -40°C. Después de 1 hora a -40°C se agregó alcohol ter-butílico (20 ml). La mezcla resultante se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se
 25 agitó hasta la mañana siguiente. Con posterioridad, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se sometió a tratamiento con solución acuosa 2M de NaOH y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), y se concentró al vacío para producir éster ter-butílico del ácido 3-bromobutírico (6,05 g), que se utilizó tal como estaba.

- 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2,2-dimetil-propiónico éster metílico
 30 del ácido: A una solución de éster metílico del ácido 2,2-dimetil-3-oxo-propiónico (WHSS0374-001) (0,90 g; 5,44 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se agregó 2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolina (0,91 g, 2,7 mmol) y NaBH(OAc)₃ (1,62 g; 7,62 mmol). La mezcla resultante se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente, y con

posterioridad se trató con NaHCO₃ acuoso al 5 % (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O/hexanos 1:1) para producir éster metílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2,2-dimetil-propiónico (1,12 g) como un aceite incoloro transparente. El requerido éster metílico del ácido 2,2-dimetil-3-oxo-propiónico se preparó de la siguiente manera: A una solución de éster metílico del ácido 2,2-dimetil-3-hidroxi-propiónico (10,00 g; 75,7 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml) se agregó cloroformiato de piridinio (28,54 g; 132,4 mmol) en pequeñas porciones, a 0°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó hasta la mañana siguiente. Con posterioridad, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, se filtró sobre kieselguhr, y se concentró al vacío. El aceite remanente se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos/Et₂O 7:3) para producir éster metílico del ácido 2,2-dimetil-3-oxo-propiónico (5,59 g)

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

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-ciclobutanocarboxílico. El éster ter-butílico del ácido 3-oxo-ciclobutanocarboxílico requerido se preparó como se describe en: R. P. Lemieux, G. B. Schuster, J. Org. Chem., 1993, 58, 100.



éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(Benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico: Una mezcla de éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-hidroxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico (76,8 mg; 0,25 mmol), Cs₂CO₃ (241 mg; 0,74 mmol), y NaI (3,7 mg, 25 μmo) en CH₃CN /THF (6:4; 2,5 ml) se agitó durante tres horas a temperatura ambiente. Con posterioridad, se agregó cloruro de bencilo (35 μL; 0,3 mmol) en CH₃CN (1 ml) se agregó y la mezcla resultante se calentó a 60°C, durante 20h. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente los solventes se retiraron al vacío. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y K₂CO₃ 1M acuoso. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, y el residuo se secó con aplicación de vacío, a 40°C, hasta la mañana siguiente. El producto obtenido se utilizó como estaba en una etapa posterior.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un modo similar:

- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(6-Metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-
morfolin-4-il}-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-(2-{4-[3-(2-Propil-tiazol-5-iloxi)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-
il)-propiónico
- 5 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Benciloxi-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Fenoxi-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(Hex-5-iniloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(4-Acetoxi-butoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
éster ter-butílico del ácido 3-(2-{4-[3-(4-Fluoro-fenoxi)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-
10 propiónico
éster ter-butílico del ácido 3-(2-{4-[2-(Naftalen-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-
propiónico
éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-Fenilcarbamoilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il]-
propiónico
- 15 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(4-Pirazol-1-il-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(1-Metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(4-Cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
20 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(6-Ciano-hexiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(Fenitiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(3-Fenil-propoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(3-Benciloxi-propoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(7-Metoxi-heptiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
25 éster ter-butílico del ácido 3-(2-{4-[3-(4-ter-butil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-
fenil}-morfolin-4-il)-propiónico
éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(5-Oxo-hexiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(4-Fenil-butoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(3-Metoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
30 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(Ciclohexilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Bencenosulfonil-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(3-Fenoxi-propoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
35 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(4-[1,2,4]Triazol-1-il-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,3-Dihidro-benzofuran-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Bifenil-4-il-2-oxo-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

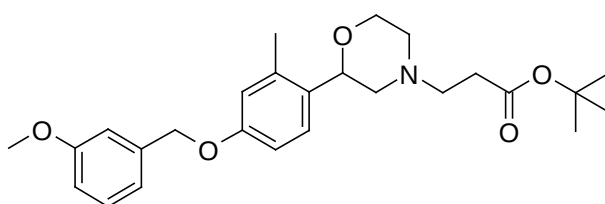
5 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(4-Fenoxi-butoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Oxo-2-fenil-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(3-Cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-[2-(1H-Indol-3-il)-etoxi]-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

10



éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(3-Metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico: A una solución de (3-metoxialcohol bencilico (0,25M, 450µl) en THF se agregó una solución de éster ter-butílico del ácido 3-{2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-morfolin-4-il}-propiónico (0,25M, 360 µl) en THF. A esta mezcla se agregó una solución de DIAD en THF (0,25M, 360 µl). Finalmente, se agregó trifenilfosfina con soporte de poliestireno (~190 mg, 1,2 mmol/g) seguido de THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó con intervalo durante 20 horas a 30 °C. Con posterioridad, se agregaron más DIAD (360µl, 0,25M en THF) y trifenilfosfina con soporte de poliestireno (95 mg, 1,2 mmol/g). La mezcla se agitó nuevamente con intervalo durante 20 horas a 30 °C. A la mezcla resultante se agregó resina de carbonato microporoso (~90mg, 3,06 mmol/g, Argonaut Technologies) y la mezcla se agitó nuevamente con intervalo durante 20 horas a 50 °C.

La mezcla se transfirió a un cartucho de Intercambio Catiónico Fuerte acondicionado con Metanol y THF (IST, 0,5g, 0,6 mmol/g), se lavó con THF (6ml) y CH3CN (8ml) consecutivamente antes de eluir con NH4OH 1N en CH3CN (6ml). La concentración al vacío produjo éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(3-Metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico (~15mg), que se utilizó tal como estaba.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un modo similar:

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(5-Bromo-2-metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,4-Dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,3-Dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(Ciclopentilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- 5 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,5-Dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[2-Metil-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- 10 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[2-Metil-4-(naftalen-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(Benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[2-Metil-4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-
15 il}-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,5-Dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- 20 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Bromo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[2-Metil-4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(6,6-Dimetil-biciclo[3,1,1]hept-2-ilmetoxi)-2-metil-
25 fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-
4-il}-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(Bifenil-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- 30 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[2-Metil-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-
il}-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(3,5-Dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[2-Metil-4-(3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-
35 il}-propiónico

- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(4-Cloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(4-Isopropil-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- 5 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[2-Metil-4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(4-Metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[2-Metil-4-(2-fenetil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-
10 propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(3,4-Dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(3,5-Dimetil-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- 15 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(4-Benciloxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[2-Metil-4-(tiofen-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
20 propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(3-Benciloxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(4-Fluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- 25 ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(Bifenil-4-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
éster
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-2-metil-
fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[2-Metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-
30 propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(4-Butoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(Ciclohexilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- 35 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[2-Metil-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-
4-il}-propiónico

- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[2-Metil-4-(3-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,3-Difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- 5 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[2-Metil-4-(4-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-
4-il}-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(3-Cloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[2-Metil-4-(tetrahidro-piran-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-
10 4-il}-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[2-Metil-4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-
il}-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(3,4-Difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- 15 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[2-Metil-4-(2,3,4-trimetoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-
il}-propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(Ciclohex-3-enilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(4-Butil-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
20 propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[2-Metil-4-(4-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(3-Dimetilamino-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-
il}-propiónico
- 25 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[2-Metil-4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2-Yodo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(3,5-Dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
30 propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,4-Difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico
- éster ter-butílico del ácido 3-{2-[2-Metil-4-(2,4,5-trimetoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-
il}-propiónico
- 35 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(3-Bromo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico

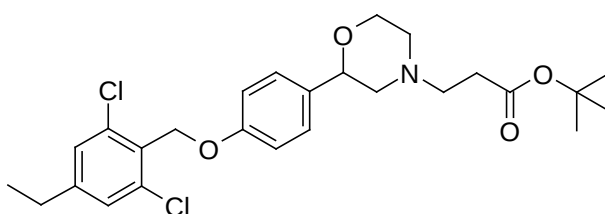
éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(4-Bromo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(4-ter-butil-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

5 éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,5-Difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

éster ter-butílico del ácido 3-{2-[2-Metil-4-(tetrahydro-furan-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

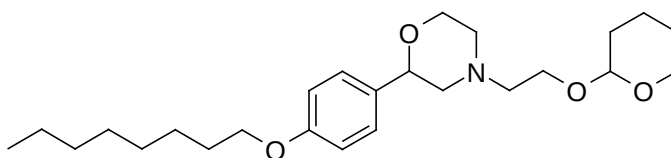
10



éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico: éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-yodo-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico (0,34 g; 0,57 mmol), y Pd(dppf)Cl₂ (14,70 mg; 0,02 mmol) se agregaron a una solución de cloruro de litio (4,59 ml; 0,50 mol/l; 2,30 mmol) en THF; 0,04 eq.). La mezcla resultante se enfrió hasta 0°C y una solución de dietilzinc in n-heptano (1,15 ml; 1,00 mol/l; 1,15 mmol) se agregó gota a gota. La mezcla se calentó hasta 60°C hasta la mañana siguiente. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente se agregó NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: hexanos 1:1) para producir éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-4-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico (115,00 mg)

15

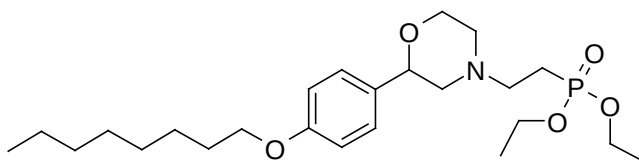
20



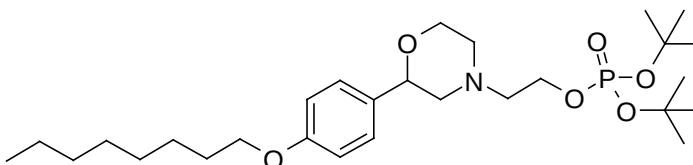
25 2-(4-Octiloxi-fenil)-4-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-morfolina: Una mezcla de 2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina (1,99 g; 6,8 mmol), 2-(2-cloroetoxi)tetrahydro-2H-piran (1,21 ml; 8,2 mmol), K₂CO₃ (1,89 g; 13,7 mmol) y NaI (0,20 g; 1,4 mmol) en DMF (15 ml) se calentó hasta 100°C hasta la mañana siguiente. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla de reacción se repartió entre solución acuosa al 5% de NaHCO₃ y

Et₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc) para producir 2-(4-octiloxi-fenil)-4-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-morfolina (2,04 g).

2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-4-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-morfolina se
5 obtuvo de acuerdo con un modo similar.

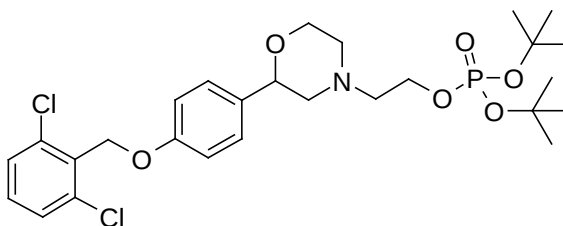


éster dietílico del ácido {2-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etil}-fosfónico: Una
mezcla de 2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina (0,83 g; 2,9 mmol) y vinilfosfonato de dietilo (0,53
10 ml; 3,4 mmol) en CH₃CN (10 ml) se calentó a reflujo durante 3 días. Después de enfriar
hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla se concentró al vacío y el residuo se
purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: MeOH 90:10) para producir éster
dietílico del ácido {2-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etil}-fosfónico (0,42 g)

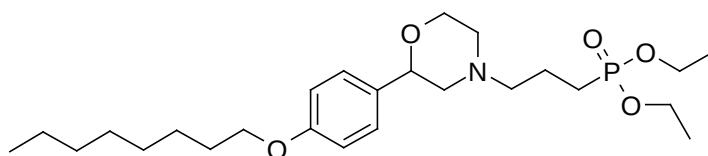


15

2-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etil éster de di-ter-butil éster del ácido fosfórico: A
una solución de 2-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etanol (1,33 g; 4,0 mmol) en una
mezcla de THF (15 ml) y CH₂Cl₂ (15 ml) se agregó una solución de tetrazol en CH₃CN
(17,6 ml; 0,45 mol/L; 7,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó
20 durante 30 minutos y con posterioridad di-ter-butyl N,N-diisopropilfosforoamidita (2,00 ml;
6,3 mmol) se agregó y se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. Con
posterioridad, una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (1,80 ml; 300 g/l; 15,9 mmol)
se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otros 15 min La reacción
se desactivó por medio de la incorporación de una solución acuosa al 5% de NaHCO₃ y
25 se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al
vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O) para producir 2-
[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etil éster de di-ter-butil éster del ácido fosfórico (0,71 g).



2-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-etil éster de di-ter-butyl éster del ácido fosfórico: A una solución de 2-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-etanol (0,74 g; 1,94 mmol) en una mezcla de THF (10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml) se agregó una
 5 solución de tetrazol en CH₃CN ((8,60 ml; 0,45 mol/l; 3,87 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y con posterioridad N,N-diisopropilfosforoamidita de di-ter-butilo (0,98 ml; 3,10 mmol) se agregó y se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. Con posterioridad, la mezcla se enfrió hasta 4°C, y se agregó una solución de ter-butilo hidropéroxido en nonano (0,31 ml; ~5,5 mol/L,
 10 2,90 mmol). A partir de entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 min La reacción se desactivó por medio de la incorporación de una solución acuosa al 5% de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc) para producir 2-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-etil éster de di-ter-butyl éster
 15 del ácido fosfórico (0,66 g).



éster dietílico del ácido {2-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propil}-fosfónico: Una mezcla de 2-(4-octiloxi-fenil)-morfolina (1,04 g; 3,6 mmol), dietil (3-bromopropil)fosfonato
 20 (0,82 ml; 4,3 mmol), NaI (0,11 g; 0,7 mmol), y K₂CO₃ (0,99 g; 7,1 mmol) en CH₃CN (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla se repartió entre solución acuosa al 5% de NaHCO₃ y Et₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc : MeOH 90:10) para producir éster dietílico del
 25 ácido {2-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propil}-fosfónico (1,13 g).

éster dietílico del ácido (3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propil)-fosfónico se obtuvo de acuerdo con un modo similar.

§4. SÍNTESIS DE SPECIFIC COMPUESTOS

(Ver Tablas)

Método A:

Compuesto 1 ácido (3-{2-[4-(benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico): El compuesto en bruto éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico (ver §3) se sometió a tratamiento con una mezcla de TFA, agua, y CH₂Cl₂ (30:3:67; 3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Con posterioridad, los elementos volátiles se retiraron al vacío, y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para producir sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-{2-[4-(benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico; Rt = 1,86 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 342,19; Calc: 342,17. Condiciones para la LC-MS preparativa: Inyección del producto en bruto disuelto en 600µL DMSO/CH₃CN 1:2; columna Waters Sunfire 19x100mm 5 µm 45°C, fase móvil agua/CH₃CN/TFA 0,1% 25 ml/min, ciclo 20 min 10%-90% CH₃CN, detección con UV 210-260nm.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera similar:

Compuesto 2; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-{2-[4-(6-Metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 0,76 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 396,23; Calc: 396,19.

Compuesto 3; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-(2-{4-[3-(2-Propil-tiazol-5-iloxi)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico Rt = 2,04 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 435,21; Calc: 435,20.

Compuesto 4; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-{2-[4-(2-Benciloxi-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,89 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 386,22; Calc: 386,20.

Compuesto 5; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-{2-[4-(2-Fenoxi-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,91 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 372,21; Calc: 372,18.

Compuesto 6; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-[2-(4-Hex-5-iniloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico Rt = 1,77 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 332,21; Calc: 332,19.

Compuesto 7; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-{2-[4-(4-Acetoxi-butoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,51 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 366,21; Calc: 366,19.

Compuesto 8; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-(2-{4-[3-(4-Fluoro-fenoxi)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico Rt = 2,16 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 404,22; Calc: 404,19.

Compuesto 9; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-(2-{4-[2-(Naftalen-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico Rt = 2,35 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 422,24; Calc: 422,20.

- Compuesto 10; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-[2-(4-Fenilcarbamoilmetoxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico Rt = 1,48 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 385,20; Calc: 385,18.
- 5 Compuesto 11; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-{2-[4-(4-Pirazol-1-il-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,83 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 408,22; Calc: 408,19.
- Compuesto 12; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-{2-[4-(1-Metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,14 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 346,20; Calc: 346,18.
- 10 Compuesto 13; 3-{2-[4-(4-Cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico sal del ácido trifluoroacético del ácido Rt = 2,14 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 376,13; Calc: 376,13.
- Compuesto 14; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-{2-[4-(6-Ciano-hexiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,68 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 361,24; Calc: 361,21.
- 15 Compuesto 15; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-[2-(4-Fenetiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico Rt = 1,93 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 356,23; Calc: 356,19.
- Compuesto 16; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-{2-[4-(3-Fenil-propoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 2,11 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 370,24; Calc: 370,20.
- 20 Compuesto 17; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-{2-[4-(3-Benciloxi-propoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,97 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 400,26; Calc: 400,21.
- 25 Compuesto 18; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-{2-[4-(7-Metoxi-heptiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 2,04 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 380,27; Calc: 380,24.
- Compuesto 19; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-(2-{4-[3-(4-ter-butil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico Rt = 2,67 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 466,27; Calc: 466,23.
- 30 Compuesto 20; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-{2-[4-(5-Oxo-hexiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,35 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 350,22; Calc: 350,20.
- Compuesto 21; 3 sal del ácido trifluoroacético del ácido -{2-[4-(4-Fenil-butoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 2,38 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 384,25; Calc: 384,22.
- 35

Compuesto 22; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-{2-[4-(3-Metoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,75 min (Sistema A).

Compuesto 23; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,99 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 376,18;

5 Calc: 376,13.

Compuesto 24; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-[2-(4-Ciclohexilmetoxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico Rt = 2,26 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 348,27; Calc: 348,22.

10 Compuesto 25; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-{2-[4-(2-Bencenosulfonil-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,45 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 420,18; Calc: 420,15.

Compuesto 26; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-{2-[4-(3-Fenoxi-propoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 2,12 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 386,21; Calc: 386,20.

15 Compuesto 27; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-{2-[4-(4-[1,2,4]Triazol-1-il-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,46 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 409,22; Calc: 409,19.

Compuesto 28; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-{2-[4-(2,3-Dihidro-benzofuran-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,94 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 384,21; Calc: 384,18.

Compuesto 29; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-{2-[4-(2-Bifenil-4-il-2-oxo-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 2,30 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 446,23; Calc: 446,20.

25 Compuesto 30; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-{2-[4-(4-Fenoxi-butoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 2,25 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 400,24; Calc: 400,21.

Compuesto 31; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-{2-[4-(2-Oxo-2-fenil-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,60 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 370,18; Calc: 370,17.

30 Compuesto 32; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-{2-[4-(3-Cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 2,09 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 376,16; Calc: 376,13.

Compuesto 33; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-(2-{4-[2-(1H-Indol-3-il)-etoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico Rt = 1,99 min (Sistema A), [M+H]⁺ Experimental: 395,22; Calc: 395,20.

35

Método B:

Compuesto 34; ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico (0,59 g; 1,27 mmol) se disolvió en una solución 4M de HCl en 1,4-dioxano (6,33 ml, 25,30 mmol) y se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. Con posterioridad, el solvente se retiró al vacío y el residuo se trató con iPr₂O, el precipitado se recolectó por filtración sobre y se secó hasta la mañana siguiente bajo presión reducida para producir clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico (0,50 g).
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 2,88 - 2,97 (2 H, m) 3,11 (1 H, t, J=11,7 Hz) 3,15 - 3,23 (1 H, m) 3,30 - 3,43 (2 H, m) 3,49 (1 H, d, J=12,0 Hz) 3,55 - 3,64 (1 H, m) 4,01 - 4,20 (2 H, m) 4,88 (1 H, d, J=12,0 Hz) 5,24 (2 H, s) 7,04 - 7,12 (2 H, m) 7,35 (2 H, d, J=8,7 Hz) 7,40 - 7,49 (1 H, m) 7,49 - 7,56 (2H, m).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un modo similar:

Compuesto 34a; clorhidrato del ácido (+)-3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico ([α]_D²⁵ = +7 (c 10, MeOH)). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 2,82 - 2,96 (m, 2 H) 3,09 (d, J=0,37 Hz, 2 H) 3,34 (br. s., 2 H) 3,43 - 3,52 (m, 1 H) 3,95 - 4,07 (m, 1 H) 4,09 - 4,20 (m, 1 H) 4,78 - 4,88 (m, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 7,06 - 7,14 (m, 2 H) 7,30 - 7,39 (m, 2 H) 7,43 - 7,51 (m, 1 H) 7,54 - 7,62 (m, 2 H)

Compuesto 34b; clorhidrato del ácido (-)-3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico ([α]_D²⁵ = -7 (c 1,0, MeOH)). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 2,84 - 2,96 (m, 2 H) 3,09 (s, 2 H) 3,34 (br. s., 2 H) 3,43 - 3,52 (m, 1 H) 3,97 - 4,08 (m, 1 H) 4,09 - 4,18 (m, 1 H) 4,79 - 4,89 (m, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 7,07 - 7,15 (m, 2 H) 7,31 - 7,38 (m, 2 H) 7,43 - 7,51 (m, 1 H) 7,54 - 7,60 (m, 2 H).

Compuesto 35; clorhidrato del ácido 3-(2-(4-Octil-fenil)-morfolin-4-il)-propiónico. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 0,55 - 0,71 (m, 3 H) 1,04 (br, 10 H) 1,25 - 1,43 (m, 2 H) 2,23 - 2,44 (m, 2 H) 2,55 - 2,73 (m, 2 H) 2,78 - 3,04 (m, 2 H) 3,08 - 3,53 (m, 4 H) 3,67 - 4,07 (m, 2 H) 4,48 - 4,69 (m, 1 H) 6,90 - 7,25 (m, 4 H).

Compuesto 36; clorhidrato del ácido 4-[2-(4-Octil-fenil)-morfolin-4-il]-butírico. 1H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 0,86 (t, J=6,8 Hz, 3 H) 1,19 - 1,33 (m, 10 H) 1,52 - 1,60 (m, 2 H) 1,94 - 2,02 (m, 2 H) 2,36 (t, J=7,2 Hz, 2 H) 2,57 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 3,03 - 3,18 (m, 4 H) 3,58 - 3,68 (m, 2 H) 4,10 - 4,19 (m, 2 H) 4,84 - 4,89 (m, 1 H) 7,22 (d, J=8,6 Hz, 2 H) 7,30 (d, J=8,6 Hz, 2 H).

Compuesto 37; clorhidrato del ácido 3-[2-(4-Hexiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 0,84 - 0,91 (m, 3 H) 1,27 - 1,34 (m, 4 H) 1,36 - 1,46 (m, 2 H) 1,66 - 1,74 (m, 2 H) 2,84 - 2,91 (m, 2 H) 3,02 - 3,18 (m, 2 H) 3,30 - 3,40 (m, 2 H) 3,44 - 3,51 (m, 1 H) 3,52 - 3,61 (m, 1 H) 3,91 - 4,02 (m, 3 H) 4,09 - 4,17 (m, 1 H) 4,74 - 4,81 (m, 1 H) 6,95 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,29 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 11,10 - 12,90 (m, 2H).

Compuesto 38; clorhidrato del ácido 4-[2-(4-Hexiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 0,63 - 0,71 (m, 3 H) 1,05 - 1,15 (m, 4 H) 1,15 - 1,25 (m, 2 H) 1,44 - 1,53 (m, 2 H) 1,70 - 1,81 (m, 2 H) 2,14 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 2,78 - 2,95 (m, 2 H) 3,11 - 3,39 (m, 4 H) 3,75 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,78 - 3,84 (m, 1 H) 3,87 - 3,96 (m, 1 H) 4,56 - 4,64 (m, 1 H) 6,75 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,09 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 10,70-11,00 (bs, 1H).

Compuesto 39; clorhidrato del ácido 3-[2-(4-Heptiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 0,59 - 0,68 (m, 3 H) 0,96 - 1,22 (m, 8 H) 1,40 - 1,52 (m, 2 H) 2,61 - 2,72 (m, 2 H) 2,78 - 2,96 (m, 2 H) 3,02 - 3,39 (m, 4 H) 3,67 - 3,81 (m, 3 H) 3,84 - 3,94 (m, 1 H) 4,57 (d, J=10,8 Hz, 1 H) 6,71 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,05 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 10,67 - 12,94 (m, 2 H).

Compuesto 40; clorhidrato del ácido 4-[2-(4-Heptiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 0,87 (t, J=7,0 Hz, 3 H) 1,22 - 1,35 (m, 6 H) 1,36 - 1,44 (m, 2 H) 1,66 - 1,74 (m, 2 H) 1,94 - 2,05 (m, 2 H) 2,34 (t, J=7,4 Hz, 2 H) 2,99 - 3,17 (m, 4 H) 3,43 - 3,57 (m, 2 H) 3,95 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 4,03 - 4,14 (m, 2 H) 4,87 (d, J=10,2 Hz, 1 H) 6,94 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,29 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 10,80 - 11,20 (bs, 1 H) 12,00 - 12,40 (bs, 1 H).

Compuesto 41; clorhidrato del ácido 3-(2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il)-propiónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 1,22 - 1,36 (8 H, m) 1,37 - 1,46 (2 H, m) 1,66 - 1,77 (2 H, m) 2,85 - 2,92 (2 H, m) 3,08 (1 H, t, J=11,7 Hz) 3,13 - 3,21 (1 H, m) 3,29 - 3,41 (2 H, m) 3,48 (1 H, d) 3,56 (1 H, d, J=12,3 Hz) 3,95 (2 H, t, J=6,5 Hz) 4,01 (1 H, t, J=12,2 Hz) 4,07 - 4,17 (1 H, m) 4,80 (1 H, d, J=10,8 Hz) 6,92 (2 H, dt, J=8,5, 0,7 Hz) 7,28 (2 H, d, J=9,0 Hz).

Compuesto 41a; clorhidrato del ácido (+)-3-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico a partir del Isómero 2 de éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico, [α]_D²⁵ = +5 (c 1,0, MeOH); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 0,81 - 0,92 (m, 3 H) 1,19 - 1,47 (m, 10 H) 1,64 - 1,77 (m, 2 H) 2,83 - 2,96 (m, 2 H) 3,03 - 3,21 (m, 2 H) 3,29 - 3,40 (m, 2 H) 3,48 (d, J=12,34 Hz, 1 H) 3,56 (d, J=12,34 Hz, 1 H) 3,95 (t, J=6,47 Hz, 2 H) 3,98 - 4,08 (m, 1 H) 4,08 - 4,18 (m, 1 H) 4,75 - 4,87 (m, 1 H) 6,88 - 6,97 (m, 2 H) 7,28 (d, J=8,73 Hz, 2H)

Compuesto 41b; clorhidrato del ácido (-)-3-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico a partir del Isómero 1 del éster ter-butílico del ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico, [α]_D²⁵ = -5 (c 1,0, MeOH); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 0,57 - 0,76 (m, 3 H) 0,93 - 1,31 (m, 10 H) 1,40 - 1,58 (m, 2 H) 2,61 - 2,80 (m, 2 H) 2,80 - 3,01 (m, 2 H) 3,13 (t, J=7,83 Hz, 2 H) 3,20 - 3,45 (m, 2 H) 3,65 - 4,01 (m, 4 H) 4,63 (m, 1 H) 6,65 - 6,87 (m, 2 H) 7,09 (d, J=8,73 Hz, 2 H)

Compuesto 42; clorhidrato del ácido 4-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico 1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) □ ppm Q86 (t, J=6,8 Hz, 3 H) 1,21 - 1,34 (m, 8 H) 1,36 - 1,44 (m, 2 H) 1,66 - 1,74 (m, 2 H) 1,95 - 2,05 (m, 2 H) 2,36 (t, J=7,2 Hz, 2 H) 3,03 - 3,19 (m, 4 H) 3,47 - 3,59 (m, 2 H) 3,95 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 4,02 - 4,20 (m, 2 H) 4,86 (d, J=10,2 Hz, 1 H) 6,93 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,30 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 11,23 - 11,40 (bs, 1 H).

Compuesto 43; clorhidrato del ácido 2,2-Dimetil-3-(2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il)-propiónico. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm Q64 (t, J=6,32 Hz, 3 H) 0,86 - 1,25 (m, 17 H) 1,42 - 1,53 (m, J=6,96, 6,96, 6,85, 6,62 Hz, 2 H) 3,68 - 3,99 (m, 4 H) 4,73 (d, J=10,53 Hz, 1 H) 6,72 (d, 2 H) 7,06 (d, J=7,83 Hz, 2 H).

Compuesto 44; clorhidrato del ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm Q79 - 0,86 (m, 4 H) 1,17 - 1,42 (m, 16 H) 1,63 - 1,72 (m, 2 H) 3,93 (t, J=6,47 Hz, 3 H) 4,11 - 4,19 (m, 1 H) 4,65 - 4,73 (m, 1 H) 6,91 (d, J=8,73 Hz, 2 H) 7,31 (d, J=8,43 Hz, 2 H).

Compuesto 45; clorhidrato del ácido 2-Metil-3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,67 (t, J=6,47 Hz, 2 H) 1,05 (dd, J=7,22, 3,91 Hz, 4 H) 1,03 (br. s., 2 H) 1,09 (br. s., 3 H) 1,19 (d, J=7,52 Hz, 2 H) 1,50 (qd, J=6,92, 6,62 Hz, 1 H) 2,31 (br. s., 3 H) 2,85 - 2,93 (m, 2 H) 2,95 (br. s., 1 H) 3,18 (br. s., 7 H) 3,26 (br. s., 2 H) 3,29 (br. s., 1 H) 3,37 (s, 1 H) 3,76 (t, J=6,47 Hz, 1 H) 3,90 (br. s., 1 H) 6,75 (d, J=8,43 Hz, 1 H) 7,08 (dd, J=8,43, 6,32 Hz, 1 H).

Compuesto 46; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluorobenciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 1,42 (s, 1 H) 2,82 - 2,98 (m, 2 H) 3,02 - 3,20 (m, 2 H) 3,26 - 3,40 (m, 2 H) 3,47 (d, J=12,04 Hz, 1 H) 3,93 - 4,07 (m, 1 H) 4,08 - 4,21 (m, 1 H) 4,75 - 4,91 (m, 1 H) 5,16 (dd, J=1,35, 0,75 Hz, 2 H) 7,02 - 7,17 (m, 1 H) 7,28 - 7,39 (m, 2 H) 7,40 - 7,46 (m, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 1 H).

Compuesto 47; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 1,41 (s, 1 H) 2,81 - 2,96 (m, 2 H) 3,01 - 3,20 (m, 2 H) 3,24 - 3,39 (m, 2 H) 3,47 (d, J=12,64 Hz, 1 H) 3,53 - 3,64 (m, 1 H) 3,92 - 4,06 (m, 1 H) 4,08 - 4,19 (m, 1 H) 4,80 (d, J=11,14 Hz, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 7,00 - 7,09 (m, 2 H) 7,28 - 7,38 (m, 2 H) 7,54 - 7,64 (m, 1 H) 7,68 - 7,84 (m, 2 H).

Compuesto 48; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Difluoro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 1,41 (s, 1 H) 2,85 - 2,99 (m, 2 H) 3,03 - 3,22 (m, 2 H) 3,25 - 3,40 (m, 2 H) 3,47 (d, J=12,04 Hz, 1 H) 3,95 - 4,08 (m, 1 H) 4,10 - 4,19 (m, 1 H) 4,78 - 4,91 (m, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 7,08 (d, J=8,73 Hz, 2 H) 7,15 - 7,25 (m, 2 H) 7,34 (d, J=8,73 Hz, 2 H) 7,48 - 7,60 (m, 1 H).

Compuesto 49; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(3-Trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 2,83 - 2,94 (1 H, m) 3,02 -

- 3,19 (1 H, m) 3,26 - 3,37 (1 H, m) 3,47 (1 H, d, J=12,4 Hz) 3,57 (1 H, dd, J=12,4, 0,8 Hz) 3,93 - 4,05 (1 H, m, J=12,3, 12,3, 1,3, 1,0 Hz) 4,07 - 4,18 (1 H, m) 4,80 (1 H, d) 5,23 (1 H, s) 7,07 (1 H, d) 7,33 (1 H, d) 7,64 (1 H, t) 7,68 - 7,74 (1H, m) 7,77 (1 H, d, J=7,6 Hz) 7,82 (1 H, s).
- 5 Compuesto 50; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dimetil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 232 (s, 6 H) 2,83 - 2,94 (m, 2 H) 3,02 - 3,21 (m, 2 H) 3,26 - 3,40 (m, 3 H) 3,41 - 3,51 (m, 1 H) 3,51 - 3,61 (m, 1 H) 3,91 - 4,06 (m, 1 H) 4,06 - 4,19 (m, 1 H) 4,82 (dd, J=9,85, 1,01 Hz, 1 H) 5,05 (s, 2 H) 6,74 - 6,81 (m, 0 H) 7,04 - 7,11 (m, 2 H) 7,17 (dd, J=8,34, 6,06 Hz, 2 H) 7,29 - 7,37 (m, 2 H).
- 10 Compuesto 51; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(3,5-Dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico: 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 281 - 2,98 (m, 2 H) 3,01 - 3,22 (m, 2 H) 3,24 - 3,42 (m, 2 H) 3,42 - 3,70 (m, 2 H) 3,92 - 4,19 (m, 2 H) 4,85 (dd, J=11,17, 1,13 Hz, 1 H) 5,25 (s, 2 H) 7,03 - 7,14 (m, 2 H) 7,26 - 7,41 (m, 2 H) 8,61 - 8,79 (m, 2 H)
- 15 Compuesto 52; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,4-Dicloro-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico: 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 283 - 2,98 (2 H, m) 3,01 - 3,22 (2 H, m) 3,23 - 3,53 (3 H, m) 3,52 - 3,65 (1 H, m) 3,94 - 4,07 (1 H, m) 4,08 - 4,21 (1 H, m) 4,84 (1 H, dt, J=11,1, 0,7 Hz) 5,21 - 5,31 (2 H, m) 7,04 - 7,18 (2 H, m) 7,29 - 7,44 (2 H, m) 7,74 (1 H, d, J=5,3 Hz) 8,45 (1 H, d, J=5,3 Hz).
- 20 Compuesto 53; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-fenilcarbamoil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 285 - 2,98 (1 H, m) 3,02 - 3,25 (1 H, m) 3,35 (1 H, t, J=8,1 Hz) 3,51 (1 H, d, J=12,6 Hz) 3,67 - 3,77 (1 H, m) 4,07 (1 H, t, J=12,4 Hz) 4,15 - 4,26 (1 H, m) 4,96 - 5,07 (1 H, m) 7,41 (1 H, t, J=8,1 Hz) 7,51 - 7,64 (2 H, m) 8,06 (1 H, d, J=8,3 Hz).
- 25 Compuesto 54; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-fenoximetil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 286 - 2,99 (2 H, m) 3,00 - 3,25 (2 H, m) 3,24 - 3,42 (2 H, m) 3,50 (1 H, d, J=12,1 Hz) 3,65 (1 H, d, J=12,6 Hz) 4,00 - 4,12 (1 H, m) 4,12 - 4,24 (1 H, m) 4,89 - 4,99 (1 H, m) 5,03 (2 H, s) 7,22 (1 H, t, J=8,1 Hz) 7,36 - 7,49 (2 H, m) 7,49 - 7,63 (3 H, m).
- 30 Compuesto 55; clorhidrato del ácido 3-(2-{4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-vinil]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 285 - 2,95 (1 H, m) 3,07 (1 H, t, J=11,5 Hz) 3,12 - 3,21 (1 H, m) 3,35 (1 H, t, J=7,8 Hz) 3,43 - 3,55 (1 H, m) 3,60 - 3,70 (1 H, m) 3,97 - 4,07 (1 H, m) 4,14 - 4,22 (1 H, m) 4,90 (1 H, dd, J=11,0, 0,6 Hz) 7,07 - 7,14 (1 H, m) 7,16 - 7,24 (1 H, m) 7,34 (1 H, t, J=8,1 Hz) 7,43 (1 H, d, J=8,3 Hz) 7,55 (1 H, d, J=8,1 Hz) 7,68 (1 H, d, J=8,3 Hz).
- 35

Compuesto 56; clorhidrato del ácido 3-[2-(4-Fenetil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm: 280 - 3,23 (7 H, m), 3,24 - 3,80 (4 H, m), 3,96 - 4,29 (2 H, m), 4,80 - 5,04 (1 H, m), 7,10 - 7,52 (9 H, m).

5 Compuesto 57; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-bencilamino)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 286 - 2,98 (2 H, m) 3,01 - 3,18 (2 H, m) 3,26 - 3,36 (2 H, m) 3,40 - 3,53 (2 H, m) 3,94 - 4,05 (1 H, m) 4,05 - 4,14 (1 H, m) 4,35 - 4,43 (2 H, m) 4,72 (1 H, dt, J=10,9, 1,1 Hz) 6,72 (2 H, d, J=8,6 Hz) 7,07 - 7,20 (2 H, m) 7,12 (1 H, d, J=8,8 Hz) 7,35 - 7,45 (1 H, m) 7,51 (1 H, d, J=7,8 Hz).

10 Compuesto 58; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benzoilamino)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 287 - 2,97 (2 H, m) 2,99 - 3,22 (2 H, m) 3,27 - 3,42 (3 H, m) 3,49 (1 H, d, J=11,9 Hz) 3,60 (1 H, dd, J=11,9, 1,0 Hz) 3,98 - 4,10 (1 H, m) 4,10 - 4,23 (1 H, m) 4,88 (1 H, dd, J=11,0, 0,6 Hz) 7,38 (2 H, d, J=8,6 Hz) 7,46 - 7,55 (1 H, m) 7,55 - 7,63 (1 H, m) 7,72 (1 H, d, J=8,6 Hz).

15 Compuesto 59; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 1,21 - 1,84 (m, 3 H) 2,95 (m, 2 H) 3,02 - 3,42 (m, 6 H) 3,70 - 4,20 (m, 2 H) 5,24 (s, 2 H) 7,10 (d, J=7,6 Hz, 2 H) 7,43 - 7,52 (m, 3 H) 7,56 - 7,60 (m, 2 H) 11,41 (br. s., 1 H) 12,85 (br. s., 1 H).

20 Compuesto 60; 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}-propiónico clorhidrato del ácido 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 1,21 - 1,93 (m, 3 H) 2,86 - 3,01 (m, 2 H) 3,02 - 3,44 (m, 6 H) 3,60 - 4,20 (m, 2 H) 5,16 (s, 2 H) 7,09 (d, J=7,8 Hz, 2 H) 7,34 (t, J=8,8 Hz, 1 H) 7,41 - 7,49 (m, 3 H) 7,49 - 7,56 (m, 1 H) 11,36 (br. s., 1 H) 12,72 (br. s., 1 H).

25 Compuesto 61; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Trifluorometil-benciloxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 1,21 - 1,90 (m, 3 H) 2,86 - 3,00 (m, 2 H) 3,02 - 3,46 (m, 6 H) 3,52 - 4,22 (m, 2 H) 7,04 (d, J=7,3 Hz, 2 H) 7,44 (d, J=8,6 Hz, 2 H) 7,60 (t, J=7,3 Hz, 1 H) 7,69 - 7,85 (m, 3 H) 11,33 (m, 1 H) 12,71 (br. s., 1 H).

30 Compuesto 62; clorhidrato del ácido 3-[2-Metil-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,80 - 0,92 (m, 3 H) 1,20 - 1,89 (m, 13 H) 1,71 (quin, J=6,9 Hz, 2 H) 2,85 - 2,99 (m, 2 H) 3,00 - 3,43 (m, 6 H) 3,53 - 4,16 (m, 2 H) 3,95 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 6,94 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,39 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 11,23 (br. s., 1 H) 12,72 (br. s., 1 H).

35 Compuesto 63; clorhidrato del ácido 4-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-butírico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 1,92 - 2,04 (m, 2 H) 2,35 (t, J=7,20 Hz, 2 H) 3,02 - 3,18 (m, 4 H) 3,45 - 3,64 (m, 2 H) 4,00 - 4,18 (m, 2 H) 4,83 - 4,91 (m, 1 H)

5,23 (s, 2 H) 7,07 – 7,13 (m, 2 H) 7,32 – 7,38 (m, 2 H) 7,45 – 7,51 (m, 1 H) 7,58 (d, J=7 Hz, 2 H) 11,3 (br. s, 1 H) 12,3 (br. s, 1 H).

Compuesto 64; clorhidrato del ácido 3-(2-{4-[1-(2,6-Dicloro-fenil)-etoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 171 (d, J=6,6 Hz, 3 H)
 5 2,82 - 2,91 (m, 2 H) 2,96 - 3,13 (m, 2 H) 3,21 - 3,35 (m, 2 H) 3,39 - 3,56 (m, 2 H) 3,96 (t, J=12,0 Hz, 1 H) 4,08 (d, J=11,1 Hz, 1 H) 4,74 (d, J=10,6 Hz, 1 H) 6,04 (q, J=6,6 Hz, 1 H) 6,84 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,24 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,31 (t, J=8,1 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 11,51 (br. s., 1 H) 12,69 (br. s., 1 H).

Compuesto 65; clorhidrato del ácido 3-(2-{4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-etil]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 276 - 2,83 (m, 2 H) 2,85 - 2,93 (m, 2 H) 3,01 - 3,20 (m, 4 H) 3,34 (t, J=8,0 2 H) 3,45 - 3,66 (m, 2 H) 3,95 - 4,05 (m, 1 H) 4,16 (d, J=11,6 Hz 1 H) 4,84 (d, J=10,1 Hz 1 H) 7,27 - 7,36 (m, 5 H) 7,48 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 11,31 (br. s., 1 H) 12,67 (br. s., 1 H).

Compuesto 66; clorhidrato del ácido 3-{2-[3-Metoxi-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. Punto de fusión 170–172°C.

Compuesto 67; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. Punto de fusión 169–171°C.

Compuesto 68; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. Punto de fusión 214–216°C.

20 Compuesto 139: clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2-metil-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 120 - 1,26 (m, 3 H) 3,01 - 3,22 (m, 4 H) 3,41 - 3,63 (m, 3 H) 3,97 - 4,08 (m, 1 H) 4,09 - 4,16 (m, 1 H) 4,81 - 4,90 (m, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 7,10 (d, J=8,6 Hz, 2H) 7,31 - 7,37 (m, 2 H) 7,45 - 7,51 (m, 1 H) 7,57 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 10,2 – 10,9 (bs, 1H) 12,5 – 13,1 (bs, 1H).

25 Compuesto 140: clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-butírico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 134 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 2,54 - 2,64 (m, 1 H) 3,03 - 3,24 (m, 2 H) 3,33 - 3,76 (m, 4H) 4,01 - 4,22 (m, 2 H) 4,86 - 4,94 (m, 1 H) 5,23 (s, 2 H) 7,10 (d, J=8,6 Hz, 2 H) 7,38 (d, J=8,6 Hz, 2 H) 7,45 – 7,51 (m, 1 H) 7,57 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 10,9 – 11,4 (bs, 1H) 12,5 – 13,0 (bs, 1H).

30 Compuesto 142: Clorhidrato del éster mono-(2-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-etil) del ácido fosfórico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 303 - 3,19 (m, 2 H) 3,30 - 3,41 (m, 2 H) 3,43 - 3,51 (m, 1 H) 3,52 - 3,65 (m, 1 H) 3,94 - 4,05 (m, 1 H) 4,09 - 4,24 (m, 3 H) 4,82 (d, J=10,6 Hz, 1 H) 5,23 (s, 2 H) 7,10 (d, J=8,6 Hz, 2 H) 7,34 (d, J=8,6 Hz, 2 H) 7,44 - 7,51 (m, 1 H) 7,57 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 10,1 – 11,5 (bs, 1H).

35 Compuesto 143: clorhidrato del ácido 3-{2-[3-Metil-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Punto de fusión 191–194°C.

Compuesto 144: clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-3-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Punto de fusión 194–196°C.

Compuesto 145: clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-3-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Punto de fusión 198–200°C.

5 Compuesto 147: clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,3-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. Mp222–227°C.

Compuesto 148: clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Punto de fusión 218,5–222°C.

10 Compuesto 152: clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. Punto de fusión 223 - 228°C.

Compuesto 153: clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. Punto de fusión 185,5 – 190,5°C.

Compuesto 154: clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,3,6-Tricloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. Punto de fusión 213 - 216°C.

15 Compuesto 155: clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. Punto de fusión 215 - 218°C.

Compuesto 156: 3-{2-[4-(2-Cloro-5-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico clorhidrato del ácido. Punto de fusión 209 - 213°C.

20 Compuesto 157: clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-5-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. Punto de fusión 198 - 202°C.

Compuesto 158: clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-5-propil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. Punto de fusión 199 - 203°C.

Compuesto 159: 3-{2-[4-(2-Cloro-5-isopropil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico clorhidrato del ácido. Punto de fusión 203 - 207°C.

25 Compuesto 160: clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,4,6-Tricloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. Punto de fusión 215 - 218°C.

Compuesto 161: clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. Punto de fusión 221 - 226°C.

30 Compuesto 162: clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-yodo-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. Punto de fusión 210 - 215°C.

35 Compuesto 163: clorhidrato del ácido 3-(2-{4-[3-(2-Fluoro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 1,96 - 2,05 (m, 2 H) 2,76 - 2,81 (m, 2 H) 2,83 - 2,96 (m, 2 H) 3,04 - 3,17 (m, 2 H) 3,28 - 3,37 (m, 2 H) 3,47 (d, J=12,2 Hz, 1 H) 3,56 (d, J=12,2 Hz, 1 H) 3,94 - 4,04 (m, 3 H) 4,08 - 4,16 (m, 1 H) 4,78 (d, J=10,6 Hz, 1 H) 6,95 (J=8,6 Hz, 2 H) 7,10 - 7,17 (m, 2 H) 7,22 - 7,34 (m, 4 H) 11,0-11,6 (bs, 1 H) 12,1-12,9 (bs, 1 H).

Compuesto 164: clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. Punto de fusión 198 - 202°C.

Compuesto 165: clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. Punto de fusión 197 - 204°C.

5 Compuesto 166: ácido 3-[2-(4-Benciloxi-fenil)-5-oxo-morfolin-4-il]-propiónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) □ ppm 2,71 - 2,79 (m, 2 H) 3,41 - 3,49 (m, 1 H) 3,56 - 3,72 (m, 3 H) 4,28 - 4,45 (m, 2 H) 4,70 - 4,76 (m, 1 H) 5,07 (s, 2 H) 6,98 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,27 - 7,45 (m, 7 H).

10 Compuesto 167: ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-morfolin-4-il}-propiónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) □ ppm 2,67 - 2,83 (m, 2 H) 3,43 - 3,51 (m, 1 H) 3,57 - 3,66 (m, 1 H) 3,67 - 3,75 (m, 2 H) 4,29 - 4,47 (m, 2 H) 4,72 - 4,79 (m, 1 H) 5,27 (s, 2 H) 7,03 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,22 - 7,29 (m, 1 H) 7,30 - 7,40 (m, 4 H)

15 Compuesto 168: ácido 3-[2-(4-Octiloxi-fenil)-5-oxo-morfolin-4-il]-propiónico ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) □ ppm 0,85 - 0,93 (m, 3 H) 1,22 - 1,39 (m, 8 H) 1,39 - 1,50 (m, 2 H) 1,72 - 1,82 (m, 2 H) 2,67 - 2,81 (m, 2 H) 3,41 - 3,48 (m, 1 H) 3,61 (t, J=12,3 Hz, 1 H) 3,69 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 3,94 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 4,27 - 4,45 (m, 2 H) 4,69 - 4,74 (m, 1 H) 6,89 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,28 (d, J=8,8 Hz, 2 H).

20 Compuesto 169: clorhidrato del ácido 3-(2-{4-[3-(2-Trifluorometil-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 1,97 - 2,07 (m, 2 H) 2,84 - 2,95 (m, 4 H) 3,04 - 3,19 (m, 2 H) 3,29 - 3,38 (m, 2 H) 3,47 (d, J=11,9 Hz, 1 H) 3,53 - 3,60 (m, 1 H) 3,94 - 4,08 (m, 3 H) 4,09 - 4,17 (m, 1 H) 4,80 (d, J=9,3 Hz, 1 H) 6,96 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,30 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,39 - 7,46 (m, 1 H) 7,52 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 7,58 - 7,65 (m, 1 H) 7,68 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 11,2 (bs, 1 H) 12,8 (bs, 1 H).

25 Compuesto 170: clorhidrato del ácido 3-(2-{4-[3-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 1,90 - 2,02 (m, 2 H) 2,83 - 2,95 (m, 4 H) 3,04 - 3,18 (m, 2 H) 3,33 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,47 (d, J=11,9 Hz, 1 H) 3,57 (d, J=11,9 Hz, 1 H) 3,95 - 4,05 (m, 3 H) 4,13 (d, J=11,9 Hz, 1 H) 4,78 (d, J=10,0 Hz, 1 H) 6,96 (J=8,6 Hz, 2 H) 7,16 - 7,23 (m, 1 H) 7,27 - 7,35 (m, 4 H) 10,9 - 11,4 (bs, 1 H) 12,1 - 12,9 (bs, 1 H).

30 Compuesto 171: clorhidrato del ácido 3-(2-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 1,92 - 2,01 (m, 2 H) 2,84 - 2,91 (m, 2 H) 3,01 - 3,16 (m, 3 H) 3,28 - 3,38 (m, 2 H) 3,47 (d, J=12,2 Hz, 2 H) 3,58 (d, J=12,2 Hz, 1 H) 3,93 - 4,01 (m, 1 H) 4,03 - 4,08 (m, 2 H) 4,13 (d, J=12,1 Hz, 1 H) 4,77 (d, J=10,4 Hz, 1 H) 6,95 (d, J=8,9 Hz, 2 H) 7,25 - 7,33 (m, 3 H) 7,46 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 10,8 - 11,4 (bs, 1 H) 12,2 - 12,9 (bs, 1 H).

35

Compuesto 172: clorhidrato del ácido 3-(2-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 1,95 - 2,05 (m, 2 H) 2,69 - 2,76 (m, 2 H) 2,84 - 2,94 (m, 2 H) 3,04 - 3,16 (m, 2 H) 3,28 - 3,37 (m, 2 H) 3,47 (d, J=12,3 Hz, 1 H) 3,56 (d, J=12,3, 1 H) 3,92 - 4,04 (m, 3 H) 4,15 (d, J=12,3 Hz, 1 H) 4,80 (d, J=9,6 Hz, 1 H) 6,95 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,24 - 7,36 (m, 6 H) 10,9 - 11,9 (bs, 1 H) 12,2 - 12,9 (bs, 1 H).

Compuesto 173: clorhidrato del ácido 3-(2-{4-[3-(2-Cloro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 1,97 - 2,09 (m, 2 H) 2,83 - 2,95 (m, 4 H) 3,04 - 3,17 (m, 2 H) 3,33 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,47 (d, J=12,1 Hz, 1 H) 3,56 (d, J=12,1 Hz, 1 H) 3,96 - 4,05 (m, 3 H) 4,13 (d, J=12,1 Hz, 1 H) 4,79 (d, J=10,0 Hz, 1 H) 6,96 (J=8,6 Hz, 2 H) 7,20 - 7,31 (m, 4 H) 7,33 - 7,37 (m, 1 H) 7,40 - 7,45 (m, 1 H) 11,0-11,4 (bs, 1 H) 12,1-12,9 (bs, 1 H).

Compuesto 174: clorhidrato del ácido 3-(2-{4-[3-(2,3-Difluoro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 1,98 - 2,08 (m, 2 H) 2,82 - 2,88 (m, 2 H) 2,88 - 2,94 (m, 2 H) 3,01 - 3,16 (m, 2 H) 3,28 - 3,38 (m, 2 H) 3,47 (d, J=12,2 Hz, 1 H) 3,58 (d, J=12,2 Hz, 1 H) 3,93 - 4,08 (m, 3 H) 4,13 (d, J=12,1 Hz, 1 H) 4,82 (d, J=10,4 Hz, 1 H) 6,95 (d, J=8,9 Hz, 2 H) 7,11 - 7,18 (m, 2 H) 7,22 - 7,32 (m, 3 H) 11,2-11,9 (bs, 1 H) 12,2 - 12,9 (bs, 1 H).

Compuesto 175: clorhidrato del ácido 3-{2-[3-Cloro-4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Punto de fusión 179 - 181°C.

Compuesto 176: clorhidrato del ácido 3-{2-[3-Cloro-4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Punto de fusión 178 - 180°C.

Compuesto 177: clorhidrato del ácido 3-{2-[3-Cloro-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. Punto de fusión 199 - 201°C.

Compuesto 178: clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-2-fluoro-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Punto de fusión 189 - 190°C.

Compuesto 179: clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-2-fluoro-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Punto de fusión 174,5 - 178°C.

Compuesto 180: clorhidrato del ácido 3-{2-[2-Fluoro-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Punto de fusión 201 - 201,5°C.

Compuesto 181: clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-3-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 1,19 (t, J=7,5 Hz, 3 H) 2,75 (q, J=7,5 Hz, 2 H) 2,83 - 2,95 (m, 2 H) 2,99 - 3,18 (m, 2 H) 3,30 - 3,38 (m, 2 H) 3,48 (d, J=12,7 Hz, 1 H) 3,57 - 3,65 (m, 1 H) 3,95 - 4,04 (m, 1 H) 4,10 - 4,17 (m, 1 H) 4,81 (d, J=11,9 Hz, 1 H) 5,26 (s, 2 H) 7,11 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,34 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,46 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,52 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 10,9 - 11,9 (bs, 1 H) 12,2 - 12,9 (bs, 1 H).

Compuesto 182; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 1,17 (t, J=7,5 Hz, 3 H) 2,72 (q, J=7,5 Hz, 2 H) 2,83 - 2,95 (m, 2 H) 3,05 - 3,18 (m, 2 H) 3,29 - 3,38 (m, 2 H) 3,48 (d, J=11,9 Hz, 1 H) 3,55 - 3,65 (m, 1 H) 3,96 - 4,04 (m, 1 H) 4,11 - 4,18 (m, 1 H) 4,82 (d, J=11,9 Hz, 1 H) 5,17 (s, 2 H) 7,10 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,27 - 7,39 (m, 5 H) 11,1 - 11,9 (bs, 1 H) 12,2 - 12,9 (bs, 1 H).

Compuesto 183; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-isopropil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 1,21 (d, J=6,8 Hz, 6 H) 2,84 - 2,96 (m, 2 H) 3,08 - 3,22 (m, 3 H) 3,29 - 3,38 (m, 2 H) 3,48 (d, J=12,8 Hz, 1 H) 3,58 (d, J=12,8 Hz, 1 H) 3,95 - 4,02 (m, 1 H) 4,10 - 4,18 (m, 1 H) 4,82 (d, J=10,1 Hz, 1 H) 5,21 (s, 2 H) 7,10 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,31 - 7,44 (m, 5 H) 11,0 - 11,8 (bs, 1 H) 12,2 - 12,9 (bs, 1 H).

Compuesto 184; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-ciclopropil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 0,64 - 0,76 (m, 2 H) 0,87 - 0,96 (m, 2 H) 2,02 - 2,11 (m, 1 H) 2,85 - 2,97 (m, 2 H) 3,06 - 3,18 (m, 2 H) 3,32 - 3,41 (m, 2 H) 3,48 (d, J=12,4 Hz, 1 H) 3,55 - 3,61 (m, 1 H) 3,97 - 4,03 (m, 1 H) 4,10 - 4,14 (m, 1 H) 4,83 (d, J=10,6 Hz, 1 H) 5,33 (s, 2 H) 7,10 dd, J=6,9 1,6 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,30 - 7,37 (m, 4 H) 11,1 - 11,8 (bs, 1 H) 12,4 - 13,0 (bs, 1 H).

Compuesto 185; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-isobutil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 0,85 (d, J=6,6 Hz, 6 H) 1,78 - 1,90 (m, 1 H) 2,58 (d, J=7,2 Hz, 2 H) 2,84 - 2,92 (m, 2 H) 3,06 - 3,18 (m, 2 H) 3,32 - 3,41 (m, 2 H) 3,41 - 3,53 (m, 2 H) 3,97 - 4,07 (m, 1 H) 4,10 - 4,18 (m, 1 H) 4,83 (d, J=10,5 Hz, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 7,06 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,23 (dd, J=7,1, 1,8 Hz, 1 H) 7,30 - 7,41 (m, 4 H) 11,1 - 11,8 (bs, 1 H) 12,4 - 12,9 (bs, 1 H).

Compuesto 186; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-5,5-dimetil-morfolin-4-il}-propiónico ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 1,37 - 1,47 (m, 6 H) 2,91 - 3,03 (m, 3 H) 3,12 - 3,23 (m, 1 H) 3,51 - 3,64 (m, 2 H) 3,79 - 3,88 (m, 1 H) 3,92 - 4,01 (m, 1 H) 4,93 (d, J=11,9 Hz, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 7,11 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,38 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 1 H) 7,58 (d, J=7,8 Hz, 2 H) 10,9 - 11,3 (bs, 1 H) 12,6 - 13,1 (bs, 1 H).

Compuesto 187; clorhidrato del ácido 3-[5,5-Dimetil-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 0,81 - 0,89 (m, 3 H) 1,17 - 1,47 (m, 16 H) 1,63 - 1,75 (m, 2 H) 2,91 - 3,04 (m, 3 H) 3,12 - 3,23 (m, 1 H) 3,47 - 3,64 (m, 2 H) 3,74 - 3,84 (m, 1 H) 3,91 - 4,03 (m, 3 H) 4,93 (d, J=11,9 Hz, 1 H) 6,95 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,33 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 11,1 (bs, 1 H) 12,8 (bs, 1 H).

Compuesto 188; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Punto de fusión 195 -197°C.

Compuesto 189; clorhidrato del ácido 3-[2-(4-Octiloxi-2-trifluorometil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico Punto de fusión 178,5 -180,5°C.

Compuesto 190; clorhidrato del ácido 3-{6-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2,2-dimetil-morfolin-4-il}-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 1,27 (s, 3 H) 1,53 (s, 3 H) 2,85 - 2,97 (m, 4 H) 3,29 - 3,35 (m, 2 H) 3,46 - 3,53 (m, 2 H) 4,93 (d, J=11,9 Hz, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 7,10 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,33 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,44 - 7,52 (m, 1 H) 7,57 (d, J=7,8 Hz, 2 H) 10,5 - 10,9 (bs, 1 H) 12,5 - 13,0 (bs, 1 H).

Compuesto 191; clorhidrato del ácido 3-[2,2-Dimetil-6-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,86 (t, J=6,8 Hz, 3 H) 1,19 - 1,45 (m, 13 H) 1,54 (s, 3 H) 1,64 - 1,75 (m, 2 H) 2,84 - 3,02 (m, 4 H) 3,24 - 3,36 (m, 2 H) 3,39 - 3,51 (m, 2 H) 3,95 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 4,92 (d, J=10,6 Hz, 1 H) 6,94 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,27 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 10,9 - 11,4 (bs, 1 H) 12,5 - 13,0 (bs, 1 H).

Compuesto 192; 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-propil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico clorhidrato del ácido. Punto de fusión 101 - 103°C.

Compuesto 193; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-isopropil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. Punto de fusión 108 - 110°C.

Compuesto 194; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-prop-1-inil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. Punto de fusión 220 - 224°C.

Compuesto 195; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 2,85 - 2,97 (m, 2 H) 3,06 - 3,18 (m, 2 H) 3,29 - 3,38 (m, 1 H) 3,48 (d, J=11,9 Hz, 1 H) 3,59 (d, J=11,9, 1 H) 3,95 - 4,07 (m, 1 H) 4,09 - 4,18 (m, 1 H) 4,83 (d, J=10,6 Hz, 1 H) 5,16 (s, 2 H) 7,09 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,35 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,48 - 7,52 (m, 2 H) 7,58 - 7,68 (m, 2 H) 11,2 - 11,9 (bs, 1 H) 12,4 - 13,0 (bs, 1 H).

Compuesto 196; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-4-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 2,32 (s, 3 H) 2,83 - 2,92 (m, 2 H) 3,04 - 3,17 (m, 2 H) 3,28 - 3,40 (m, 2 H) 3,47 (d, J=10,6 Hz, 1 H) 3,57 (d, J=10,6 Hz, 1 H) 3,94 - 4,05 (m, 1 H) 4,08 - 4,16 (m, 1 H) 4,83 (d, J=10,2 Hz, 1 H) 5,12 (s, 2 H) 7,04 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,18 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 7,27 - 7,39 (m, 3 H) 7,46 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 11,2 - 12,0 (bs, 1 H) 12,3 - 13,0 (bs, 1 H).

Compuesto 197; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-3-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 2,38 (s, 3 H) 2,81 - 2,89 (m, 2 H) 3,04 - 3,18 (m, 2 H) 3,30 - 3,52 (m, 3 H) 3,55 - 3,61 (m, 1 H) 3,92 - 4,02 (m, 1 H) 4,13 (d, J=12,6 Hz, 1 H) 4,78 (d, J=10,2 Hz, 1 H) 5,17 (s, 2 H) 7,06 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,27 - 7,43 (m, 5 H) 10,8 - 11,5 (bs, 1 H) 12,3 - 13,0 (bs, 1 H).

Compuesto 198; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 285 - 2,97 (m, 2 H) 3,04 - 3,17 (m, 2 H) 3,28 - 3,38 (m, 2 H) 3,42 - 3,51 (m, 1 H) 3,52 - 3,62 (m, 1 H) 3,96 - 4,06 (m, 1 H) 4,09 - 4,17 (m, 1 H) 4,83 (d, J=10,4 Hz, 1 H) 5,16 (s, 2 H) 7,06 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,32 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,49 (dd, J=8,3, 2,1 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,70 (d, J=2,1 Hz, 1 H) 11,2 - 12,0 (bs, 1 H) 12,3 - 12,9 (bs, 1 H).

Compuesto 199; clorhidrato del 4-[4-(2-carboxi-etil)-morfolin-2-il]-fenil éster del ácido 2,6-Dicloro-benzoico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 2,89 - 2,96 (m, 2 H) 3,09 - 3,22 (m, 2 H) 3,30 - 3,41 (m, 2 H) 3,51 (d, J=12,0 Hz, 1 H) 3,70 (d, J=12,0 Hz, 1 H) 4,01 - 4,11 (m, 1 H) 4,15 - 4,23 (m, 1 H) 4,96 (d, J=10,5 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,55 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,61 - 7,73 (m, 3 H)) 11,2 - 11,9 (bs, 1 H) 12,1 - 12,7 (bs, 1 H).

Compuesto 200; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-ciclobutanocarboxílico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 2,40 - 2,53 (m, 2 H) 2,81 - 3,00 (m, H) 3,32 - 3,50 (m, 4 H) 3,54 - 3,66 (m, 1 H) 3,89 - 4,01 (m, 1 H) 4,10 - 4,20 (m, 1 H) 4,75 (d, J=10,8 Hz, 1 H) 5,20 (s, 2 H) 7,10 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,37 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,45 - 7,50 (m, 1 H) 7,55 - 7,59 (m, 2 H) 11,1 (bs, 1 H) 12,6 (bs, 1 H).

Compuesto 201; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-bencilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 2,84 - 2,96 (m, 2 H) 3,05 - 3,09 (m, 1 H) 3,11 - 3,18 (m, 1 H) 3,33 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 3,49 (d, J=11,0 Hz, 1 H) 3,64 (d, J=11,0 Hz, 1 H) 3,97 - 4,06 (m, 1 H) 4,12 - 4,20 (m, 1 H) 4,41 (s, 2 H) 4,87 (1 H) 4,86 (d, J=10,4 Hz, 1 H) 7,31 - 7,39 (m, 3 H) 7,42 - 7,52 (m, 4 H) 11,0 - 12,0 (bs, 1 H) 12,3 - 13,0 (bs, 1 H).

Compuesto 202; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-bencilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 2,84 - 2,96 (m, 2 H) 3,00 - 3,18 (m, 2 H) 3,28 - 3,37 (m, 2 H) 3,47 (d, J=12,0 Hz, 1 H) 3,61 (d, J=12,0 Hz, 1 H) 3,96 - 4,07 (m, 1 H) 4,10 - 4,18 (m, 1 H) 4,32 (s, 2 H) 4,86 (d, J=11,4 Hz, 1 H) 7,23 - 7,35 (m, 4 H) 7,37 - 7,43 (m, 3 H) 7,43 - 7,48 (m, 1 H) 11,2 - 11,9 (bs, 1 H) 12,3 - 12,9 (bs, 1 H).

Compuesto 203; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-bencilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 2,84 - 2,91 (m, 2 H) 3,01 - 3,18 (m, 2 H) 3,30 - 3,38 (m, 2 H) 3,48 (d, J=12,0 Hz, 1 H) 3,63 (d, J=12,0 Hz, 1 H) 3,93 - 4,05 (m, 1 H) 4,12 - 4,19 (m, 1 H) 4,29 (s, 2 H) 4,80 - 4,88 (m, 1 H) 7,17 - 7,24 (m, 1 H) 7,32 - 7,45 (m, 6 H)) 11,0 - 11,6 (bs, 1 H) 12,1 - 12,7 (bs, 1 H).

Compuesto 204; clorhidrato del ácido 3-[2-(4-Octilsulfanil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 0,81 - 0,89 (m, 3 H) 1,19 - 1,31 (m, 8 H) 1,32 - 1,43 (m, 2 H) 1,51 - 1,61 (m, 2 H) 2,86 - 2,92 (m, 2 H) 2,94 - 2,99 (m, 2 H) 3,01 - 3,18 (m, 2 H) 3,27 - 3,37 (m, 2 H) 3,46 (d, J=12,1 Hz, 1 H) 3,60 (d, J=12,1 Hz, 1 H) 3,96 -

4,06 (m, 1 H) 4,10 - 4,18 (m, 1 H) 4,84 (d, J=10,4 Hz, 1 H) 7,28 - 7,36 (m, 4 H) 11,0 - 12,9 (bs, 2 H).

Compuesto 205; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(4,4-Dimetil-ciclohexiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 0,93 (d, J=3,3 Hz, 6 H) 1,22 - 1,32 (m., 2 H) 1,39 - 1,47 (m., 2 H) 1,50 - 1,61 (m., 2 H) 1,75 - 1,84 (m., 2 H) 2,82 - 2,90 (m, 2 H) 3,02 - 3,16 (m, 2 H) 3,26 - 3,59 (m, 4 H) 3,94 (t, J=11,4, 1 H) 4,12 (d, J=11,4 Hz, 1 H) 4,30 - 4,39 (m, 1 H) 4,73 (d, J=11,4 Hz, 1 H) 6,95 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,27 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 10,9 (bs, 1 H) 12,9 (bs, 1 H).

Compuesto 206; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Difluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 2,84 - 2,92 (m, 2 H) 3,04 - 3,16 (m, 2 H) 3,28 - 3,38 (m, 2 H) 3,43 - 3,51 (m, 1 H) 3,53 - 3,61 (m, 1 H) 3,97 (t, J=11,4, 1 H) 4,13 (dd, J=11,4, 2,4 Hz, 1 H) 4,78 (d, J=11,4 Hz, 1 H) 5,12 (s, 2 H) 7,02 - 7,09 (m, 2 H) 7,25 (t, J=7,5 Hz, 1 H) 7,24 - 7,35 (m, 4 H) 7,42 - 7,48 (m, 1 H) 7,57 (dd, J=7,6, 1,9 Hz, 1 H) 11,1 (bs, 1 H) 12,9 (bs, 1 H).

Compuesto 207; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(3-Trifluorometil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Punto de fusión 209 - 211°C.

Compuesto 208; 3-{2-[4-(2-Cloro-6-etil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico clorhidrato del ácido Punto de fusión 214 - 215°C.

Compuesto 209; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-trifluorometoxi-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Punto de fusión 179 - 182°C.

Compuesto 210; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-isopropil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Punto de fusión 206 - 210°C.

Compuesto 211; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Punto de fusión 171,5 - 172,5°C.

Compuesto 212; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-trifluorometil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Punto de fusión 200 - 201°C.

Compuesto 213; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-ciclopropil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Punto de fusión 203 - 204°C.

Compuesto 214; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dietil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 1,15 (t, J=7,5 Hz, 6 H) 1,88 (d, J=11,3 Hz, 1 H) 2,01 - 2,10 (m., 3 H) 2,45 - 2,55 (m., 2 H) 2,66 (q, J=7,4 Hz, 4 H) 2,71 - 2,75 (m., 1 H) 2,80 - 2,85 (m., 1 H) 3,58 - 3,67 (m., 1 H) 3,87 - 3,92 (m., 1 H) 4,37 - 4,42 (m., 1 H) 5,01 (s, 2 H) 7,01 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,11 (d, J=7,8 Hz, 2 H) 7,23 - 7,31 (m, 3 H).

Compuesto 215; clorhidrato del ácido 3-{2-[2-Cloro-4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 2,87 - 2,93 (m, 2 H) 3,04 - 3,20 (m, 2 H) 3,30 - 3,38 (m, 2 H) 3,46 - 3,55 (m, 2 H) 4,02 - 4,11 (m, 1 H) 4,12 - 4,20

(m, 1 H) 5,19 – 5,25 (m, 1 H) 5,27 (s, 2 H) 7,15 (dd, J=8,8, 2,6 Hz, 1 H) 7,28 (d, J=2,6 Hz, 1 H) 7,46 - 7,53 (m, 2 H) 7,59 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 11,8 – 12,9 (bs, 2 H).

Compuesto 216: clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-bencil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 283 - 2,93 (m, 2 H) 2,97 - 3,20 (m, 2 H) 3,22 - 3,39 (m, 2 H) 3,47 (d, J=12,38 Hz, 1 H) 3,55 - 3,66 (m, 1 H) 3,94 - 4,06 (m, 1 H) 4,08 - 4,19 (m, 1 H) 4,28 (s, 2 H) 4,78 - 4,89 (m, 1 H) 7,15 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 7,26 - 7,40 (m, 3 H) 7,53 (d, J=8,08 Hz, 2 H).

Compuesto 217: clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-difluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 288 - 2,95 (m, 2 H) 3,05 - 3,18 (m, 2 H) 3,28 – 3,39 (m, 2 H) 3,42 - 3,51 (m, 1 H) 3,53 - 3,62 (m, 1 H) 3,97 (t, J=11,4, 1 H) 4,13 (d, J=11,4 Hz, 1 H) 4,84 (d, J=11,4 Hz, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 7,08 (d, J=8,7 Hz 2 H) 7,33 (t, J=85 Hz, 1 H) 7,26 - 7,37 (m, 3 H) 7,47 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=7,6, 1,9 Hz, 1 H) 11,8 (bs, 1 H) 12,8 (bs, 1 H).

Compuesto 218: clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-difluorometoxi-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico: Punto de fusión 192 – 193°C.

Compuesto 230: clorhidrato del ácido 3-[2-(3-Benciloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico Punto de fusión 222 - 225°C.

Compuesto 231: clorhidrato del ácido 3-[2-(3-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico Punto de fusión 218 - 220°C.

Compuesto 232: clorhidrato del ácido 3-{2-[3-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Punto de fusión 229 - 230°C.

Compuesto 233: clorhidrato del ácido 3-{2-[3-(2-Cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Punto de fusión 233 - 234°C.

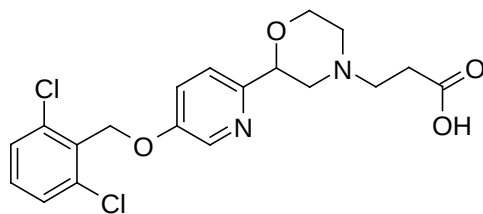
Compuesto 234: ácido 3-[2-(4-Benciloxi-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 1,91 – 1,99 (m, 2 H) 2,11 - 2,19 (m, 1 H) 2,25 - 2,33 (m, 1 H) 2,47 - 2,54 (m, 3 H) 2,72 - 2,83 (m, 1 H) 2,91 - 3,04 (m, 2 H) 3,81 - 3,88 (m, 1 H) 5,01 (s, 2 H) 6,88 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,18 - 7,39 (m, 7 H).

Compuesto 235: clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-benciloxi)-fenil]-tiomorfolin-4-il}-propiónico Punto de fusión 178 – 182°C

Compuesto 236: clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-tiomorfolin-4-il}-propiónico ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 289 - 2,99 (m, 3 H) 3,10 – 3,20 (m, 1 H) 3,33 - 3,54 (m, 4 H) 3,71 – 3,83 (m, 2 H) 4,54 – 4,60 (m, 1 H) 5,23 (s, 2 H) 7,11 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,32 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,46 - 7,52 (m, 1 H) 7,55 - 7,59 (m, 2 H) 11,4 (bs, 1 H) 12,8 (bs, 1 H).

Compuesto 237: ácido 3-[2-(4-Octiloxi-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 0,84 - 0,90 (m, 3 H) 1,23 - 1,34 (m, 8 H) 1,35 - 1,42 (m, 2 H) 1,64

- 1,73 (m, 2 H) 2,26 - 2,34 (m, 1 H) 2,35 - 2,41 (m, 2 H) 2,41 - 2,48 (m, 1 H) 2,57 - 2,63 (m, 1 H) 2,64 - 2,70 (m, 2 H) 2,81 - 2,89 (m, 1 H) 3,02 - 3,14 (m, 2 H) 3,89 - 3,96 (m, 3 H) 6,86 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,26 (d, J=8,8 Hz, 2 H).



5 Compuesto 238; clorhidrato del ácido 3-{2-[5-(2,6-Dicloro-benciloxi)-piridin-2-il]-morfolin-4-il}-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 288 - 2,97 (m, 2 H) 3,11 - 3,26 (m, 2 H) 3,32 - 3,44 (m, 2 H) 3,52 (d, J=11,9 Hz, 1 H) 3,74 (d, J=11,9 Hz, 1 H) 4,06 - 4,21 (m, 2 H) 5,01 (d, J=11,9 Hz, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 7,38 (bs, 1 H) 7,47 - 7,55 (m, 2 H) 7,56 - 7,61 (m, 2 H) 7,69 (dd, J=8,7, 3,0 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=3,0 Hz, 1 H) 11,8 (bs, 1 H).

10 Compuesto 239; clorhidrato del ácido 3-{2-[4-(2-Oxo-2-fenil-etil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 284 - 2,92 (m, 2 H) 3,00 - 3,18 (m, 2 H) 3,28 - 3,38 (m, 2 H) 3,42 - 3,51 (m, 1 H) 3,58 - 3,66 (m, 1 H) 3,94 - 4,04 (m, 1 H) 4,11 - 4,19 (m, 1 H) 4,42 (s, 2 H) 4,79 - 4,87 (m, 1 H) 7,28 - 7,37 (m., 4 H) 7,54 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 7,65 (t, J=7,0 Hz, 1 H) 8,05 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 11,2 (bs, 1 H) 12,8 (bs, 1 H)

15 Método C:

20 Compuesto 69; ácido 3-{2-[4-(3-Metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico: éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(3-Metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico se disolvió en una solución 4M de HCl en 1,4-dioxano (1 ml, 4 mmol) y se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. Con posterioridad, el solvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para producir ácido 3-{2-[4-(3-Metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,00 min (Sistema B). Condiciones para la LC-MS preparativa: Inyección del producto en bruto disuelto en 2700 □ DMSO/CH₃CN 1:2; columna Waters SunFire Prep OBD C18 Columna 5 μm 30 x 100 mm, fase móvil agua/CH₃CN/HCOOH 0,1% 40 ml/min, ciclo 8,5 min 5%-100% CH₃CN, detección con UV 225nm.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un modo similar: Compuesto 70; ácido 3-{2-[4-(5-Bromo-2-metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,26 min (Sistema B).

30 Compuesto 71; ácido 3-{2-[4-(2,4-Dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,61 min (Sistema B).

Compuesto 72; ácido 3-{2-[4-(2,3-Dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 0,99 min (Sistema B).

- Compuesto 73; ácido 3-[2-(4-Ciclopentilmetoxi-2-metil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico
Rt = 1,05 min (Sistema B).
- Compuesto 74; ácido 3-{2-[4-(2,5-Dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico Rt = 1,10 min (Sistema B).
- 5 Compuesto 75; ácido 3-{2-[2-Metil-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
Rt = 0,68 min (Sistema B).
- Compuesto 76; ácido 3-{2-[2-Metil-4-(naftalen-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico Rt = 1,10 min (Sistema B).
- Compuesto 77; 3-{2-[4-(Benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico ácido Rt =
10 1,01 min (Sistema B).
- Compuesto 78; ácido 3-{2-[4-(2-Metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico Rt = 0,92 min (Sistema B).
- Compuesto 79; ácido 3-{2-[2-Metil-4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico Rt = 0,71 min (Sistema B).
- 15 Compuesto 80; ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico Rt = 1,04 min (Sistema B).
- Compuesto 81; ácido 3-{2-[4-(2,5-Dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico Rt = 0,93 min (Sistema B).
- Compuesto 82; ácido 3-{2-[4-(2-Bromo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
20 propiónico Rt = 1,05 min (Sistema B).
- Compuesto 83; ácido 3-{2-[2-Metil-4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
Rt = 1,04 min (Sistema B).
- Compuesto 84; ácido 3-{2-[4-(6,6-Dimetil-biciclo[3,1,1]hept-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-
morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,21 min (Sistema B).
- 25 Compuesto 85; ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico Rt = 1,03 min (Sistema B).
- Compuesto 86; ácido 3-{2-[4-(Bifenil-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico Rt = 1,13 min (Sistema B).
- Compuesto 87; ácido 3-{2-[2-Metil-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-
30 propiónico Rt = 1,06 min (Sistema B).
- Compuesto 88; ácido 3-{2-[4-(3,5-Dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico Rt = 1,13 min (Sistema B).
- Compuesto 89; ácido 3-{2-[2-Metil-4-(3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico Rt = 1,09 min (Sistema B).
- 35 Compuesto 90; ácido 3-{2-[4-(4-Cloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico Rt = 1,06 min (Sistema B).

- Compuesto 91; ácido 3-{2-[4-(4-Isopropil-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,14 min (Sistema B).
- Compuesto 92; ácido 3-{2-[2-Metil-4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,15 min (Sistema B).
- 5 Compuesto 93; 3-{2-[4-(4-Metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico ácido Rt = 0,92 min (Sistema B).
- Compuesto 94; ácido 3-{2-[2-Metil-4-(2-fenetil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,19 min (Sistema B).
- Compuesto 95; ácido 3-{2-[4-(3,4-Dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 0,86 min (Sistema B).
- 10 Compuesto 96; ácido 3-{2-[4-(3,5-Dimetil-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,08 min (Sistema B).
- Compuesto 97; ácido 3-{2-[4-(4-Benciloxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,05 min (Sistema B).
- 15 Compuesto 98; ácido 3-{2-[2-Metil-4-(tiofen-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 0,90 min (Sistema B).
- Compuesto 99; ácido 3-{2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,03 min (Sistema B).
- Compuesto 100; 3-{2-[4-(3-Benciloxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico ácido Rt = 1,15 min (Sistema B).
- 20 Compuesto 101; ácido 3-{2-[4-(4-Fluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,01 min (Sistema B).
- Compuesto 102; ácido 3-{2-[4-(Bifenil-4-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,14 min (Sistema B).
- 25 Compuesto 103; ácido 3-{2-[4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,03 min (Sistema B).
- Compuesto 104; ácido 3-{2-[2-Metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 0,75 min (Sistema B).
- Compuesto 105; ácido 3-{2-[4-(4-Butoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,05 min (Sistema B).
- 30 Compuesto 106; ácido 3-[2-(4-Ciclohexilmetoxi-2-metil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico Rt = 1,10 min (Sistema B).
- Compuesto 107; ácido 3-{2-[2-Metil-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 0,83 min (Sistema B).
- 35 Compuesto 108; ácido 3-{2-[2-Metil-4-(3-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,05 min (Sistema B).

- Compuesto 109; ácido 3-{2-[4-(2,3-Difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,03 min (Sistema B).
- Compuesto 110; ácido 3-{2-[2-Metil-4-(4-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,12 min (Sistema B).
- 5 Compuesto 111; ácido 3-{2-[4-(3-Cloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,05 min (Sistema B).
- Compuesto 112; ácido 3-{2-[2-Metil-4-(tetrahidro-piran-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 0,91 min (Sistema B).
- Compuesto 113; ácido 3-{2-[2-Metil-4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,08 min (Sistema B).
- 10 Compuesto 114; 3 ácido -{2-[4-(3,4-Difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,05 min (Sistema B).
- Compuesto 115; ácido 3-{2-[2-Metil-4-(2,3,4-trimetoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 0,91 min (Sistema B).
- 15 Compuesto 116; ácido 3-{2-[4-(Ciclohex-3-enilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,07 min (Sistema B).
- Compuesto 117; ácido 3-{2-[4-(4-Butil-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,22 min (Sistema B).
- Compuesto 118; ácido 3-{2-[2-Metil-4-(4-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,05 min (Sistema B).
- 20 Compuesto 119; ácido 3-{2-[4-(3-Dimetilamino-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 0,86 min (Sistema B).
- Compuesto 120; ácido 3-{2-[2-Metil-4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 0,66 min (Sistema B).
- 25 Compuesto 121; ácido 3-{2-[4-(2-Yodo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,07 min (Sistema B).
- Compuesto 122; ácido 3-{2-[4-(3,5-Dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,00 min (Sistema B).
- Compuesto 123; ácido 3-{2-[4-(2,4-Difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,03 min (Sistema B).
- 30 Compuesto 124; ácido 3-{2-[2-Metil-4-(2,4,5-trimetoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 0,88 min (Sistema B).
- Compuesto 125; ácido 3-{2-[4-(3-Bromo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,08 min (Sistema B).
- 35 Compuesto 126; ácido 3-{2-[4-(4-Bromo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,07 min (Sistema B).

Compuesto 127; ácido 3-{2-[4-(4-ter-butil-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,18 min (Sistema B).

Compuesto 128; ácido 3-{2-[4-(2,5-Difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 1,02 min (Sistema B).

- 5 Compuesto 129; ácido 3-{2-[2-Metil-4-(tetrahidro-furan-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Rt = 0,83 min (Sistema B).

Método D:

- Compuesto 130; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico: éster ter-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico (1,23 g; 2,6 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (15 ml). TFA (5 ml) se agregó y la mezcla resultante se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se sometió a tratamiento con iPr₂O. El precipitado se recolectó por filtración sobre para producir sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 2,27 - 2,38 (2 H, m), 2,83 (2 H, t, J=7,6 Hz), 3,07 (1 H, t, J=11,7Hz), 3,13 - 3,28 (1 H, m), 3,39 (2 H, t, J=7,7 Hz), 3,48 - 3,69 (2 H, m), 3,83 - 3,98 (1 H, m), 4,18 (1 H, d), 4,90 (1 H, d, J=10,6 Hz), 5,22 (2 H, d), 6,88 - 7,01 (2 H, m), 7,34 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,43 - 7,52 (1 H, m), 7,58 (2 H, d).
- 10
- 15

El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con un modo similar:

- 20 Compuesto 131; sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-3-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 2,73 - 2,90 (m, 2 H) 3,07 - 3,26 (m, 2 H) 3,28 - 3,45 (m, 2 H) 3,51 (d, J=12,1 Hz, 1 H) 3,71 (d, J=12,1 Hz, 1 H) 3,90 (t, J=12,1 Hz, 1 H) 4,20 (d, J=10,7 Hz, 1 H) 4,81 (d, J=10,7 Hz, 1 H) 5,38 (s, 2 H) 7,47 - 7,53 (m, 1 H) 7,56 - 7,63 (m, 3 H) 7,65 - 7,75 (m, 2 H) 10,84 (br. s., 1 H) 12,42 (br. s., 1 H).
- 25

Método E:

- Compuesto 132; ácido {2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-acético: Una mezcla de etil éster del ácido {2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-acético (0,62 g; 1,5 mmol), NaOH 2M acuoso (5 ml) y etanol (25 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Con posterioridad, se agregó HCl 1M acuoso (9,8 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se sometió a tratamiento con NH₄Cl saturado y CH₂Cl₂. El precipitado formado se recolectó por filtración sobre, se lavó con pequeñas cantidades de agua y etanol, y se secó al vacío para producir {2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-acético ácido (0,41 g). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 2,23 (t, J= 10 Hz, 1 H) 2,40 (dt, J=10 Hz J=3 Hz, 1 H) 2,76 - 2,83 (m, 1 H) 2,86 - 2,93 (m, 1 H) 3,13 - 3,25 (m, 2 H) 3,67 (dt, J= 11 Hz J=2 Hz, 1 H) 3,87 - 3,95 (m, 1 H) 4,46 (dd, J=10 Hz J=2
- 30
- 35

Hz, 1H) 5,21 (s, 2 H) 6,99 – 7,06 (m, 2 H) 7,26 – 7,32 (m, 2 H) 7,44 – 7,50 (m, 1 H) 7,57 (d, J=7 Hz, 2 H) 12,3 (br. s, 1 H).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un modo similar:

5 Compuesto 219; ácido 3-{2-[4-(Indan-1-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Punto de fusión 124 – 129,5°C.

Compuesto 220; ácido 3-{2-[4-(7-Metil-indan-1-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico Punto de fusión 134 – 139°C.

Compuesto 221; 3-{2-[4-(2,3-Dihidro-benzofuran-3-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico ácido. Punto de fusión 141,5 – 144,5°C.

10 Compuesto 222; ácido 3-(2-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-alililoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) □ ppm 233 (t, J=11,7 Hz, 1 H) 2,47 - 2,59 (m, 3 H) 2,74 - 2,86 (m, 2 H) 2,98 - 3,10 (m, 2 H) 3,87 (td, J=11,9, 2,4 Hz, 1 H) 4,13 (dd, J=11,9, 2,4 Hz, 1 H) 4,55 (dd, J=10,5, 2,5 Hz, 1 H) 4,69 (dd, J=5,7, 1,6 Hz, 2 H) 6,32 - 6,42 (m, 1 H) 6,68 (d, J=16,0 1 H) 6,95 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,23 - 7,36 (m, 6 H).

15 Compuesto 223; ácido 3-{2-[4-(3-Fenil-prop-2-iniloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) □ ppm 233 (t, J=11,7 Hz, 1 H) 2,47 - 2,60 (m, 3 H) 2,74 - 2,86 (m, 2 H) 2,98 - 3,11 (m, 2 H) 3,87 (td, J=11,9, 2,5 Hz, 1 H) 4,13 (dd, J=11,9, 2,4 Hz, 1 H) 4,55 (dd, J=10,5, 2,5 Hz, 1 H) 4,91 (s, 2 H) 7,03 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,25 - 7,36 (m, 5 H) 7,40 - 7,46 (m, 2 H).

20 Compuesto 224; 3-(2-{4-[3-fenil-alililoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico ácido 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) □ ppm 232 (t, J=11,7 Hz, 1 H) 2,47 - 2,59 (m, 3 H) 2,75 - 2,87 (m, 2 H) 2,98 - 3,11 (m, 2 H) 3,87 (td, J=11,9, 2,5 Hz, 1 H) 4,14 (dd, J=10,5, 2,4 Hz, 1 H) 4,55 (dd, J=10,5, 2,4 Hz, 1 H) 4,70 (dd, J=5,7, 1,6 Hz, 2 H) 6,36 - 6,44 (m, 1 H) 6,69 (d, J=15,9 1 H) 6,95 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,22 - 7,43 (m, 7 H).

25 Compuesto 225; ácido 3-(2-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-prop-2-iniloxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) □ ppm 2,28 - 2,36 (m, 1 H) 2,47 - 2,59 (m, 3 H) 2,73 - 2,86 (m, 2 H) 3,01 (d, J=11,5 Hz, 1 H) 3,08 (d, J=11,5 Hz, 1 H) 3,86 - 3,91 (m, 1 H) 4,11 - 4,16 (m, 1 H) 4,53 - 4,58 (m, 1 H) 4,89 (s, 2 H) 7,03 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,25 - 7,37 (m, 6 H).

30 Compuesto 226; ácido 3-{2-[4-(4-Metoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 203 - 2,12 (m, 1 H) 2,20 - 2,28 (m, 1 H) 2,41 - 2,48 (m, 2 H) 2,63 - 2,71 (m, 2 H) 2,82 - 2,87 (m, 1 H) 2,88 - 2,96 (m, 1 H) 3,58 - 3,71 (m, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,89 - 3,96 (m, 1 H) 4,35 - 4,44 (m, 1 H) 5,00 (s, 2 H) 6,88 - 6,99 (m, 4 H) 7,25 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,37 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 12,3 (bs, 1 H).

35 Compuesto 227; ácido 3-{2-[4-(2-Metoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 190 - 1,98 (m, 1 H) 2,08 - 2,17 (m, 1 H) 2,36 - 2,44 (m,

2 H) 2,54 - 2,61 (m, 2 H) 2,73 - 2,79 (m, 1 H) 2,82 - 2,88 (m, 1 H) 3,55 - 3,65 (m, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,87 - 3,93 (m, 1 H) 4,35 - 4,40 (m, 1 H) 5,03 (s, 2 H) 6,91 - 6,99 (m, 3 H) 7,05 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 7,27 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,30 - 7,40 (m, 2 H) 12,1 - 12,6 (bs, 1 H).

Método F:

- 5 Compuesto 133; ácido 3-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-3-oxo-propiónico: A una solución de etil éster del ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-3-oxo-propiónico (0,46 g; 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y agua (1 ml) se agregó hidróxido de litio (54,3 mg; 2,3 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 3 horas. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla resultante se cargó sobre una PE-AX columna [ISOLUTE (Biotage AB); 0,58 mmol/g, 10g]. La columna se lavó con CH₃CN y a continuación el requerido compuesto se eluyó con 20 % v/v TFA en CH₃CN. Las fracciones que contienen compuesto se concentraron al vacío para producir ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-3-oxo-propiónico (0,40 g) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 0,83 - 0,89 (m, 3 H) 1,22 - 1,34 (m, 8 H) 1,39 (d, J=7,52 Hz, 2 H) 1,65 - 1,73 (m, 2 H) 15 3,75 (d, J=1,20 Hz, 1 H) 3,91 - 3,99 (m, 3 H) 4,27 (br. s., 1 H) 6,89 (dd, J=8,58, 3,16 Hz, 2 H) 7,28 (dd, J=8,43, 3,91 Hz, 2 H)

- Compuesto 151: ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-3-oxo-propiónico se obtuvo de acuerdo con un modo similar. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ ppm 2,71 - 2,79 (m, 2 H) 3,41 - 3,49 (m, 1 H) 3,56 - 3,72 (m, 3 H) 20 4,28 - 4,45 (m, 2 H) 4,70 - 4,76 (m, 1 H) 5,07 (s, 2 H) 6,98 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,27 - 7,45 (m, 7 H).

Método G:

- Compuesto 134; sal de trietilamonio del ácido 2,2-Difluoro-3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico: A una solución de etil éster del ácido 2,2-difluoro-3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico (0,55 g; 1,3 mmol) en THF (5 ml) y agua (1 ml) se agregó Hidróxido de litio (0,06 g; 2,6 mmol) y se agitó a 70°C durante 3 horas. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla de reacción se cargó sobre una columna SCX-3 [ISOLUTE (Biotage AB); 0,61 mmol/g, 15g]. La columna se lavó con CH₃CN (4 x 15 ml) y con posterioridad el requerido compuesto se eluyó con CH₃CN + 10% Et₃N (2 x 15 ml). Las fracciones que contienen compuesto se concentraron al vacío para producir ácido 2,2-Difluoro-3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico como la sal de trietilamonio (0,45 g). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) □ ppm 0,85 - 0,92 (m, 1 H) 0,88 (s, 1 H) 1,13 (d, J=6,32 Hz, 5 H) 1,30 (t, J=7,37 Hz, 10 H) 1,43 (qd, J=7,22, 6,92 Hz, 1 H) 1,72 - 1,79 (m, J=7,30, 7,30, 7,07, 6,62 Hz, 1 H) 2,99 - 3,04 (m, 1 H) 3,06 (s, 1 H) 30 3,09 (br. s., 1 H) 3,09 - 3,15 (m, 2 H) 3,11 (d, J=7,52 Hz, 2 H) 3,77 - 3,85 (m, 1 H) 3,92 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 6,84 (d, J=8,73 Hz, 1 H) 7,24 (d, J=8,73 Hz, 1 H).

Compuesto 150; sal de trietilamonio del ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2,2-difluoro-propiónico: se obtuvo de acuerdo con un modo similar. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 2,18 (t, J=10,8 Hz, 1 H) 2,32 - 2,42 (m, 1 H) 2,77 - 2,94 (m, 4 H) 3,56 - 3,65 (m, 1 H) 3,82 - 3,90 (m, 1 H) 4,34 - 4,41 (m, 1 H) 5,21 (s, 2 H) 7,02 (d, J=8,6 Hz, 2 H) 7,27 (d, J=8,6 Hz, 2 H) 7,44 - 7,50 (m, 1 H) 7,56 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 10,4 (bs, 1 H).

Método H:

Compuesto 135; 2-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etanol: A una solución de 2-(4-octiloxi-fenil)-4-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-morfolina (1,85 g; 4,4 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó ácido p-toluensulfónico monohidrato (0,84 g; 4,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre solución acuosa al 5% de NaHCO₃ y EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío para producir 2-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etanol (1,44 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) □ ppm 0,85 - 0,92 (m, 3 H) 1,23 - 1,37 (m, 7 H) 1,39 - 1,48 (m, 2 H) 1,71 - 1,81 (m, 2 H) 2,05 (s, 1 H) 2,15 - 2,24 (m, 1 H) 2,36 (td, J=11,44, 3,31 Hz, 1 H) 2,53 - 2,62 (m, 2 H) 2,79 (dd, J=11,44, 1,50 Hz, 1 H) 3,32 (d, J=1,50 Hz, 1 H) 3,61 - 3,68 (m, 2 H) 3,76 - 3,88 (m, 1 H) 3,94 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,03 (dd, J=11,44, 1,81 Hz, 1 H) 4,48 (dd, J=10,23, 2,11 Hz, 1 H) 6,84 - 6,89 (m, 2 H) 7,24 - 7,30 (m, 2 H)

Compuesto 141; 2-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-etanol se obtuvo de acuerdo con un modo similar. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 3,06 - 3,28 (m, 4 H) 3,48 - 3,66 (m, 2 H) 3,81 (t, J=4,6 Hz, 2 H) 3,98 - 4,09 (m, 1 H) 4,10 - 4,19 (m, 1 H) 4,86 (d, J=10,6 Hz, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 5,42 (bs., 1 H) 7,11 (d, J=8,6 Hz, 2 H) 7,34 (d, J=8,6 Hz, 2 H) 7,45 - 7,51 (m, 1 H) 7,57 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 10,9 (s, 1H)

Método I:

Compuesto 136; ácido {3-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propil}-fosfónico: A una solución de éster dietílico del ácido {3-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propil}-fosfónico (1,06 g; 2,26 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agregó bromotrimetilsilano (2,38 ml; 18,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Con posterioridad la mezcla se concentró al vacío, redisoluto en MeOH (10 ml), y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío y se trató con iPr₂O. El precipitado se recolectó por filtración sobre y se secó con aplicación de vacío para dar ácido {3-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propil}-fosfónico (0,82 g; 69,8%) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 1,06 (t, 3 H) 1,06 - 1,25 (m, 8 H) 1,24 - 1,35 (m, 2 H) 1,42 - 1,68 (m, 4 H) 1,73 - 1,94 (m, 2 H) 2,83 - 3,04 (m, 2 H) 3,10 (t, 2 H) 3,37 (d, J=12,04 Hz, 1 H) 3,43 (d, J=12,04 Hz, 1 H) 3,72 - 3,91 (m, 3 H) 4,04 (d,

J=12,34 Hz, 1 H) 4,64 (d, J=10,83 Hz, 1 H) 6,83 (d, J=8,43 Hz, 2 H) 7,20 (d, J=8,43 Hz, 2 H).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con un modo similar:

5 Compuesto 137; ácido {2-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etil}-fosfónico 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,79 - 0,90 (m, 3 H) 1,15 - 1,45 (m, 9 H) 1,62 - 1,74 (m, 2 H) 2,04 - 2,20 (m, 2 H) 3,03 - 3,23 (m, 2 H) 3,25 - 3,39 (m, 2 H) 3,57 (d, J=11,74 Hz, 1 H) 3,67 (d, J=12,04 Hz, 1 H) 3,84 - 3,99 (m, 3 H) 4,09 - 4,22 (m, 1 H) 4,72 (d, J=10,53 Hz, 1 H) 6,94 (d, J=8,43 Hz, 2 H) 7,29 (d, J=8,73 Hz, 2 H).

10 Compuesto 146; ácido (3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propil)-fosfónico; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 1,57 - 1,69 (m, 2 H) 1,86 - 2,00 (m, 2H) 3,05 - 3,27 (m, 4 H) 3,47 - 3,65 (m, 2 H) 3,90 (d, J=12,8 Hz, 1 H) 4,18 (d, J=12,8 Hz 1 H) 4,72 (d, J=10,9 Hz, 1 H) 5,24 (s, 2H) 7,11 (d, J=8,6 Hz, 2 H) 7,37 (d, J=8,6 Hz, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 1H) 7,58 (d, J=8,3 Hz, 2H) 9,80 -10,20 (bs, 1H).

Método J:

15 Compuesto 138; mono-{2-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etil} éster del ácido fosfórico: Una solución de 2-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etil éster de di-ter-butil éster del ácido fosfórico (0,69 g; 1,31 mmol) en TFA (3 ml) y CH₂Cl₂ (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Con posterioridad, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trató con iPr₂O. El precipitado se recolectó por filtración
20 sobre y se secó al vacío hasta la mañana siguiente para producir sal del ácido mono-{2-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etil} éster del ácido fosfórico (0,42 g) 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,63 - 0,79 (m, 3 H) 0,98 - 1,32 (m, 9 H) 1,45 - 1,58 (m, 2 H) 2,86 - 3,07 (m, 2 H) 3,13 - 3,28 (m, 2 H) 3,29 - 3,47 (m, 2 H) 3,68 - 3,83 (m, 3 H) 3,89 - 4,06 (m, 3 H) 4,57 (d, J=10,53 Hz, 1 H) 6,77 (d, J=8,43 Hz, 2 H) 7,10 (d, J=8,43 Hz, 2 H).

25 Método K:

Compuesto 149; 2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-4-(1(2)H-tetrazol-5-ilmetil)-morfolina, como clorhidrato: A 2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolina, como clorhidrato (0,30 g; 0,80 mmol) se agregó NaOH 2 M acuoso y EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. La 2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolina obtenida se mezcló con NaI (24,0 mg; 0,16 mmol), 5-clorometil-
30 1(2)H-tetrazol (0,11 g; 0,96 mmol), K₂CO₃ (0,33 g; 2,40 mmol), y CH₃CN (10 ml) en un frasco de pírex cerrado. La mezcla resultante se calentó a 100°C, hasta la mañana siguiente. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: MeOH 1:1) para producir 2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-4-(1(2)H-tetrazol-5-ilmetil)-
35 morfolina La base libre se disolvió en una solución 4M de HCl in 1,4-dioxano (4 ml, 16

mmol) y se agitó a temperatura ambiente, durante una hora. Con posterioridad la mezcla se concentró al vacío y el residuo se trató con iPr₂O. El precipitado se recolectó por filtración sobre y se secó con aplicación de vacío para producir 2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-4-(1(2)H-tetrazol-5-ilmetil)-morfolina, como clorhidrato (0,13 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 1,96 (t, J=10,9 Hz, 1 H) 2,13 - 2,21 (m, 1 H) 2,73 - 2,79 (m, 1 H) 2,84 - 2,90 (m, 1 H) 3,55 - 3,64 (m, 3 H) 3,84 - 3,91 (m, 1 H) 4,34 - 4,39 (m, 1 H) 5,21 (s, 2 H) 7,00 (d, J=8,6 Hz, 2 H) 7,24 (d, J=8,6 Hz, 2 H) 7,44 - 7,50 (m, 1 H) 7,56 (d, J=8,3 Hz, 2 H).

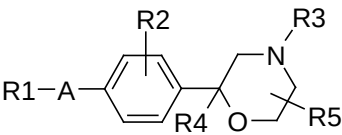
Método L:

10 Compuesto 228; 2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-4-[2-(2H-tetrazol-5-il)-etil]-morfolina, como clorhidrato: A una solución de 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propionitrilo (0,30 g; 0,77 mmol) en xileno (10 ml) se agregó cloruro de tributilestaño (0,46 ml; 1,7 mmol) y NaN₃ (110 mg; 1,7 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120°C durante dos días. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla se sometió a tratamiento con metanol (10 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc: metanol 90:10 hasta 50:50) para producir 2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-4-[2-(2H-tetrazol-5-il)-etil]-morfolina como la base libre (0,30 g). La base libre se sometió a tratamiento con una solución de HCl en 1,4-dioxano, después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la sal se precipitó. La sal se recolectó por filtración sobre, se lavó con Et₂O y se secó al vacío para producir 2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-4-[2-(2H-tetrazol-5-il)-etil]-morfolina, como clorhidrato (0,30 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 3,15 - 3,29 (m, 2 H) 3,53 - 3,75 (m, 6 H) 4,06 - 4,22 (m, 2 H) 4,94 (d, J=11,0 Hz, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 7,11 (d, J=8,6 Hz, 2 H) 7,36 (d, J=8,6 Hz, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 1 H) 7,58 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 12,31 (bs, 1 H).

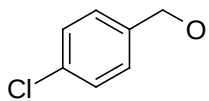
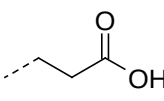
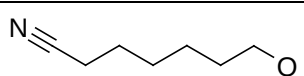
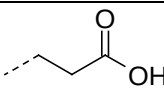
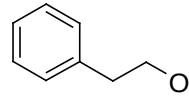
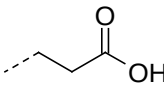
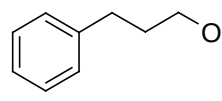
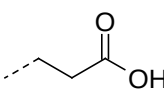
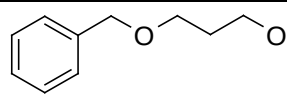
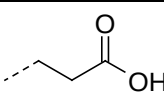
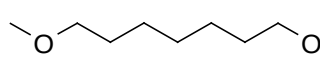
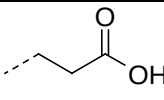
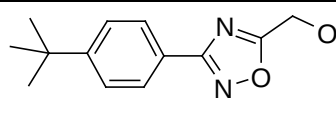
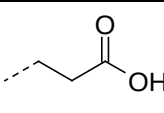
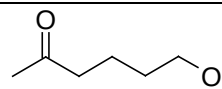
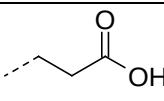
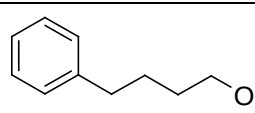
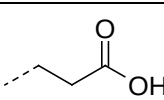
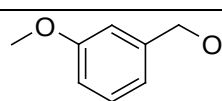
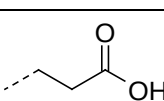
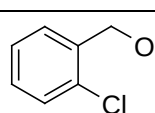
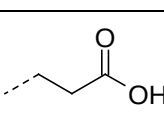
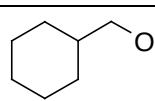
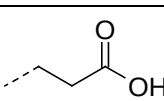
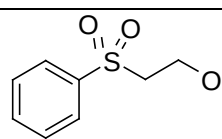
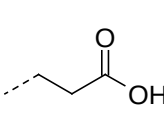
Método M:

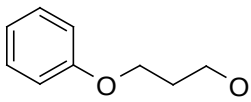
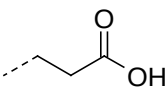
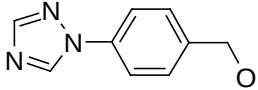
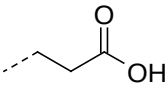
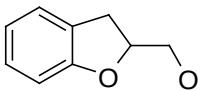
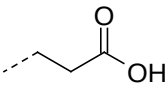
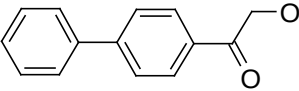
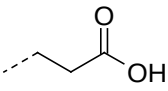
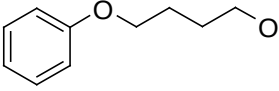
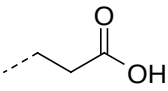
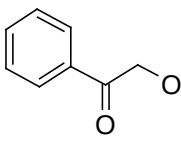
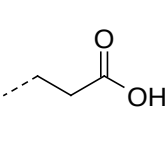
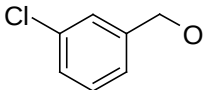
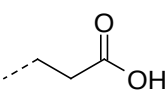
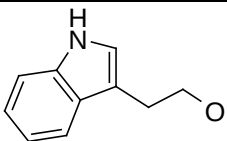
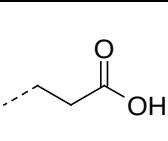
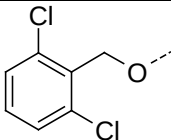
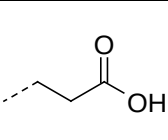
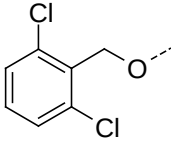
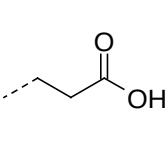
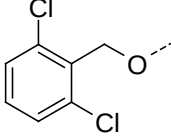
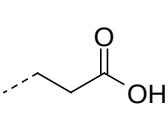
25 Compuesto 229; ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2,2-dimetil-propiónico: A una suspensión de éster metílico del ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2,2-dimetil-propiónico (1,05 g; 2,32 mmol) en THF (21 ml) y agua (5,25 ml) se agregó LiOH (111,2 mg; 4,64 mmol). La mezcla resultante se agitó durante dos días a 50°C. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla de reacción se neutralizó (pH 7) con HCl 1M acuoso (4,64 ml), se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo sólido se trituroó con iPr₂O (10 ml) y se recolectó por filtración sobre para producir ácido 3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2,2-dimetil-propiónico (0,72 g) como un polvo blanco.

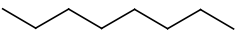
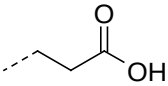
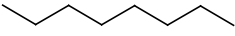
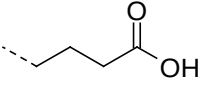
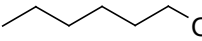
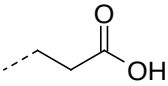
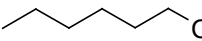
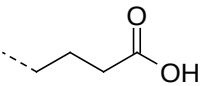
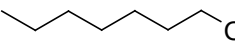
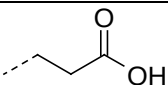
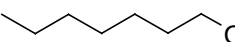
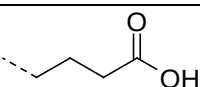
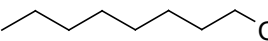
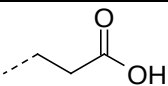
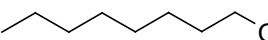
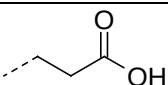
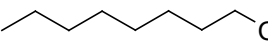
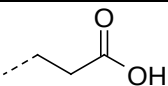
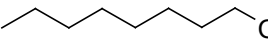
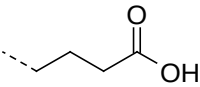
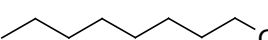
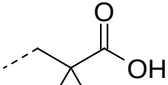
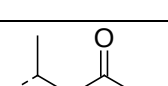
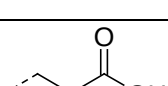
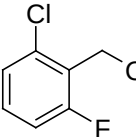
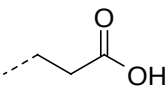
Tablas

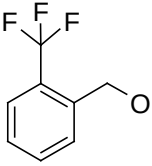
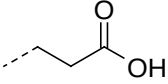
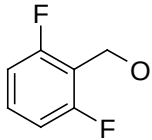
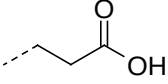
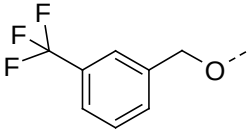
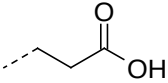
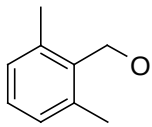
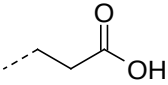
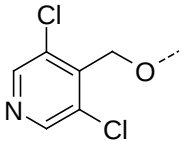
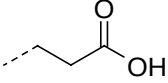
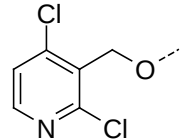
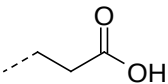
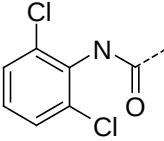
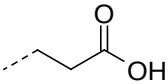
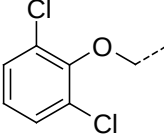
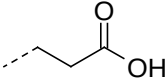
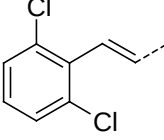
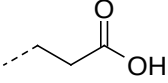
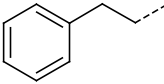
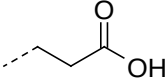


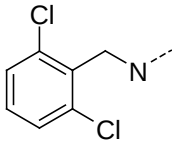
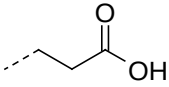
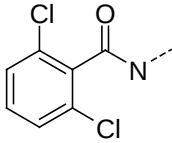
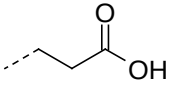
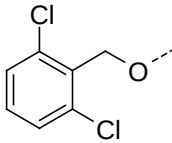
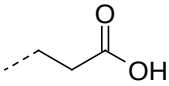
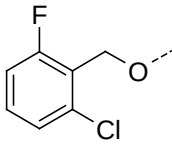
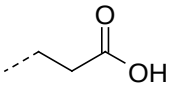
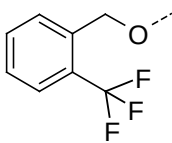
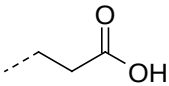
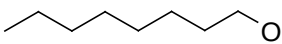
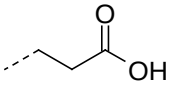
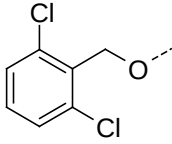
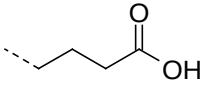
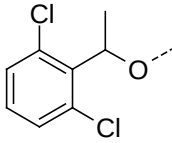
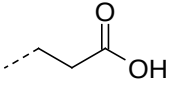
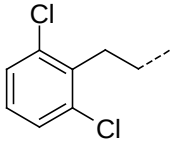
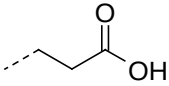
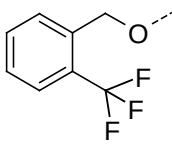
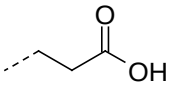
Comp no.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
1		H		H	H	A
2		H		H	H	A
3		H		H	H	A
4		H		H	H	A
5		H		H	H	A
6		H		H	H	A
7		H		H	H	A
8		H		H	H	A
9		H		H	H	A
10		H		H	H	A
11		H		H	H	A
12		H		H	H	A

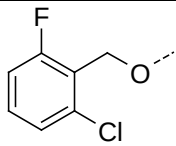
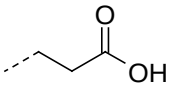
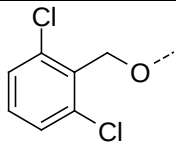
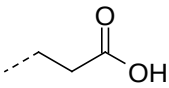
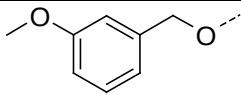
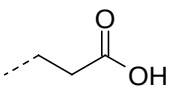
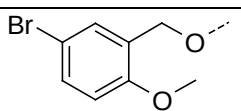
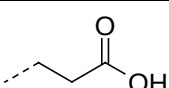
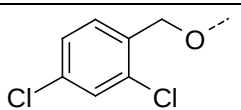
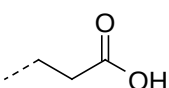
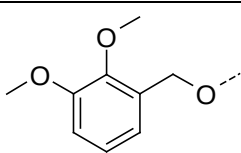
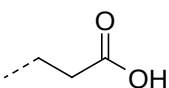
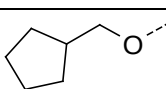
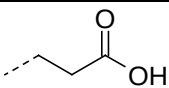
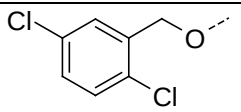
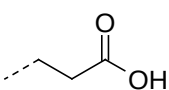
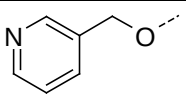
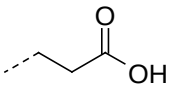
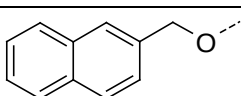
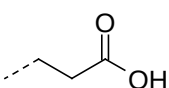
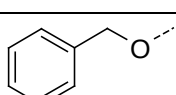
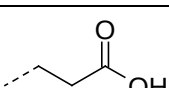
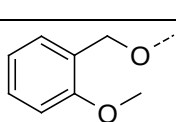
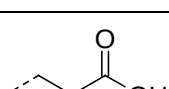
Comp no.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
13		H		H	H	A
14		H		H	H	A
15		H		H	H	A
16		H		H	H	A
17		H		H	H	A
18		H		H	H	A
19		H		H	H	A
20		H		H	H	A
21		H		H	H	A
22		H		H	H	A
23		H		H	H	A
24		H		H	H	A
25		H		H	H	A

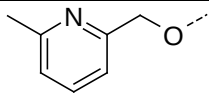
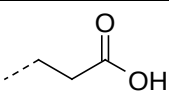
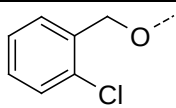
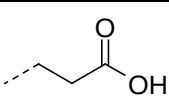
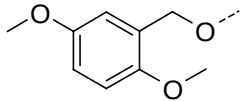
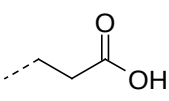
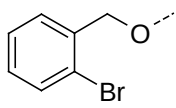
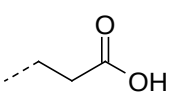
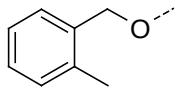
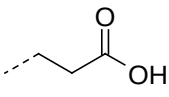
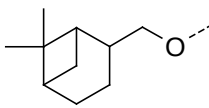
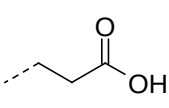
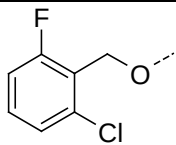
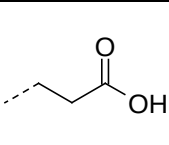
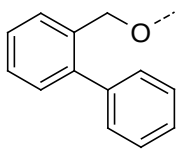
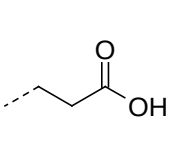
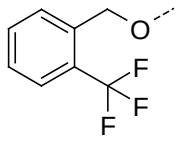
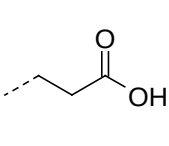
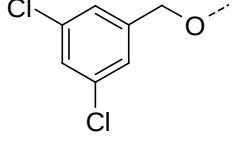
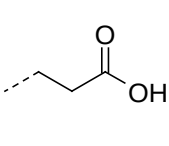
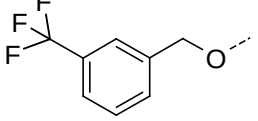
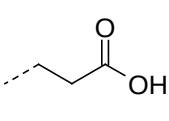
Comp no.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
26		H		H	H	A
27		H		H	H	A
28		H		H	H	A
29		H		H	H	A
30		H		H	H	A
31		H		H	H	A
32		H		H	H	A
33		H		H	H	A
34		H		H	H	B
34a		H		H	H	B
34b		H		H	H	B

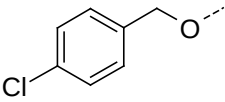
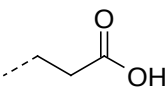
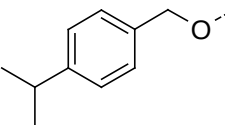
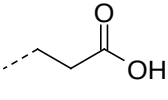
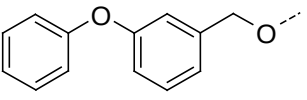
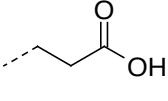
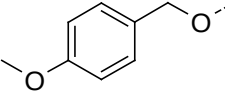
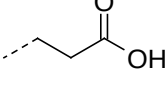
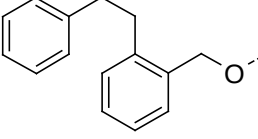
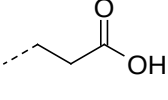
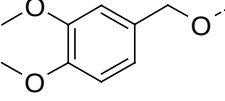
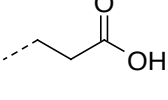
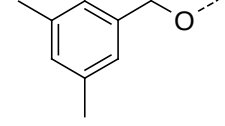
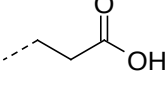
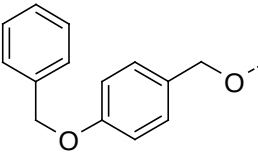
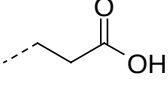
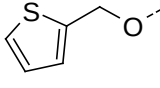
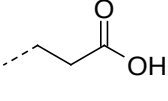
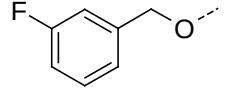
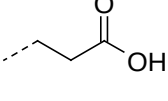
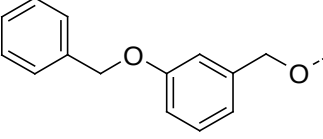
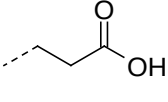
Comp no.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
35		H		H	H	B
36		H		H	H	B
37		H		H	H	B
38		H		H	H	B
39		H		H	H	B
40		H		H	H	B
41		H		H	H	B
41a		H		H	H	B
41b		H		H	H	B
42		H		H	H	B
43		H		H	H	B
44		H		H	H	B
45		H		H	H	B
46		H		H	H	B

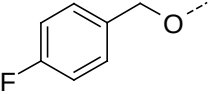
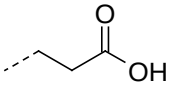
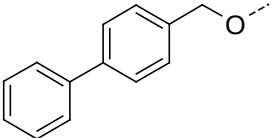
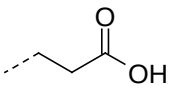
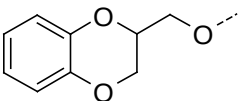
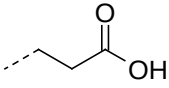
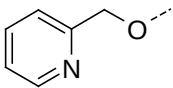
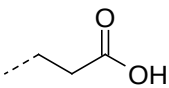
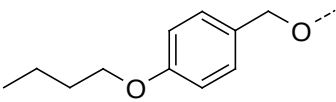
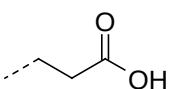
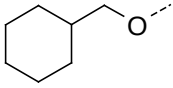
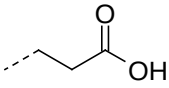
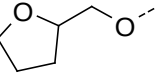
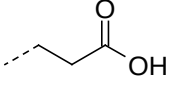
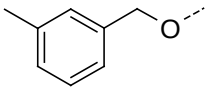
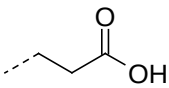
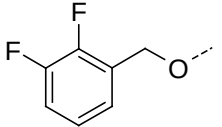
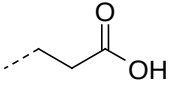
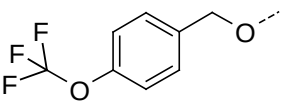
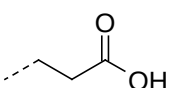
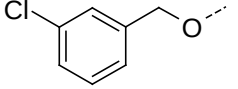
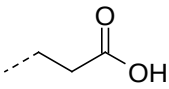
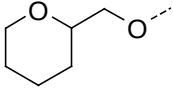
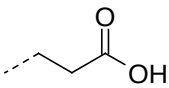
Comp no.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
47		H		H	H	B
48		H		H	H	B
49		H		H	H	B
50		H		H	H	B
51		H		H	H	B
52		H		H	H	B
53		H		H	H	B
54		H		H	H	B
55		H		H	H	B
56		H		H	H	B

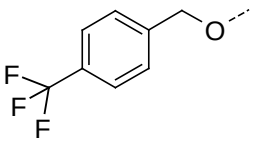
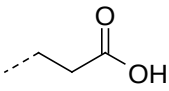
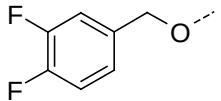
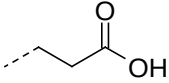
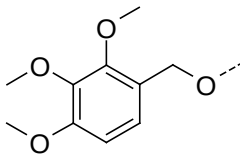
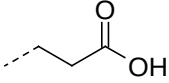
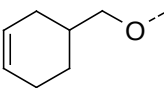
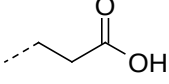
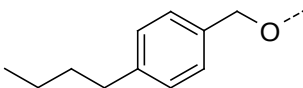
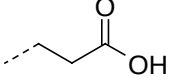
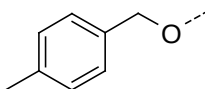
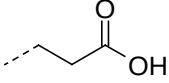
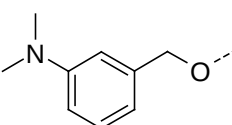
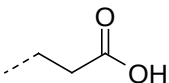
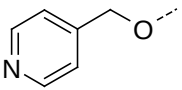
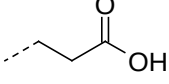
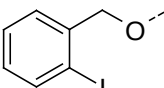
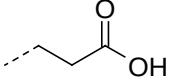
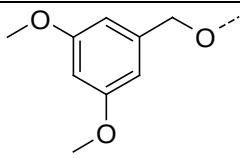
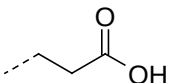
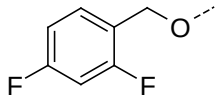
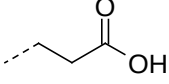
Comp no.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
57		H		H	H	B
58		H		H	H	B
59		H		Me	H	B
60		H		Me	H	B
61		H		Me	H	B
62		H		Me	H	B
63		H		H	H	B
64		H		H	H	B
65		H		H	H	B
66		3-OMe		H	H	B

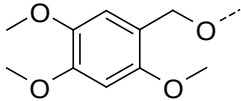
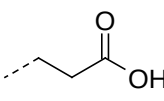
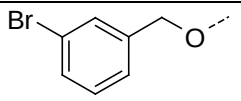
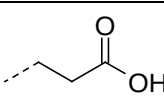
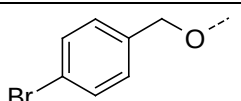
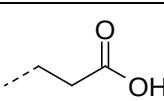
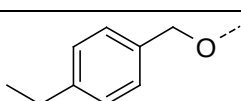
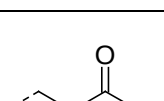
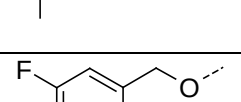
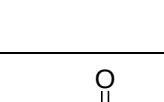
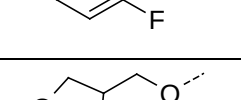
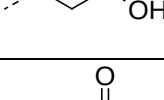
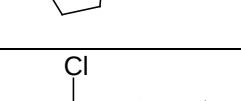
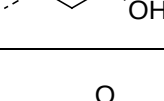
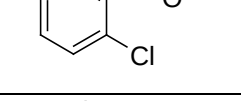
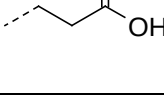
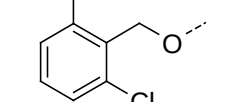
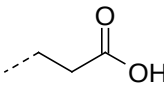
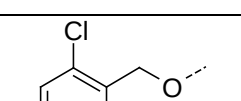
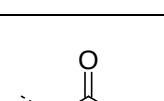
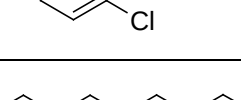
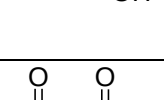
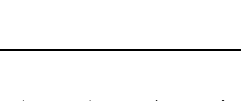
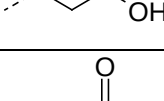
Comp no.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
67		3-OMe		H	H	B
68		3-OMe		H	H	B
69		2-Me		H	H	C
70		2-Me		H	H	C
71		2-Me		H	H	C
72		2-Me		H	H	C
73		2-Me		H	H	C
74		2-Me		H	H	C
75		2-Me		H	H	C
76		2-Me		H	H	C
77		2-Me		H	H	C
78		2-Me		H	H	C

Comp no.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
79		2-Me		H	H	C
80		2-Me		H	H	C
81		2-Me		H	H	C
82		2-Me		H	H	C
83		2-Me		H	H	C
84		2-Me		H	H	C
85		2-Me		H	H	C
86		2-Me		H	H	C
87		2-Me		H	H	C
88		2-Me		H	H	C
89		2-Me		H	H	C

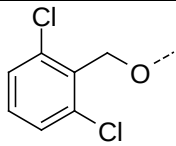
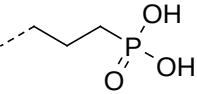
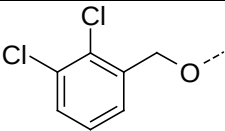
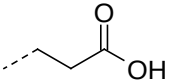
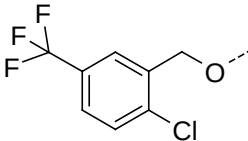
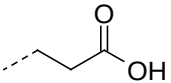
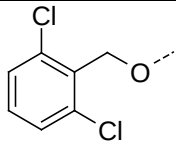
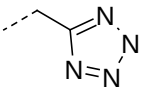
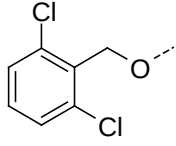
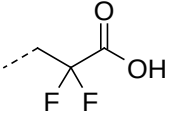
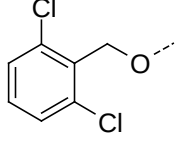
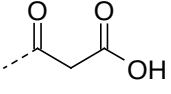
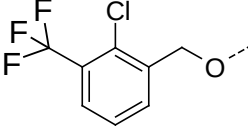
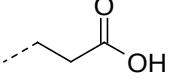
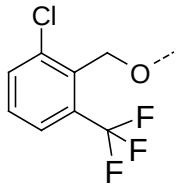
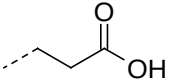
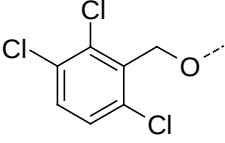
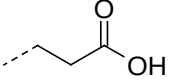
Comp no.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
90		2-Me		H	H	C
91		2-Me		H	H	C
92		2-Me		H	H	C
93		2-Me		H	H	C
94		2-Me		H	H	C
95		2-Me		H	H	C
96		2-Me		H	H	C
97		2-Me		H	H	C
98		2-Me		H	H	C
99		2-Me		H	H	C
100		2-Me		H	H	C

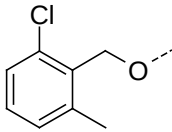
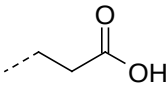
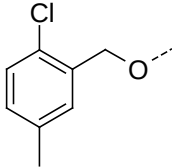
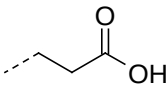
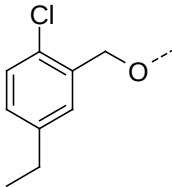
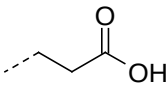
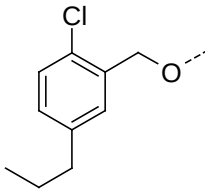
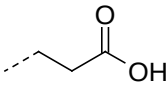
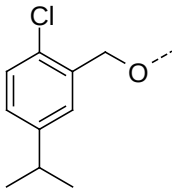
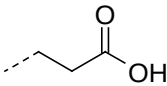
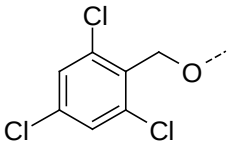
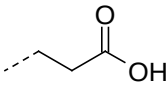
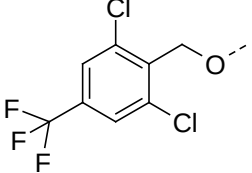
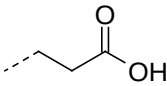
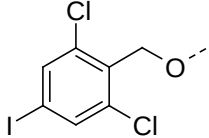
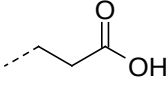
Comp no.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
101		2-Me		H	H	C
102		2-Me		H	H	C
103		2-Me		H	H	C
104		2-Me		H	H	C
105		2-Me		H	H	C
106		2-Me		H	H	C
107		2-Me		H	H	C
108		2-Me		H	H	C
109		2-Me		H	H	C
110		2-Me		H	H	C
111		2-Me		H	H	C
112		2-Me		H	H	C

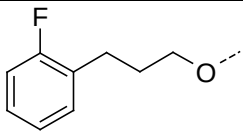
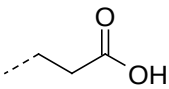
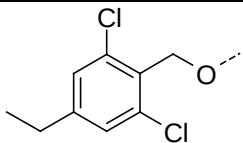
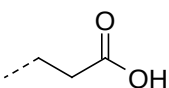
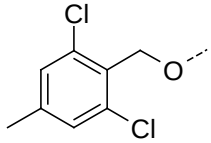
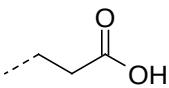
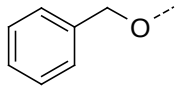
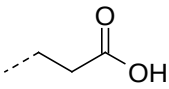
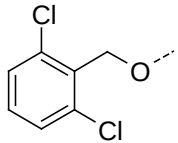
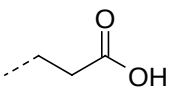
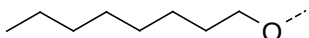
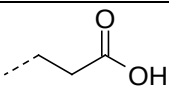
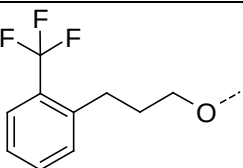
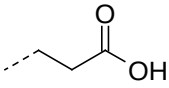
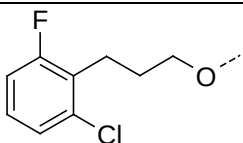
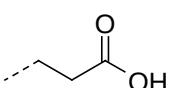
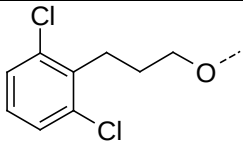
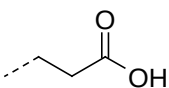
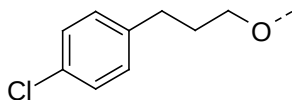
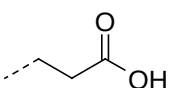
Comp no.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
113		2-Me		H	H	C
114		2-Me		H	H	C
115		2-Me		H	H	C
116		2-Me		H	H	C
117		2-Me		H	H	C
118		2-Me		H	H	C
119		2-Me		H	H	C
120		2-Me		H	H	C
121		2-Me		H	H	C
122		2-Me		H	H	C
123		2-Me		H	H	C

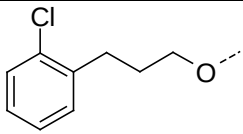
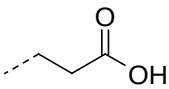
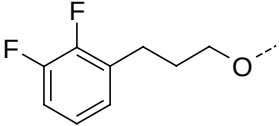
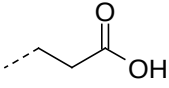
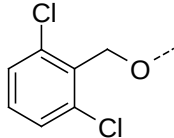
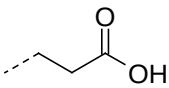
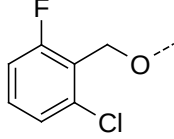
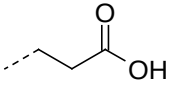
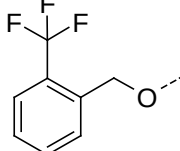
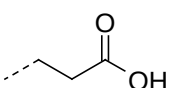
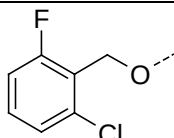
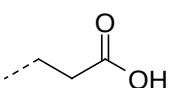
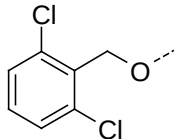
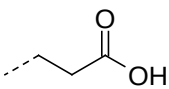
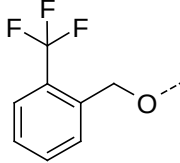
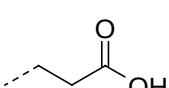
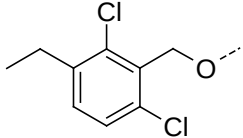
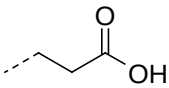
Comp no.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
124		2-Me		H	H	C
125		2-Me		H	H	C
126		2-Me		H	H	C
127		2-Me		H	H	C
128		2-Me		H	H	C
129		2-Me		H	H	C
130		2-Me		H	H	D
131		3-CF3		H	H	D
132		H		H	H	E
133		H		H	H	F
134		H		H	H	G
135		H		H	H	H

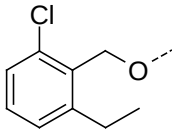
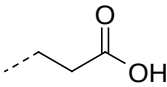
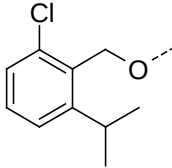
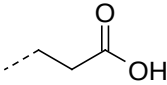
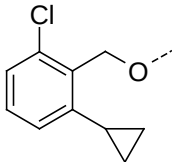
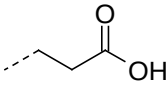
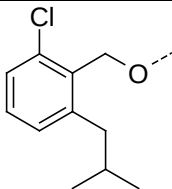
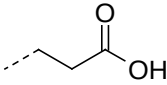
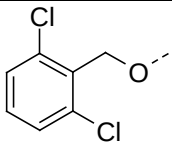
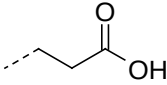
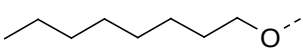
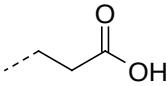
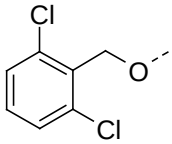
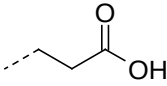
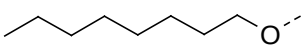
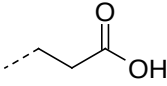
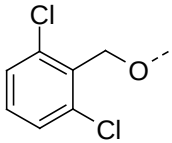
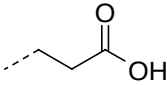
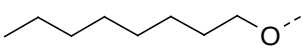
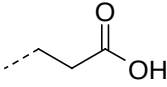
Comp no.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
136		H		H	H	I
137		H		H	H	I
138		H		H	H	J
139		H		H	H	B
140		H		H	H	B
141		H		H	H	H
142		H		H	H	B
143		3-Me		H	H	B
144		3-Me		H	H	B
145		3-Me		H	H	B

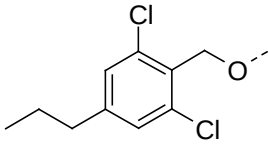
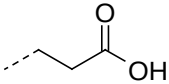
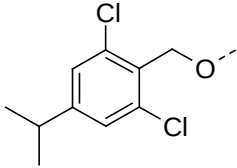
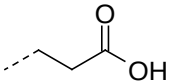
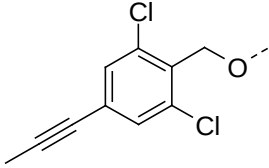
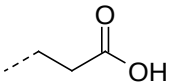
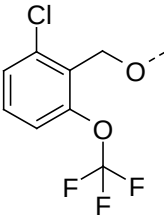
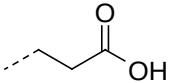
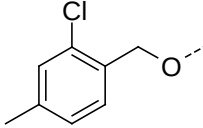
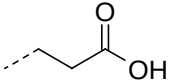
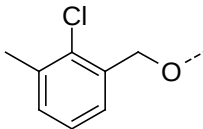
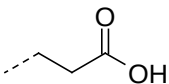
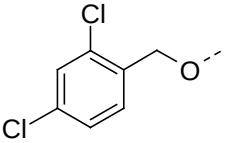
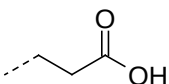
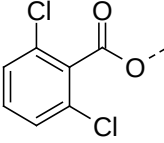
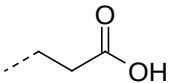
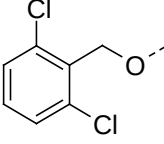
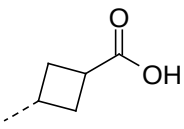
Comp no.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
146		H		H	H	I
147		H		H	H	B
148		H		H	H	B
149		H		H	H	K
150		H		H	H	G
151		H		H	H	F
152		H		H	H	B
153		H		H	H	B
154		H		H	H	B

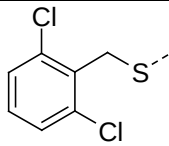
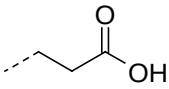
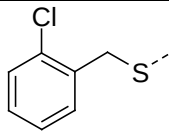
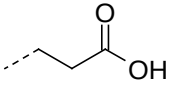
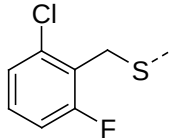
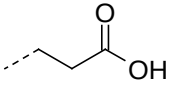
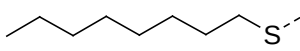
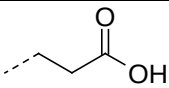
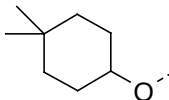
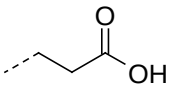
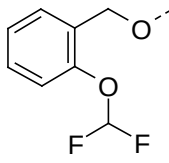
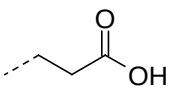
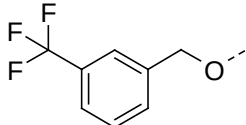
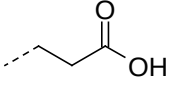
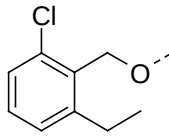
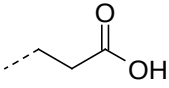
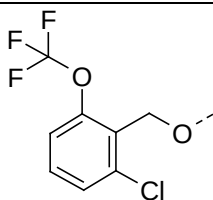
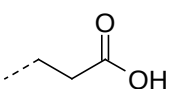
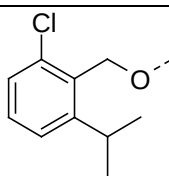
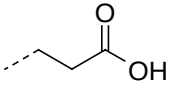
Comp no.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
155		H		H	H	B
156		H		H	H	B
157		H		H	H	B
158		H		H	H	B
159		H		H	H	B
160		H		H	H	B
161		H		H	H	B
162		H		H	H	B

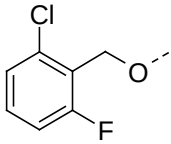
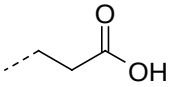
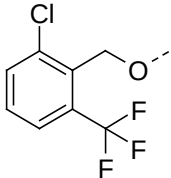
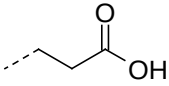
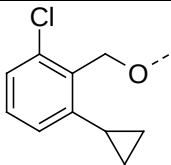
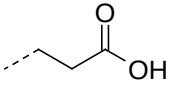
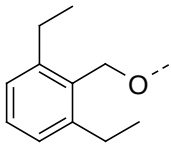
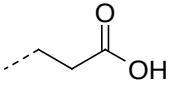
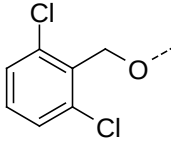
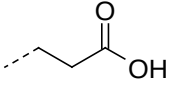
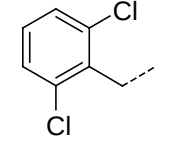
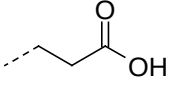
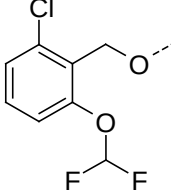
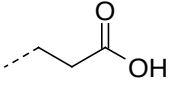
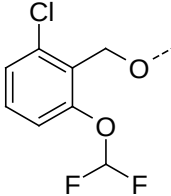
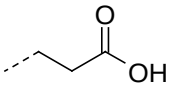
Comp no.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
163		H		H	H	B
164		H		H	H	B
165		H		H	H	B
166		H		H	5-oxo	B
167		H		H	5-oxo	B
168		H		H	5-oxo	B
169		H		H	H	B
170		H		H	H	B
171		H		H	H	B
172		H		H	H	B

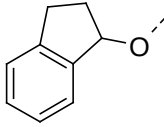
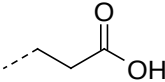
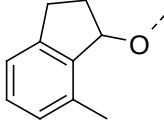
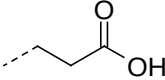
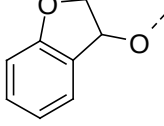
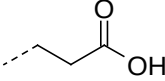
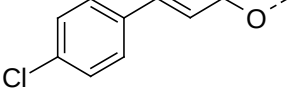
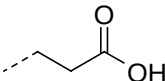
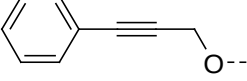
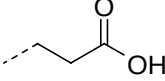
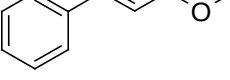
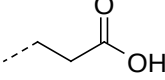
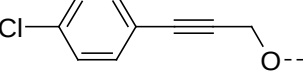
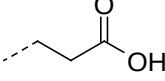
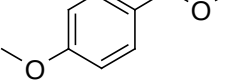
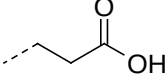
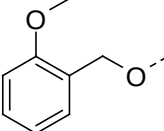
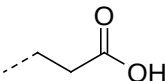
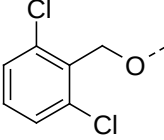
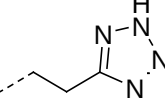
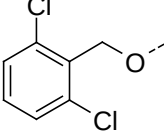
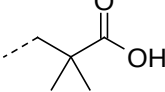
Comp no.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
173		H		H	H	B
174		H		H	H	B
175		3-Cl		H	H	B
176		3-Cl		H	H	B
177		3-Cl		H	H	B
178		2-F		H	H	B
179		2-F		H	H	B
180		2-F		H	H	B
181		H		H	H	B

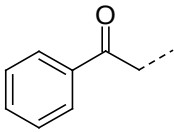
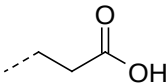
Comp no.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
182		H		H	H	B
183		H		H	H	B
184		H		H	H	B
185		H		H	H	B
186		H		H	5,5-Me2	B
187		H		H	5,5-Me2	B
188		2-CF3		H	H	B
189		2-CF3		H	H	B
190		H		H	2,2-Me2	B
191		H		H	2,2-Me2	B

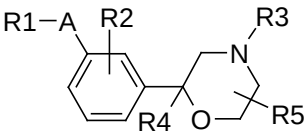
Comp no.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
192		H		H	H	B
193		H		H	H	B
194		H		H	H	B
195		H		H	H	B
196		H		H	H	B
197		H		H	H	B
198		H		H	H	B
199		H		H	H	B
200		H		H	H	B

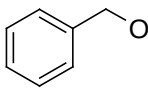
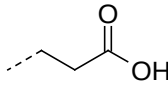
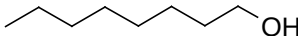
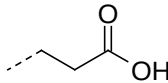
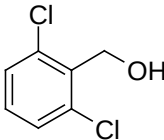
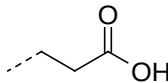
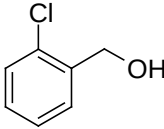
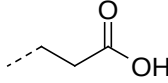
Comp no.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
201		H		H	H	B
202		H		H	H	B
203		H		H	H	B
204		H		H	H	B
205		H		H	H	B
206		H		H	H	B
207		2-CF3		H	H	B
208		2-CF3		H	H	B
209		2-CF3		H	H	B
210		2-CF3		H	H	B

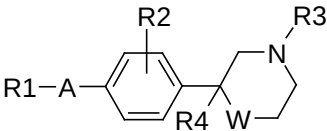
Comp no.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
211		2-CF3		H	H	B
212		2-CF3		H	H	B
213		2-CF3		H	H	B
214		H		H	H	B
215		2-Cl		H	H	B
216		H		H	H	B
217		H		H	H	B
218		2-CF3		H	H	B

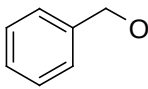
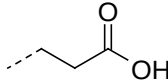
Comp no.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
219		H		H	H	E
220		H		H	H	E
221		H		H	H	E
222		H		H	H	E
223		H		H	H	E
224		H		H	H	E
225		H		H	H	E
226		H		H	H	E
227		H		H	H	E
228		H		H	H	L
229		H		H	H	M

Comp no.	R1-A	R2	R3	R4	R5	Met.
239		H		H	H	B



Com p no.	R1-A	R 2	R3	R 4	R5	Met .
230		H		H	H	B
231		H		H	H	B
232		H		H	H	B
233		H		H	H	B



Com p no.	R1-A	R 2	R3	R 4	W	Met .
234		H		H	S	B

Com p no.	R1-A	R 2	R3	R 4	W	Met .
235		H		H	S	B
236		H		H	S	B
237		H		H	S	B

§5. FORMULACIÓN FARMACÉUTICA

Un ejemplo apropiado de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se presenta a continuación.

5 Se produjo un comprimido por compresión directa logrando la siguiente composición:

compuesto	función	cantidad
compuesto 34b	principio activo farmacéutico	0,4 - 6 %
Ac-di-Sol® (= croscarmelosa de sodio)	desintegrante	3 %
PRUV® (= fumarato estearílico de sodio)	lubricante	2 %
Aerosil® (=sílice)	deslizante	2 %
MCC (=celulosa microcristalina)	relleno	30 %
lactosa monohidrato DCL 15	relleno	resto

Potencias de los comprimidos: 2, 10 y 30 mg de compuesto 34b / unidad. Peso del comprimido: 500 mg.

§6. DATOS Y ANÁLISIS FARMACOLÓGICOS

10 Actividad funcional in vitro (agonismo) sobre los receptores de S1P5 humanos

Se adquirió el ensayo CHO-human-S1P5-Aeqorin de Euroscreen, Bruselas (Euroscreen, Technical dossier, Human Lysophospholid S1P5 (Edg8) receptor, DNA clone and CHO AequoScreen™ recombinant cell-line, catalog no: ES-593-A, September 2006). Las células S1P5-Aequorin humanas expresan apo-Aequorina orientada a la mitocondria.

Las células tienen que cargarse con coelenterazina, con el fin de reconstituir la Aequorina activa. Después de la unión de los agonistas al receptor de S1P5 humano, la concentración de calcio intracelular aumenta y la unión del calcio al complejo apo-Aequorina/coelenterazina conduce a una reacción de oxidación de coelenterazina, lo cual produce la producción de apo-Aequorin, coelenteramida, CO₂ y luz (λ_{max} 469nm). Esta respuesta luminiscente depende de la concentración de agonista. La luminiscencia se mide usando el dispositivo MicroBeta Jet (Perkin Elmer). Los efectos como agonistas de los compuestos se expresan como pEC₅₀. Los compuestos se evaluaron en un rango de concentración medio log de 10 puntos, y se realizaron 3 experimentos diferentes en mediciones de un solo punto.

Actividad funcional in vitro (agonismo) sobre receptores de S1P3 humanos

Se estableció el ensayo de CHO-human-S1P3- Aeqorin (CHO/G α 16/AEQ/h-S1P3) en Solvay Pharmaceuticals. El ADN del plásmido que codifica el receptor de S1P3 (número de acceso al GenBank NM_005226 se adquirió de UMR cDNA resource Centre (Rolla, MO). La construcción pcDNA3.1/hS1P3 que transporta apo-Aeqorin y proteína G α 16 orientadas a la mitocondria se transfectó en la línea celular.

Las células de S1P3-Aequorin humanas expresan apo-Aequorin orientada a la mitocondria. Las células tienen que cargarse con coelenterazina, con el fin de reconstituir la Aequorin activa. Después de la unión de los agonistas al receptor S1P2 humano la concentración de calcio intracelular aumenta y la unión del calcio al complejo apo-Aequorin/coelenterazina conduce a una reacción de oxidación de coelenterazina, lo cual produce la producción de apo-Aequorin, coelenteramida, CO₂ y luz (λ_{max} 469nm). Esta respuesta luminiscente depende de la concentración de agonista. La luminiscencia se mide usando el aparato MicroBeta Jet (Perkin Elmer). Los efectos como agonistas de los compuestos se expresan como pEC₅₀. Los compuestos se evaluaron en un rango de concentración medio log de 10 puntos, y se realizaron 3 experimentos diferentes en mediciones de puntos individuales.

Actividad funcional in vitro (agonismo) sobre los receptores S1P1 humanos

Se realizó el estudio CHO-K1-Human S1P1-c-AMP en Euroscreenfast, Bruselas (Euroscreen, Human S1P1 coupling Gi/0, (Edg1) receptor, catalog no: FAST-0197C, December 2009).

Las células CHO-K1 recombinantes que expresan S1P1 humanos, cultivadas hasta la Fase medio-log en medios de cultivo sin antibióticos, se desprendieron, centrifugaron y suspendieron nuevamente. Para el análisis de agonistas se mezclan las células con compuesto y Forskolin y se incuban a temperatura ambiente. Las células son lisatos y se

calcula la concentración de cAMP, de acuerdo con la especificación del fabricante, Con el kit HTRF de CIS-BIO International (cat no62AM2PEB).

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

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

Compuesto	S1P5 pEC50	S1P1 pEC50	S1P3 pEC50
3	5,0	nd	4,8
16	6,0	nd	5,4
24	6,2	nd	<4,5
34a	6,2	nd	<4,5
34b	7,5	<5,5	<4,5
41	6,6	<5,5	5,6
53	5,7	nd	<5,0
66	6,2	nd	<5,0
76	5,6	nd	<5,0
84	5,4	nd	<5,0
92	5,3	nd	<5,0
100	5,4	nd	<5,0
117	5,4	nd	<5,0
127	6,2	nd	<5,0
130	7,1	<5,5	<4,5
131	6,0	nd	<5,0
137	7,0	nd	6,3
144	6,2	nd	<5,0
150	6,2	nd	<5,0
153	7,0	<5,5	<5,0
164	6,5	nd	5,7
174	5,8	nd	5,3
179	6,9	<5,5	<5,0
187	6,1	nd	5,5
189	6,8	5,8	5,8

Compuesto	S1P5 pEC50	S1P1 pEC50	S1P3 pEC50
196	6,0	nd	nd
204	6,4	nd	nd
220	6,8	nd	6,6
228	6,8	<5,5	<5,0
231	6,6	nd	<5,0

nd = no se determinó.

Modelo Terapéutico in vivo; laberinto T

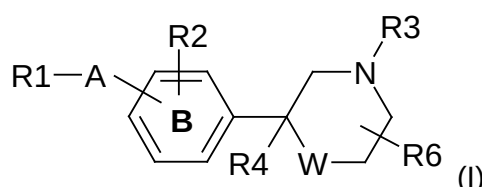
Los déficits de memoria relacionados con el proceso de envejecimiento ocurren en humanos y roedores. La alternación espontánea es la tendencia innata de los roedores a las elecciones libres alternativas en un laberinto T por sobre una serie de ciclos sucesivos. Este procedimiento secuencial se basa en la memoria funcional y es sensible a varias manipulaciones farmacológicas que afectan el problema de la 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 new continuous alternation task in T-maze detects hippocampal dysfunction in mice. A strain comparison and lesion study. Behav Brain Res 1998 95(1):91-101).

Para este estudio, se utilizaron ratones macho C57BL/6J de 2 meses o 12 meses de edad en la tarea de alternación espontánea en el laberinto T. En síntesis, se sometió a los ratones a 1 sesión que contenía 15 estudios, que consistían en 1 estudio de “elección forzada” trial, seguido de 14 estudios de “elección libre”. Se consideró que el animal entró a una de las ramas del laberinto cuando se colocaban las cuatro patas en esta rama. Una sesión se termina y el animal se retira del laberinto en cuanto se han realizado 14 ensayos de elección libre o si han transcurrido 15 min, cualquiera que ocurra primero. El porcentaje de alternación por sobre los 14 estudios de elección libre se determinó para cada ratón y se utilizó como índice de rendimiento de la memoria funcional. El compuesto 34b se administró por vía oral durante 21 días antes del ensayo de del laberinto T y el día del ensayo del laberinto T en el t = -30 min. Se demostró que el compuesto 34b a una dosis de 10 mg/kg/día revirtió la decadencia cognitiva relacionada con el proceso de envejecimiento en los ratones C57BL6J de 12 meses de edad con un 100% de efectividad. De este modo, los ratones de 12 meses de edad sometidos a tratamiento fueron idénticos en cuanto a su rendimiento que los ratones de 2 meses de vida tratados con vehículo.

Conclusión: los compuestos de la presente invención tienen un efecto positivo sobre la decadencia cognitiva relacionada con el proceso de envejecimiento.

REIVINDICACIONES SOLICITUD DIVISIONAL

1. Un derivado de (tio)morfolina que tiene la fórmula (I)



5

en donde

R1 se selecciona de ciano,

alquinilo (2-4C),

alquilo (1-4C),

10

cicloalquilo (3-6C),

cicloalquenilo (4-6C),

bicicloalquilo (6-8C),, grupo bicíclico (8-10C), cada uno sustituido en forma opcional con alquilo (1-4C),

fenilo, bifenilo, naftilo, cada uno sustituido en forma opcional con uno o más

15

sustituyentes se selecciona en forma independiente de halógeno, alquilo (C1-4C)

sustituido en forma opcional con uno o más átomos de flúoro, alquinilo (2-4C), alcoxi (C1-4C) sustituido en forma opcional con uno o más átomos de flúoro, amino, dialquilamino (C1-4C) , -SO₂-alquilo (1-4C), -CO-alquilo (1-4C), -CO-O-alquilo (1-4C), -NH-CO-alquilo (C1-4C) y cicloalquilo (3-6C),

20

fenilo sustituido con fenoxi, bencilo, benciloxi, feniletilo o heterociclo monocíclico, cada uno sustituido en forma opcional con alquilo (1-4C),

heterociclo monocíclico sustituido en forma opcional con halógeno, alquilo (C1-4C) o con fenilo sustituido en forma opcional con alquilo (1-4C),

and

25

heterociclo bicíclico sustituido en forma opcional con alquilo (C1-4C);

A se selecciona de -CO-O-, -O-CO-, -NH-CO-, -CO-NH-, -C=C-, -CCH₃-O- y el grupo de enlace -Y-(CH₂)_n-X- en donde

Y está unido a R1 y se selecciona de un enlace, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CH₂-O-, -CO-, -O-CO-, -CO-O-, -CO-NH-, -NH-CO-, -C=C- y -C≡C- ;

30

n es un número entero desde 1 hasta 10; y

X está unido al grupo fenileno / piridilo y se selecciona de un enlace, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CO-, -C=C- y -C≡C-;

la estructura del anillo B contiene en forma opcional un átomo de nitrógeno;

R2 es H, alquilo (C1-4C) sustituido en forma opcional con uno o más átomos de fluro, alcoxi (C1-4C) sustituido en forma opcional con uno o más átomos de fluro, o halógeno; y

5 R3 es alquileo (1-4C)-R5 en donde el grupo alquileo puede estar sustituido con (CH₂)₂ para formar un resto ciclopropilo o uno o dos átomos de halógeno, o R3 es cicloalquileo (3-6C)-R5 o -CO-CH₂-R5, en donde R5 es -OH, -PO₃H₂, -OPO₃H₂, -COOH, -COOalquilo (C1-4C) o tetrazol-5-ilo;

R4 es H o alquilo (C1-4C);

10 R6 es uno o más sustituyentes se selecciona en forma independiente de H, alquilo (C1-4C) o oxo;

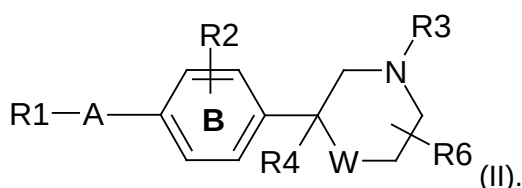
W es -O-, -S-, -SO- o -SO₂-;

o una sal, un solvato o un hidrato aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los anteriores; con la salvedad de que el derivado que tiene la fórmula (I) no sea 2-(4-etilfenil)-4-morfolinoetanol, 4-[4-(2-hidroxietil)-2-morfolinil]bencenacetonitrilo.

15

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde la estructura del anillo B es fenileno.

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



20 4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, 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, 1,3-ciclobutileno-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;

25

y W es -O- o -S-.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 4, en donde R2 es H, metilo, metoxi, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, Cl o F; y R4 es H o metilo.

30 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 5, en donde A se selecciona de -CO-O-, -NH-CO-, -CO-NH-, C=C-, -CCH₃-O- y el grupo de enlace -Y- (CH₂)_n-X- en donde Y está unido a R1 y se selecciona de un enlace, -O-, -SO₂-, -CH₂-O-, -CO-, -CO-O-, -NH-

CO-, -C=C- y -C≡C-; n es un número entero desde 1 hasta 7; y X está unido al grupo fenileno / piridilo y se selecciona de un enlace, -O-, -S- y -NH.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6, en donde R1 se selecciona de ciano, etinilo, alquilo (1-4C), ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 6,6-dimetil-biciclo[3,1,1]hept-2-ilo, indanilo sustituido en forma opcional con metilo, bifenilo, naftilo,

fenilo sustituido en forma opcional con uno, dos o tres sustituyentes se selecciona en forma independiente de cloro, fluoro, bromo, alquilo (1-4C), alquinilo (2-4C), alcoxi (C1-4C), dimetilamino, trifluorometilo, trifluorometoxi y cicloalquilo (3-6C), fenilo mono sustituido con fenoxi, bencilo, benciloxi, feniletilo, pirazolilo o triazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tetrahidrofuranoilo, piridinilo, tetrahidropiranoilo, cada uno sustituido en forma opcional con cloro, alquilo (C1-4C) o fenilo sustituido con alquilo (1-4C), e indolilo, imidazopiridinilo, dihidrobenzofuranilo y benzodioxanilo, cada uno sustituido en forma opcional con (1-4C)alquilo.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R1 se selecciona de alquilo (1-4C), ciclopentilo, ciclohexilo, piridinilo y fenilo, en donde los últimos dos grupos están sustituidos en forma opcional con uno o dos substituent se selecciona en forma independiente de cloro, fluoro, bromo, alquilo (1-4C), alcoxi (C1-4C) y trifluorometilo.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde R1 se selecciona de alquilo (C1-4C) y diclorofenilo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura (II), en donde R1 es 2,6-diclorofenilo; A es el grupo de enlace -Y-(CH₂)_n-X-, en donde Y está unido a R1 y es un enlace, n es 1 y X está unido al grupo fenileno y es -O-; la estructura del anillo B es fenileno; R2 es H; R3 es -(CH₂)₂-COOH y R4 es H.

11. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura (II), en donde R1 es alquilo (C1-4C); A es el grupo de enlace -Y-(CH₂)_n-X-, en donde Y está unido a R1 y es un enlace, n es un número entero seleccionado de 1 hasta 6 y X está unido al grupo fenileno y es -O- o un enlace; la estructura del anillo B es fenileno; R2 es H; R3 se selecciona de -(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 R4 es H.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde R1 y -(CH₂)_n- juntos son un grupo octilo lineal, X es -O- y R3 es -(CH₂)₂-PO₃H₂.

13. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de ácido (3-{2-[4-(benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,

- ácido 3-{2-[4-(6-Metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
- ácido 3-(2-{4-[3-(2-Propil-tiazol-5-iloxi)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2-Benciloxi-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2-Fenoxi-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- 5 ácido 3-[2-(4-Hex-5-iniloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(4-Acetoxi-butoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(2-{4-[3-(4-Fluoro-fenoxi)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
- ácido 3-(2-{4-[2-(Naftalen-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
- ácido 3-[2-(4-Fenilcarbamoilmetoxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
- 10 ácido 3-{2-[4-(4-Pirazol-1-il-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(1-Metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(4-Cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(6-Ciano-hexiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-[2-(4-Fenetiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
- 15 ácido 3-{2-[4-(3-Fenil-propoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(3-Benciloxi-propoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(7-Metoxi-heptiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(2-{4-[3-(4-ter-butil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
- 20 ácido 3-{2-[4-(5-Oxo-hexiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(4-Fenil-butoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(3-Metoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-[2-(4-Ciclohexilmetoxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
- 25 ácido 3-{2-[4-(2-Bencenosulfonil-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(3-Fenoxi-propoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(4-[1,2,4]Triazol-1-il-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2,3-Dihidro-benzofuran-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2-Bifenil-4-il-2-oxo-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- 30 ácido 3-{2-[4-(4-Fenoxi-butoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2-Oxo-2-fenil-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(3-Cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(2-{4-[2-(1H-Indol-3-il)-etoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- 35 ácido (+)-3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido (-)-3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,

- ácido 3-(2-(4-Octil-fenil)-morfolin-4-il)-propiónico,
 ácido 4-[2-(4-Octil-fenil)-morfolin-4-il]-butírico,
 ácido 3-[2-(4-Hexiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
 ácido 4-[2-(4-Hexiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico,
 5 ácido 3-[2-(4-Heptiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
 ácido 4-[2-(4-Heptiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico,
 ácido 3-(2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il)-propiónico,
 ácido (+)-3-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
 ácido (-)-3-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
 10 ácido 4-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico,
 ácido 2,2-Dimetil-3-(2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il)-propiónico,
 ácido 3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-butírico,
 ácido 2-Metil-3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluorobenciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 15 ácido 3-{2-[4-(2-Trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Difluoro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(3-Trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dimetil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(3,5-Dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 20 ácido 3-{2-[4-(2,4-Dicloro-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-fenilcarbamoil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-fenoximetil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-(2-{4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-vinil]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
 ácido 3-[2-(4-Fenetil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
 25 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-bencilamino)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benzoilamino)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Trifluorometil-benciloxi)-fenil]-2-metil-morfolin-4-il}-propiónico,
 30 ácido 3-[2-Metil-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
 ácido 4-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-butírico,
 ácido 3-(2-{4-[1-(2,6-Dicloro-fenil)-etoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
 ácido 3-(2-{4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-etil]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
 ácido 3-{2-[3-Metoxi-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 35 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,

- ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(3-Metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(5-Bromo-2-metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2,4-Dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- 5 ácido 3-{2-[4-(2,3-Dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(4-Ciclopentilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2,5-Dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[2-Metil-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[2-Metil-4-(naftalen-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- 10 ácido 3-{2-[4-(Benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- 3-{2-[4-(2-Metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico ácido,
- ácido 3-{2-[2-Metil-4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2,5-Dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- 15 ácido 3-{2-[4-(2-Bromo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[2-Metil-4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(6,6-Dimetil-biciclo[3,1,1]hept-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- 20 ácido 3-{2-[4-(Bifenil-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[2-Metil-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(3,5-Dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[2-Metil-4-(3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(4-Cloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- 25 ácido 3-{2-[4-(4-Isopropil-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[2-Metil-4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(4-Metoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[2-Metil-4-(2-fenetil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(3,4-Dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- 30 ácido 3-{2-[4-(3,5-Dimetil-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(4-Benciloxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[2-Metil-4-(tiofen-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(3-Benciloxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- 35 ácido 3-{2-[4-(4-Fluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(Bifenil-4-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,

- ácido 3-{2-[4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[2-Metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(4-Butoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- 5 ácido 3-{2-[4-(Ciclohexilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[2-Metil-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[2-Metil-4-(3-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2,3-Difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[2-Metil-4-(4-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- 10 ácido 3-{2-[4-(3-Cloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[2-Metil-4-(tetrahidro-piran-2-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[2-Metil-4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(3,4-Difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[2-Metil-4-(2,3,4-trimetoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- 15 ácido 3-{2-[4-(Ciclohex-3-enilmetoxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(4-Butil-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico
- ácido 3-{2-[2-Metil-4-(4-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(3-Dimetilamino-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[2-Metil-4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- 20 ácido 3-{2-[4-(2-Yodo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(3,5-Dimetoxi-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2,4-Difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[2-Metil-4-(2,4,5-trimetoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(3-Bromo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- 25 ácido 3-{2-[4-(4-Bromo-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(4-ter-butil-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2,5-Difluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[2-Metil-4-(tetrahidro-furan-3-ilmetoxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- 30 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-3-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido {2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-acético,
- ácido 3-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-3-oxo-propiónico,
- ácido 2,2-Difluoro-3-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
- 2-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etanol,
- 35 2-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-etanol,

- ácido {3-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propil}-fosfónico,
 ácido {2-[2-(4-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etil}-fosfónico,
 mono-{2-[2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-etil} éster del ácido fosfórico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2-metil-propiónico,
 5 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-butírico,
 mono-(2-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-etil) éster del ácido fosfórico,
 ácido 3-{2-[3-Metil-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-3-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-3-metil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 10 ácido 3-{2-[4-(2,3-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,3,6-Tricloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 15 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-5-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-5-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-5-propil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-5-isopropil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 20 ácido 3-{2-[4-(2,4,6-Tricloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-yodo-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-(2-{4-[3-(2-Fluoro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 25 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-[2-(4-Benciloxi-fenil)-5-oxo-morfolin-4-il]-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-[2-(4-Octiloxi-fenil)-5-oxo-morfolin-4-il]-propiónico,
 ácido 3-(2-{4-[3-(2-Trifluorometil-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
 30 ácido 3-(2-{4-[3-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
 ácido 3-(2-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
 ácido 3-(2-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
 ácido 3-(2-{4-[3-(2-Cloro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
 ácido 3-(2-{4-[3-(2,3-Difluoro-fenil)-propoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
 35 ácido 3-{2-[3-Cloro-4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[3-Cloro-4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,

- ácido 3-{2-[3-Cloro-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-2-fluoro-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-2-fluoro-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[2-Fluoro-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 5 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-3-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-etil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-isopropil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-ciclopropil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-isobutil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 10 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-5,5-dimetil-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-[5,5-Dimetil-2-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-[2-(4-Octiloxi-2-trifluorometil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
 ácido 3-{6-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2,2-dimetil-morfolin-4-il}-propiónico,
 15 ácido 3-[2,2-Dimetil-6-(4-octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-propil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-isopropil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-4-prop-1-inil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 20 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-4-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-3-metil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 4-[4-(2-carboxi-etil)-morfolin-2-il]-fenil éster del ácido 2,6-Dicloro-benzoico,
 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-ciclobutanocarboxílico,
 25 ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-bencilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-bencilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-bencilsulfanil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-[2-(4-Octilsulfanil-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(4,4-Dimetil-ciclohexiloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 30 ácido 3-{2-[4-(2-Difluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(3-Trifluorometil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-
 propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-etil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-trifluorometoxi-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-
 35 propiónico,

- ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-isopropil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico,
- 5 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-trifluorometil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-ciclopropil-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2,6-Dietil-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- 10 ácido 3-{2-[2-Cloro-4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-bencil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-difluorometoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-6-difluorometoxi-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il}-
propiónico,
- 15 ácido 3-[2-(3-Benciloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
- ácido 3-[2-(3-Octiloxi-fenil)-morfolin-4-il]-propiónico,
- ácido 3-{2-[3-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[3-(2-Cloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-[2-(4-Benciloxi-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico,
- 20 ácido 3-{2-[4-(2-Cloro-benciloxi)-fenil]-tiomorfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-tiomorfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-[2-(4-Octiloxi-fenil)-tiomorfolin-4-il]-propiónico,
- ácido 3-{2-[5-(2,6-Dicloro-benciloxi)-piridin-2-il]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(Indan-1-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- 25 ácido 3-{2-[4-(7-Metil-indan-1-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2,3-Dihidro-benzofuran-3-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(2-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-alililoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(3-Fenil-prop-2-iniloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(2-{4-[3-fenil-alililoxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
- 30 ácido 3-(2-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-prop-2-iniloxi]-fenil}-morfolin-4-il)-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(4-Metoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2-Metoxi-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-3-oxo-propiónico,
- ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2,2-difluoro-propiónico,
- 35 ácido (3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propil)-fosfónico,
- 2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-4-(1(2)H-tetrazol-5-ilmetil)-morfolina,

ácido 3-{2-[4-(2-Oxo-2-fenil-etil)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico

2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-4-[2-(2H-tetrazol-5-il)-etil]-morfolina y

ácido 3-{2-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-2,2-dimetil-propiónico

o una sal, un solvato o un hidrato aceptables desde el punto de vista farmacéutico

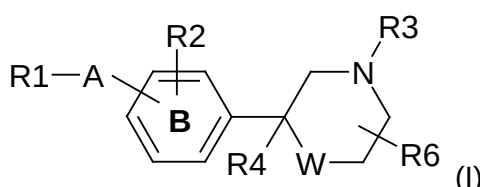
5 de los anteriores.

14. El compuesto de la reivindicación 1, que es ácido (-)-3-{2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-morfolin-4-il}-propiónico, o una sal, un solvato o un hidrato aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los anteriores.

10 15. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 14 y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

RESUMEN

La presente invención se refiere a derivados de (tio)morfolina que tienen la fórmula (I)



- 5 en donde R1 se selecciona de ciano, alquinilo (2-4C), alquilo (1-4C), cicloalquilo (3-6C), cicloalquenilo (4-6C),bicicloalquilo (6-8C),, grupo bicíclico (8-10C), cada uno sustituido en forma opcional con alquilo (1-4C), fenilo, bifenilo, naftilo, cada uno sustituido en forma opcional con uno o más sustituyentes se selecciona en forma independiente de halógeno,
- 10 alquilo (C1-4C) sustituido en forma opcional con uno o más átomos de fluoro, alquinilo (2-4C), alcoxi (C1-4C) sustituido en forma opcional con uno o más átomos de fluoro, amino, dialquilamino (C1-4C) , -SO₂-alquilo (1-4C), -CO-alquilo (1-4C), -CO-O-alquilo (1-4C), -NH-CO-alquilo (C1-4C) y cicloalquilo (3-6C), fenilo sustituido con fenoxi, bencilo, benciloxi, feniletilo o heterociclo monocíclico, cada uno sustituido en forma opcional con
- 15 alquilo (1-4C), heterociclo monocíclico sustituido en forma opcional con halógeno, alquilo (C1-4C) o con fenilo sustituido en forma opcional con alquilo (1-4C), y heterociclo bicíclico sustituido en forma opcional con alquilo (C1-4C);
- A se selecciona de -CO-O-, -O-CO-, -NH-CO-, -CO-NH-, -C=C-, -CCH₃-O- y el grupo de enlace -Y-(CH₂)_n-X- en donde Y está unido a R1 y se selecciona de un enlace, -O-, -S-, -
- 20 SO-, -SO₂-, -CH₂-O-, -CO-, -O-CO-, -CO-O-, -CO-NH-, -NH-CO-, -C=C- y -C≡C- ; n es un número entero desde 1 hasta 10; y X está unido al grupo fenileno / piridilo y se selecciona de un enlace, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CO-, -C=C- y -C≡C-;
- la estructura del anillo B contiene en forma opcional un átomo de nitrógeno; R2 es H, alquilo (C1-4C) sustituido en forma opcional con uno o más átomos de fluoro, alcoxi (C1-
- 25 4C) sustituido en forma opcional con uno o más átomos de fluoro, o halógeno; y R3 es alquilenilo (1-4C)-R5 en donde el grupo alquilenilo puede estar sustituido con (CH₂)₂ para formar un resto ciclopropilo o uno o dos átomos de halógeno, o R3 es cicloalquileno (3-6C)-R5 o -CO-CH₂-R5, en donde R5 es -OH, -PO₃H₂, -OPO₃H₂, -COOH, -COOalquilo (C1-4C) o tetrazol-5-ilo; R4 es H o alquilo (C1-4C);R6 es uno o más sustituyentes se
- 30 selecciona en forma independiente de H, alquilo (C1-4C) o oxo; W es -O-, -S-, -SO- o -SO₂-; o una sal, un solvato o un hidrato aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los anteriores; con la salvedad de que el derivado que tiene la fórmula (I) no sea 2-(4-etilfenil)-4-morfolinoetanol o 4-[4-(2-hidroxietil)-2-morfolinil]bencenacetonitrilo o una

sal, un solvato o un hidrato aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los anteriores.

Los compuestos de la invención tienen afinidad por los receptores de S1P y pueden usarse en el tratamiento, alivio o prevención de enfermedades y dolencias mediadas por

5 el receptor S1P.