

DERIVADOS DE MORFOLINAS SUSTITUIDAS Y USOS DE ESTOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

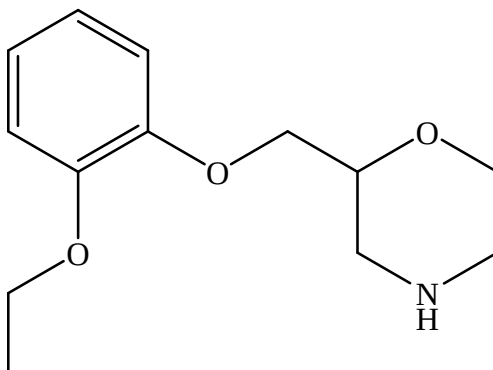
La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional estadounidense núm. 63/162.671, presentada el 18 de marzo de 2021, cuyo contenido completo se incorpora en el presente documento.

CAMPO

[0001] La presente tecnología generalmente se relaciona con derivados de morfolinás sustituidas y usos de estos en composiciones farmacéuticas y para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (SNC).

ANTECEDENTES

[0002] (R,S)-2-[(2-etoxifenoxi)metil]morfolina:



es un derivado de morfolina bicíclico, núm. CAS asignado: 46817-91-8 (núm. CAS 35604-67-2 para la sal de HCl). Se caracteriza por la fórmula $C_{13}H_{19}NO_3$, con una masa molecular de 237,295 g/mol.

[0003] Se sabe que 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina tiene varios usos farmacológicos deseables, incluido el tratamiento de la depresión, la enuresis nocturna, la narcolepsia, los trastornos del sueño y el alcoholismo, entre otros. 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina se comercializó anteriormente en varios países europeos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (MDD). 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina es un inhibidor de la recaptación de norepinefrina ("NRI"), pero también puede aumentar la liberación de serotonina de las reservas neuronales.

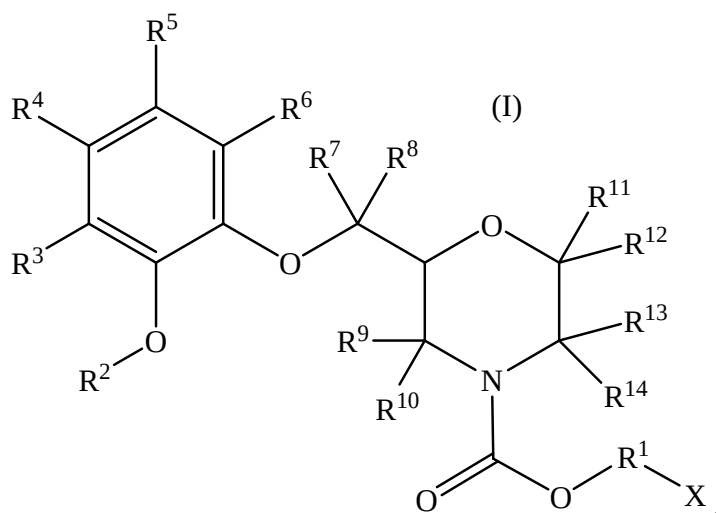
[0004] Sin embargo, el tratamiento con 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina se ha asociado con numerosos efectos secundarios que incluyen náuseas, vómitos, pérdida de apetito, aumento de la sedimentación de eritrocitos, anomalías de EKG y EEG, dolor epigástrico, diarrea, estreñimiento, vértigo, hipotensión ortostática, edema de las extremidades inferiores, disartria, temblor, agitación psicomotora, confusión mental, secreción inadecuada de hormona antidiurética, aumento de transaminasas y convulsiones.

[0005] Para minimizar los efectos secundarios asociados con 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina, los químicos han sintetizado derivados y análogos que conservan las propiedades farmacológicas de 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina. Los derivados de morfolinias sustituidas se han descrito previamente en la técnica, por ejemplo, en la patente del Reino Unido 1 243 391 y la patente del Reino Unido 1 260 886. En un enfoque diferente, los presentes inventores sintetizaron derivados novedosos de morfolinias sustituidas. Los profármacos son una clase de derivados que en muchos casos tienen poca o ninguna actividad farmacológica, que se convierten *in vivo* en compuestos terapéuticamente activos. En algunos casos, el propio profármaco puede poseer actividad biológica. La activación del profármaco puede ocurrir por escisión enzimática o no enzimática del enlace temporal entre el portador y la molécula del fármaco, o una combinación secuencial o simultánea de ambos.

[0006] Los derivados recientemente sintetizados de morfolinias sustituidas, con la derivatización del grupo amino de la morfolina en la estructura de 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina, producen compuestos químicamente estables que resultan en compuestos novedosos. Estos derivados de 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina pueden usarse en composiciones farmacéuticas y para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (SNC).

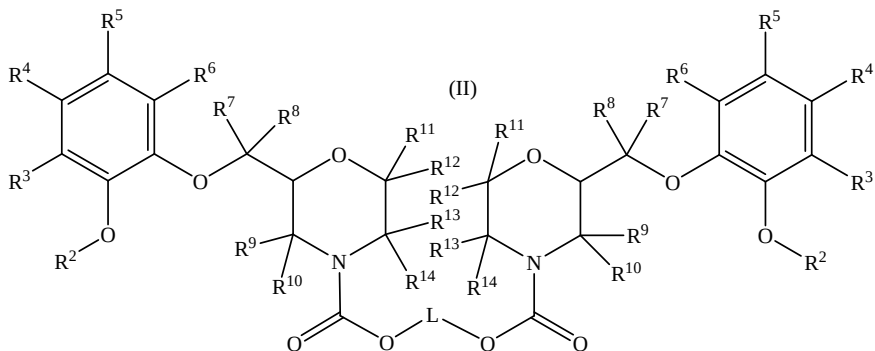
COMPENDIO

[0007] En un aspecto, se proporcionan derivados de morfolinias sustituidas, que incluyen un compuesto de Fórmula I, un estereoisómero de este o una sal de este:



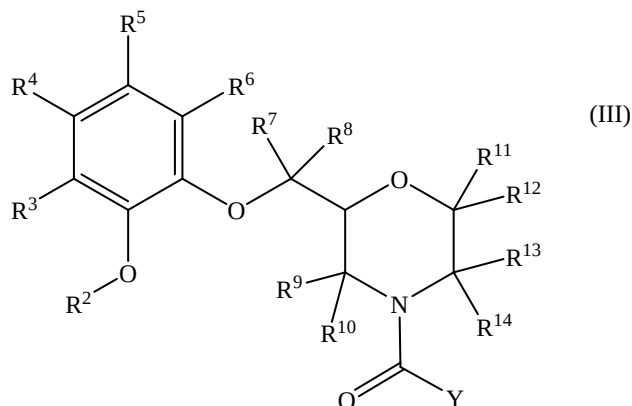
En la Fórmula I, R¹ puede ser alquilo, heterociclilo o un piridilo, R² puede ser alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada R³-R¹⁴ puede ser independientemente H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; y X puede ser H, F, Cl, Br, I, un residuo de aminoácidos, un residuo de aminoácidos sustituido, alquilo, éster.

[0008] En algunas modalidades, la presente tecnología se relaciona con derivados de morfolinás sustituidas de acuerdo con el compuesto de Fórmula II, estereoisómero de este y/o una sal de este:



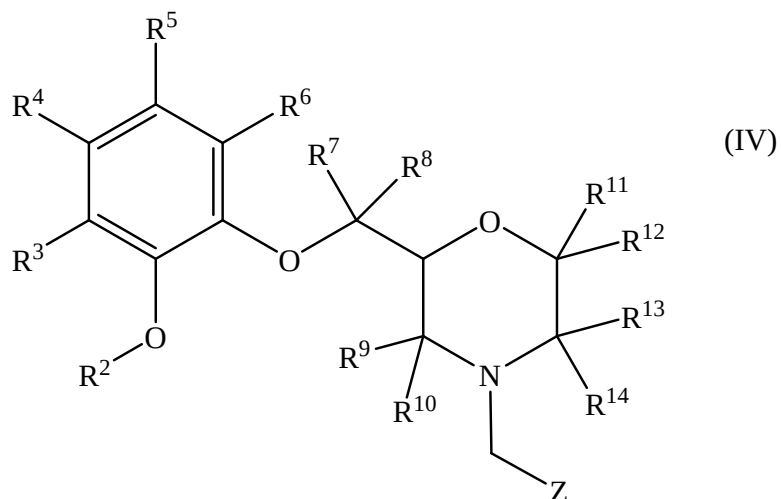
10 En la Fórmula II, L puede ser alquilo, un ácido piridinocarboxílico sustituido o un acetato de azanediilo sustituido; R² puede ser alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; y cada R³-R¹⁴ puede ser independientemente H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo.

[0009] En algunas modalidades, la presente tecnología se relaciona con derivados de morfolinás sustituidas de acuerdo con el compuesto de Fórmula III, un estereoisómero de este y/o una sal de este:



- 5 En la Fórmula III, Y puede ser F, Cl, Br, I, un residuo de aminoácidos, un residuo de aminoácidos sustituido, alquilo o éster; R² puede ser alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; y cada R³-R¹⁴ puede ser independientemente H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo.

[0010] En algunas modalidades, se proporcionan derivados de morfolinás sustituidas de acuerdo con la Fórmula IV, un estereoisómero de este y/o una sal de este:



- En la Fórmula IV, Z puede ser H, F, Cl, Br, I, un residuo de aminoácidos, un residuo de aminoácidos sustituido o un grupo que contiene nitrógeno; R² puede ser alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; y cada R³-R¹⁴ puede ser independientemente H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo.

[0011] En cualquiera de las modalidades anteriores, R^2 puede ser CH_2CH_3 . En cualquiera de las modalidades anteriores, cada R^3 - R^{14} puede ser H.

[0012] En algunos aspectos, se proporciona una composición que incluye derivados de morfolinás sustituidas de Fórmula I, II, III o IV, sus estereoisómeros y/o sales de estos y al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

[0013] En algunos aspectos, se proporciona el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central ("SNC"), donde el tratamiento incluye administrar a un sujeto que lo necesita una composición farmacéutica que incluye un derivado de morfolinás sustituidas, incluido de un compuesto de Fórmula I, II, III o IV.

10 [0014] En algunos aspectos, se proporciona un método para preparar un derivado de morfolinás sustituidas, incluido de un compuesto de Fórmula I, II, III o IV, sus estereoisómeros y/o sales de estos que comprende poner en contacto 2-((2 - etoxifenoxi)metil)morfolina o una sal de esta, Intermedio 1, Intermedio 2 o Intermedio 3 con un compuesto reactivo adecuado para formar el compuesto de Fórmula I, II, III o IV.

15 **DESCRIPCIÓN DETALLADA**

[0015] Definiciones. Los siguientes términos se usan en todo el documento como se definen a continuación.

[0016] Como se usa en el presente documento, el término "viloxazina" o 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina significa (R,S)-2-[(2-etoxifenoxi)metil]morfolina] e incluye una sal farmacéuticamente aceptable o éster de este, incluido un solo enantiómero (-) o un solo enantiómero (+), o en forma de una mezcla racémica o una mezcla no racémica de enantiómeros con cantidades variables de enantiómeros (-) y (+).

[0017] Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, los artículos singulares, tales como "un", "una", "el" y "la" y referencias similares en el contexto de la descripción de elementos (especialmente en el contexto de las reivindicaciones a continuación) se entenderán como que cubren el singular y el plural, salvo que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga específicamente por contexto. La enumeración de los rangos de valores en el presente documento simplemente pretende servir como método abreviado para referirse

individualmente a cada valor separado que se encuentre dentro del rango, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se mencionara individualmente en el presente documento. Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga específicamente por contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ilustrativo (*por ejemplo*, "tal como") proporcionado en el presente documento, pretende simplemente ilustrar mejor las modalidades y no representa una limitación al alcance de las reivindicaciones a menos que se indique lo contrario. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe interpretarse como que indica como esencial a cualquier elemento no reivindicado.

[0018] Como se usa en el presente documento, "aproximadamente" será entendido por expertos en la técnica y variará hasta cierto punto dependiendo del contexto en el que se use. Si existen usos del término que no son claros para los expertos en la técnica, dado el contexto en el que se usa, "aproximadamente" significará hasta más o menos el 10 % del término en particular.

[0019] En general, la referencia a un determinado elemento, tal como hidrógeno o H, incluye todos los isótopos de ese elemento. Por ejemplo, si se define que un grupo R incluye hidrógeno o H, también incluye deuterio y tritio. Los compuestos que comprenden radioisótopos, tales como tritio, C¹⁴, P³² y S³⁵ están, por lo tanto, dentro del alcance de la presente tecnología. Los procedimientos para insertar dichos marcadores en los compuestos de la presente tecnología serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica en base a la descripción del presente documento.

[0020] En general, "sustituido" se refiere a un grupo orgánico como se define a continuación (por ejemplo, un grupo alquilo) en el que uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno contenido en este se reemplazan por un enlace a átomos que no son hidrógeno ni carbono. Los grupos sustituidos también incluyen grupos en los que uno o más enlaces a un átomo de carbono o hidrógeno se reemplazan por uno o más enlaces, incluidos enlaces dobles o triples, a un heteroátomo. Por lo tanto, un grupo sustituido está sustituido con uno o más sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario. En

algunas modalidades, un grupo sustituido está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes. Los ejemplos de grupos sustituyentes incluyen: halógenos (es decir, F, Cl, Br e I); hidroxilos; grupos alcoxi, alquenoxi, ariloxi, aralquiloxi, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterocicliloxi y heterociclilalcoxi; carbonilos (oxo); carboxilatos; ésteres; uretanos; oximas; hidroxilaminas; alcoxiaminas; aralcoxiaminas; tioles; sulfuros; sulfóxidos; sulfonas; sulfonilos; pentafluorosulfanilo (es decir, SF_5), sulfonamidas; aminas; N-óxidos; hidrazinas; hidrazidas; hidrazonas; azidas; amidas; ureas; amidinas; guanidinas; enaminas; imidas; isocianatos; isotiocianatos; cianatos; tiocianatos; iminas; grupos nitro; nitrilos (es decir, CN); y similares.

10 [0021] El término "carboxilato", como se usa en el presente documento, se refiere a la base conjugada de un ácido carboxílico con la fórmula química $-\text{COO}$.

[0022] El término "éster" como se usa en el presente documento se refiere a los grupos $-\text{COOR}^2$ - y $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{G}$. R^2 es un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heterociclilalquilo o heterociclilo sustituido o no sustituido como se define en el presente documento. G es un grupo protector de carboxilato. Los grupos protectores de carboxilato son conocidos por los expertos en la técnica. Se puede encontrar una lista extensa de grupos protectores para la funcionalidad del grupo carboxilato en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley y Sons, Nueva York, NY, (3.º edición, 1999) que se pueden agregar o eliminar mediante los procedimientos establecidos en este, y que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad y para todos y cada uno de los propósitos como si se hubiera completamente expuesto en el presente documento.

[0023] El término "amida" (o "amido") incluye grupos C- y N-amida, es decir, grupos $\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ y $-\text{NRC}(\text{O})-\text{R}$, respectivamente. R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilalquilo o heterociclilo sustituido o no sustituido como se define en el presente documento. Por lo tanto, los grupos amido incluyen, entre otros, grupos carbamoilo ($-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$) y grupos formamida ($\text{NHC}(\text{O})\text{H}$). En algunas modalidades, la amida es $-\text{NRC}(\text{O})-(\text{alquilo } \text{C}_{1-5})$ y el grupo se denomina "carbonilamino", y en otras, la amida es $-\text{NHC}(\text{O})-\text{alquilo}$ y el grupo se denomina "alcanoilamino."

[0024] El término "amina" (o "amino") como se usa en el presente documento se refiere a grupos $-NR^5R^6$, en donde R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilalquilo o heterociclilo sustituido o no sustituido como se define en el presente documento. En algunas modalidades, la amina es alquilamino, dialquilamino, arilamino o alquilarilamino. En otras modalidades, la amina es NH_2 , metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, isopropilamino, fenilamino o bencilamino.

[0025] El término "halógeno" o "halo" como se usa en el presente documento se refiere a bromo (Br), cloro (Cl), flúor (F) o yodo (I). En algunas modalidades, el halógeno es cloro (Cl).

[0026] El término "polipéptido" o "péptido" como se usa en el presente documento se refiere a dos o más aminoácidos enlazados por un enlace peptídico (*es decir*, amida) entre el extremo carboxilo de un aminoácido y el extremo amino de otro. El término "péptido" se puede combinar con un prefijo que indica la cantidad de aminoácidos en el péptido, *por ejemplo*, un "pentapéptido" es un péptido de cinco aminoácidos.

[0027] El término "aminoácido" se reconoce en la técnica y generalmente se refiere a un aminoácido alfa o beta natural o no natural. El término "aminoácido" incluye, entre otros, cualquiera de los veintiún L-aminoácidos estándar que se encuentran comúnmente en los péptidos naturales.

[0028] El término "residuo de aminoácidos con cadena lateral hidrófoba" como se usa en el presente documento se refiere a los siguientes aminoácidos: alanina (Ala), valina (Val), isoleucina (Ile), leucina (Leu), metionina (Met), fenilalanina (Phe), tirosina (Tyr), triptófano (Trp). En alguna modalidad, el residuo de aminoácidos con cadena lateral hidrófoba es valina (Val). En otra modalidad, el residuo de aminoácidos con cadena lateral hidrófoba es fenilalanina (Phe).

[0029] El término "acetilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo metilo unido a un grupo carbonilo (CH_3CO-).

[0030] El término grupo "piridina" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo con el compuesto orgánico heterocíclico con la fórmula química C_5H_5N .

[0031] El término "ácido piridincarboxílico" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que tiene un anillo de piridina y un grupo carboxilo.

5 [0032] El término "azanediilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo funcional que tiene la fórmula $-NH$; el grupo está unido al resto del compuesto por dos enlaces simples.

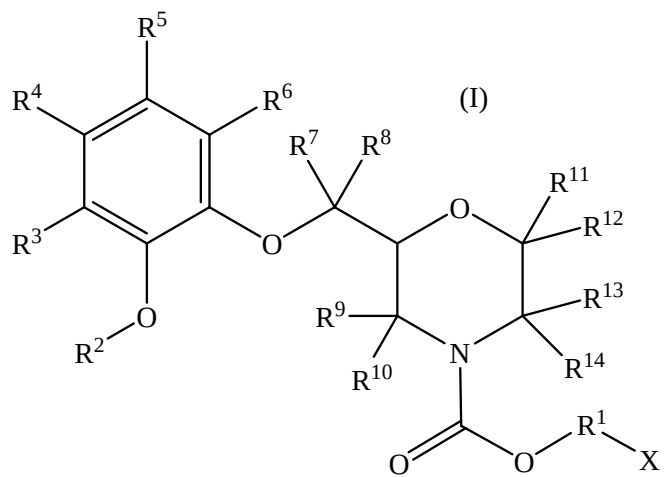
[0033] Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento están dentro del alcance de la presente tecnología e incluyen sales
 10 de adición de ácidos o bases que conservan la actividad farmacológica deseada y no son biológicamente indeseables (*por ejemplo*, la sal no es excesivamente tóxica, alergénica, o irritante, y está biodisponible). Cuando el compuesto de la presente tecnología tiene un grupo básico, tal como, por ejemplo, un grupo amino, se pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos (tales como ácido clorhídrico,
 15 ácido borhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico), ácidos orgánicos (*por ejemplo*, alginato, ácido fórmico, ácido acético, ácido benzoico, ácido glucónico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico) o aminoácidos ácidos (tales como ácido
 20 aspártico y ácido glutámico). Cuando el compuesto de la presente tecnología tiene un grupo ácido, tal como, por ejemplo, un grupo de ácido carboxílico, puede formar sales con metales, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos (*por ejemplo*, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} o Zn^{2+}), amoníaco o aminas orgánicas (*por ejemplo*, dicitclohexilamina, trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina)
 25 o aminoácidos básicos (por ejemplo, arginina, lisina u ornitina). Dichas sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento y la purificación de los compuestos o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre o ácido libre con un ácido o base adecuados, respectivamente, y aislando la sal así formada.

[0034] Los estereoisómeros de compuestos (también conocidos como isómeros
 30 ópticos) incluyen todas las formas quirales, diastereoisómeras y racémicas de una

estructura, a menos que se indique expresamente la estereoquímica específica. Por lo tanto, los compuestos usados en la presente tecnología incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos asimétricos como se desprende de las representaciones. Tanto las mezclas racémicas como las diastereoisómeras, así como los isómeros ópticos individuales, pueden aislarse o sintetizarse de modo que estén sustancialmente libres de sus asociados enantioméricos o diastereoisómeros, y todos estos estereoisómeros están dentro del alcance de la presente tecnología.

[0035] El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sustancias que son bien aceptadas por la industria y las agencias reguladoras, tales como las enumeradas en monografías publicadas en compendios, tales como USP-NF, Food Chemicals Codex, Code of Federal Regulations (CFR), Inactive Ingredients Guide de la FDA y en las partes 182 y 184 de 21 CFR que enumeran las sustancias que generalmente se consideran ingredientes alimentarios seguros (GRAS).

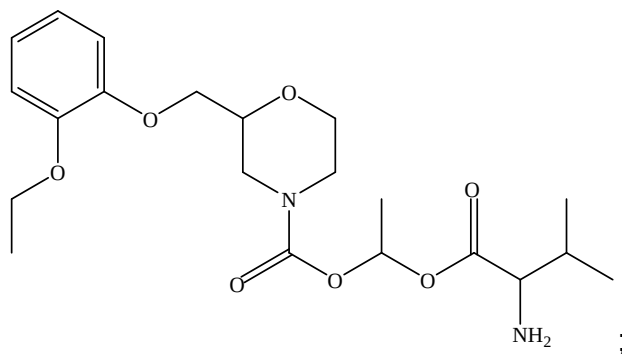
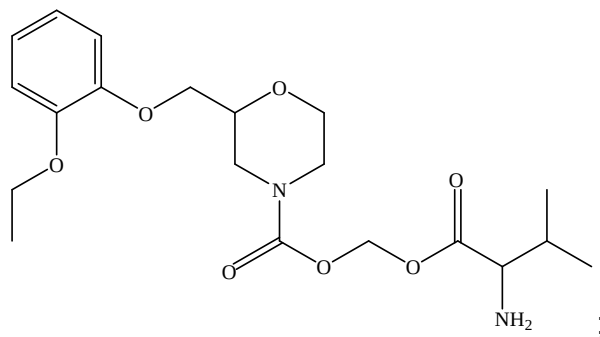
[0036] En un aspecto, se proporciona un compuesto representado por la Fórmula I, o un estereoisómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

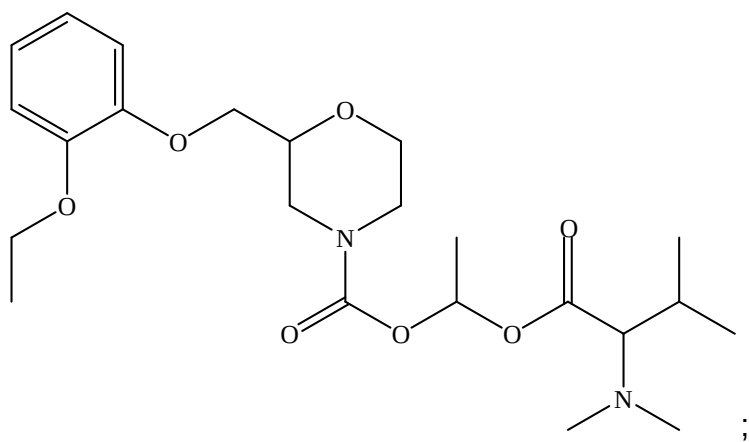
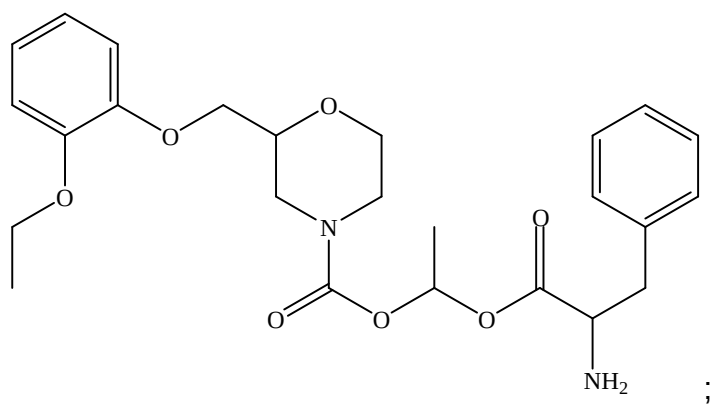
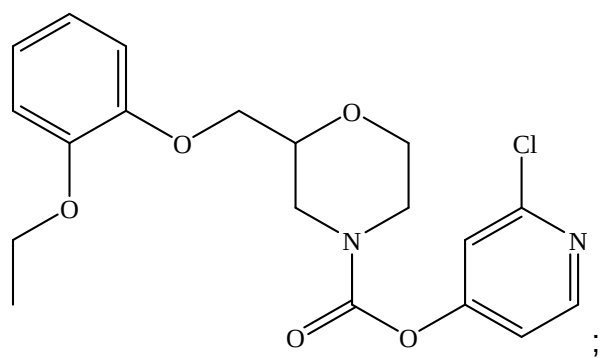
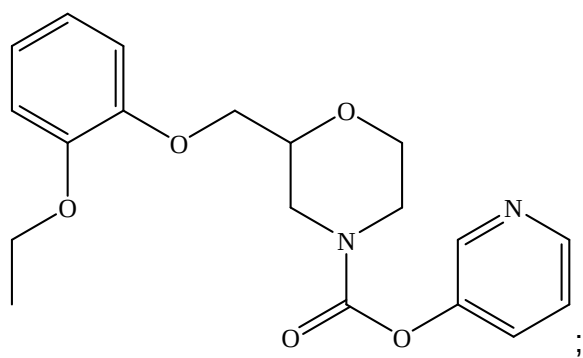


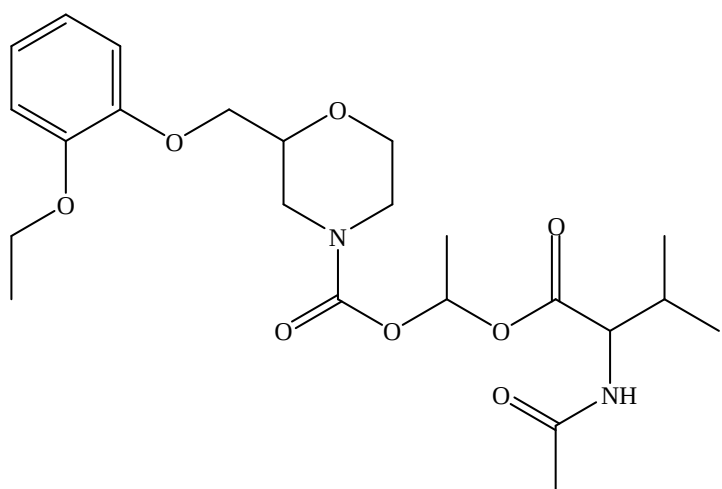
En el compuesto de Fórmula I, R¹ puede ser alquilo, heterociclilo o un piridilo, R² puede ser alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada R³-R¹⁴ puede ser independientemente H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; y X puede ser H, halógeno, un residuo de aminoácidos, un residuo de aminoácidos sustituido, alquilo, éster. En algunas modalidades preferidas, R² es etilo. En cualquiera de las modalidades

anteriores, R^1 puede ser CH_2 , CH_2CH_2 , $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, $(CH_3)_2C$, $(CH_3)_2CHCH_2$ o $(CH_3)_3CCH_2$. En cualquiera de las modalidades anteriores, X puede ser un residuo de aminoácidos. En dichas modalidades, el residuo de aminoácidos puede incluir además una cadena lateral hidrófoba. En cualquiera de las modalidades anteriores, el residuo de aminoácidos puede ser valina o fenilalanina. En cualquiera de las modalidades anteriores, cada R^3 - R^{14} puede ser independientemente H, F, Cl, Br, I o alquilo. En algunas de dichas modalidades, cada R^3 - R^{14} puede ser independientemente H o alquilo C_1 - C_6 . En algunas modalidades, R^3 - R^{14} son todos H. En cualquiera de las modalidades anteriores, R^1 puede ser CH_2CH_2 o $CH_2CH_2CH_2CH_2$. En varias modalidades anteriores, R_1 puede ser CH_2 o C_2H_5 y/o X puede ser un éster. En varias modalidades anteriores, R^1 puede ser un grupo piridilo y X puede ser F, Cl, Br o I.

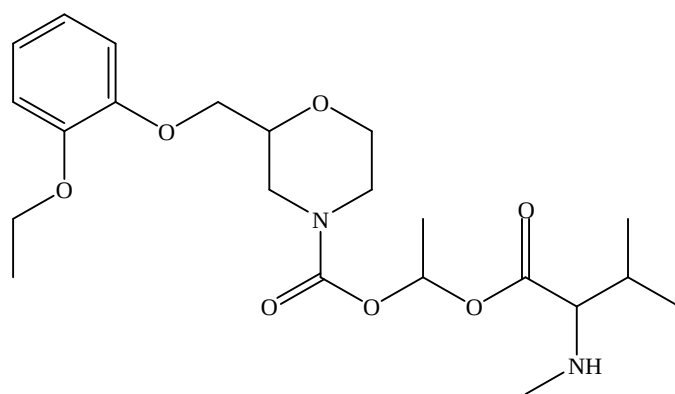
[0037] En varias modalidades, el compuesto representado por la Fórmula I es uno o más de los siguientes compuestos, en el entendimiento de que cuando están presentes los centros quirales, cada representación incluye también cualquier estructura R, S o racémica:



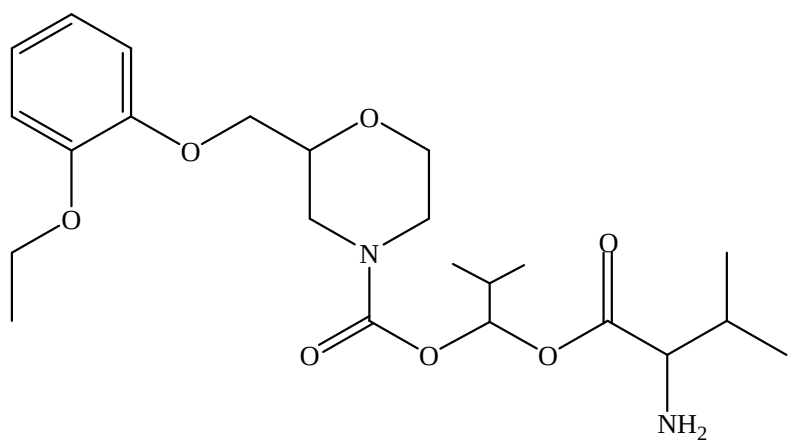




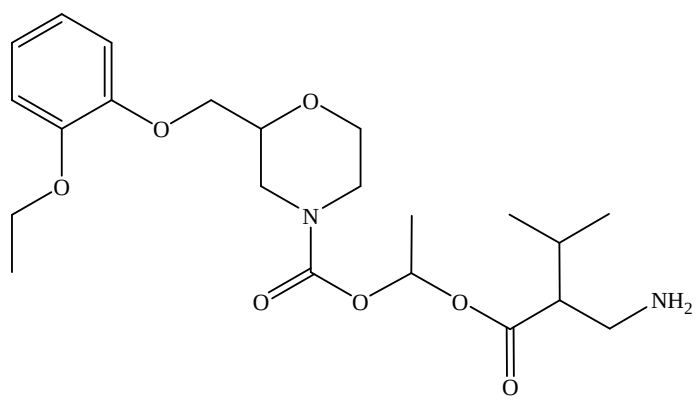
;



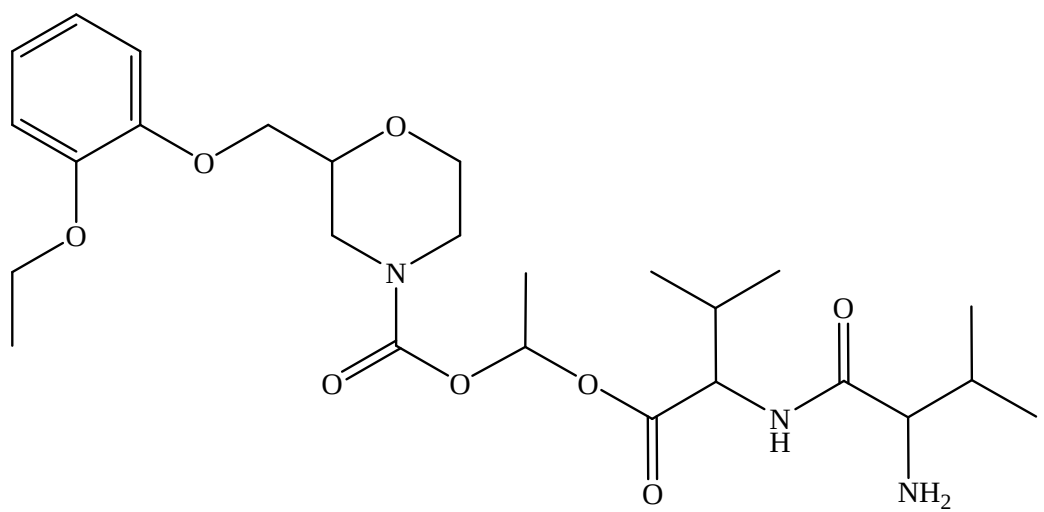
;



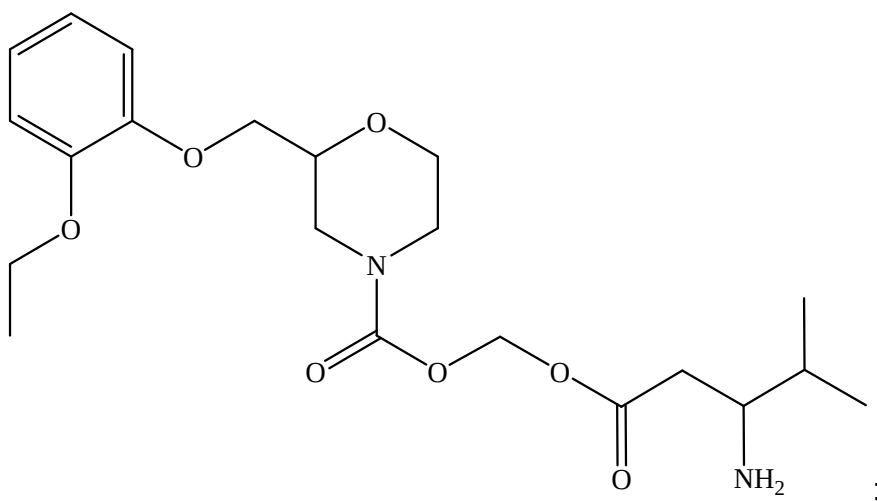
;



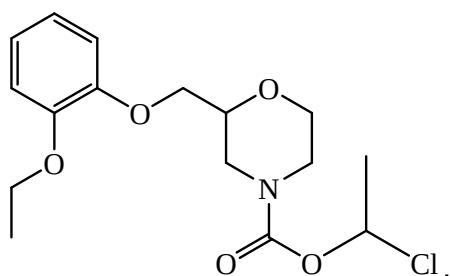
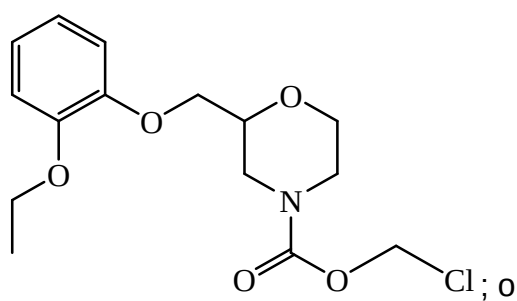
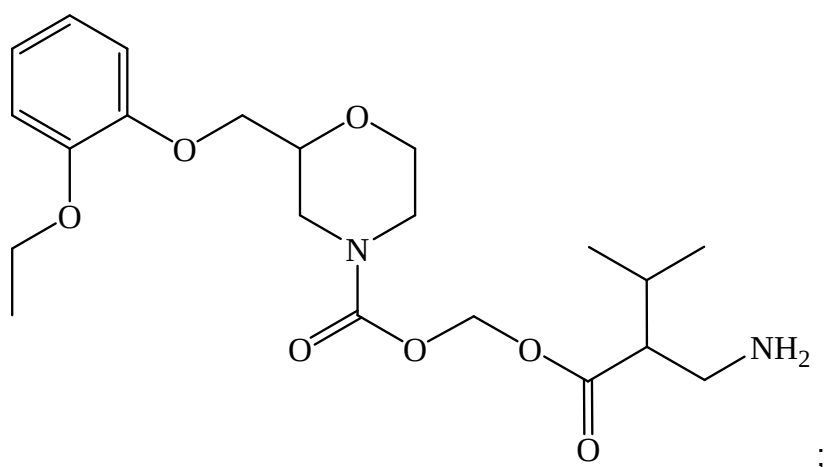
;



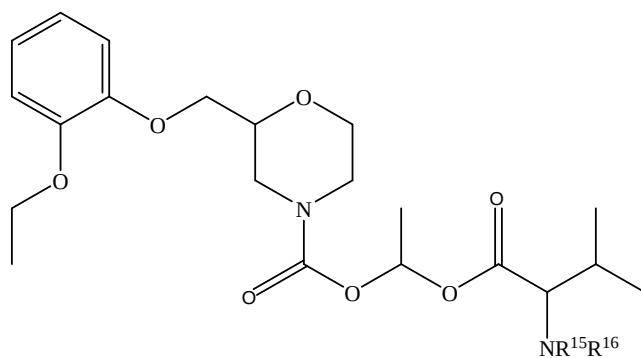
;



;



[0038] En algunas modalidades, el compuesto representado por la Fórmula I es:

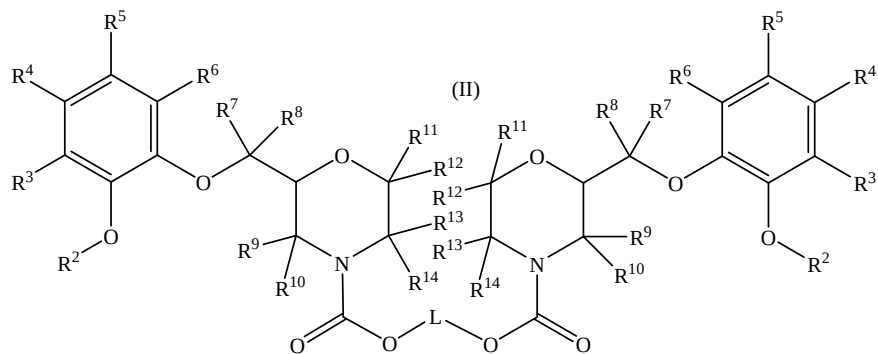


5

En la fórmula anterior, R^{15} puede ser H, alquilo o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$; R^{16} puede ser H, alquilo o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$; y R^{17} puede ser H o alquilo. En algunas modalidades, R^{15} puede ser alquilo y R^{16} puede ser H o alquilo. En dichas modalidades, R^{15} puede ser metilo y R^{16} puede

ser H o metilo. En algunas modalidades, R^{15} y R^{16} son metilo. En algunas modalidades, R^{15} es $-C(O)OR^{17}$, R^{16} es H y R^{17} es metilo.

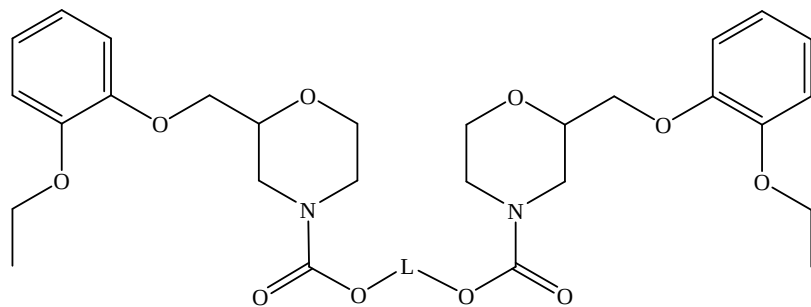
[0039] En otro aspecto, se proporciona un compuesto representado por la Fórmula II, o un estereoisómero de este, y/o una sal de este:



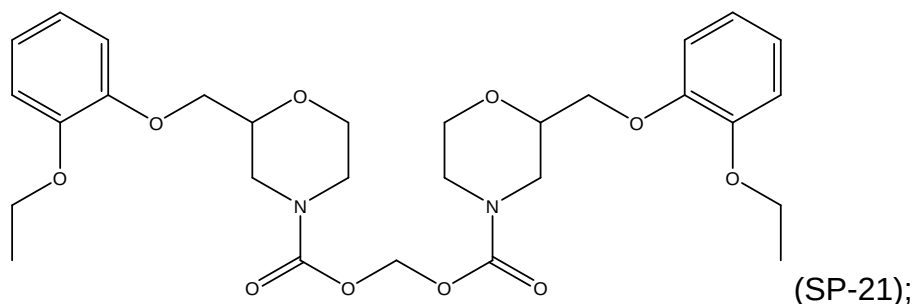
5

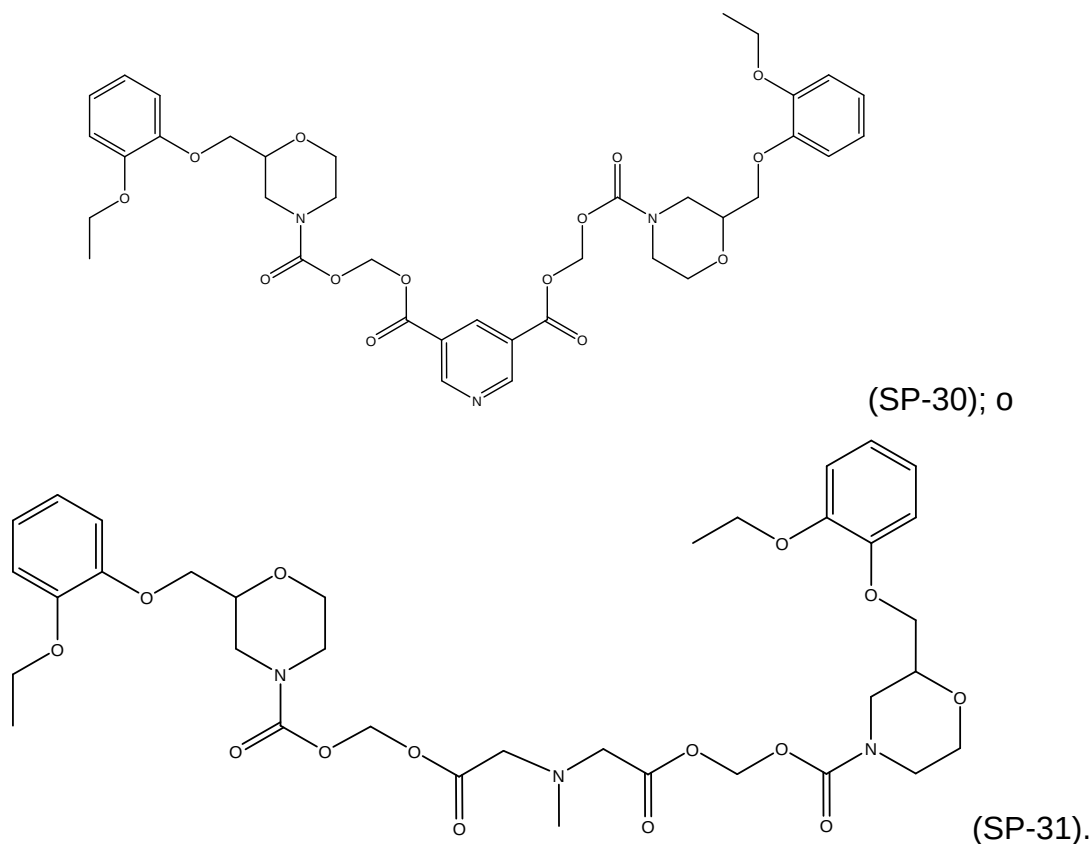
En la Fórmula II, L es alquilo, un ácido piridinocarboxílico sustituido o un acetato de azanediilo sustituido; R^2 es alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; y cada R^3 - R^{14} es independientemente H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. En algunas modalidades, R^2 es etilo.

10 [0040] En algunas modalidades, el compuesto representado por la Fórmula II es:

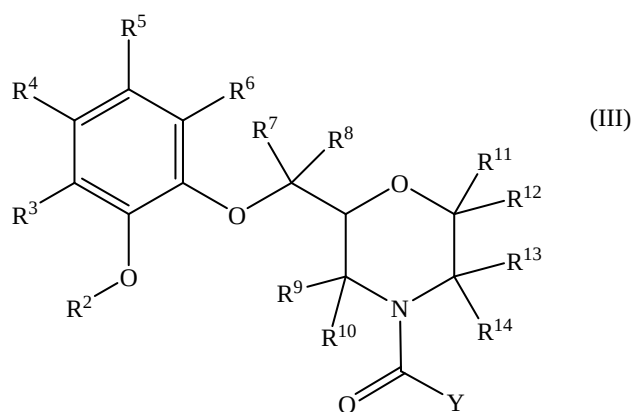


[0041] En varias modalidades, el compuesto de Fórmula II es uno o más de los siguientes:





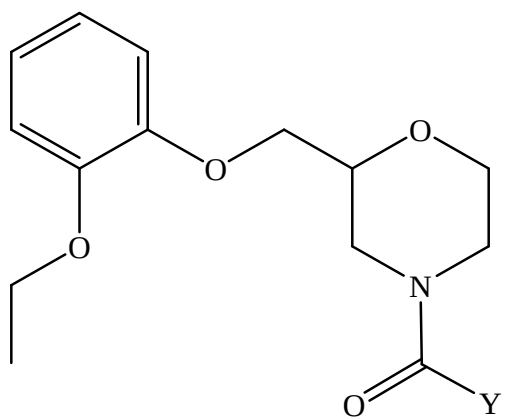
[0042] En otro aspecto, se proporciona un compuesto representado por la Fórmula III, o un estereoisómero de este, y/o una sal de este:



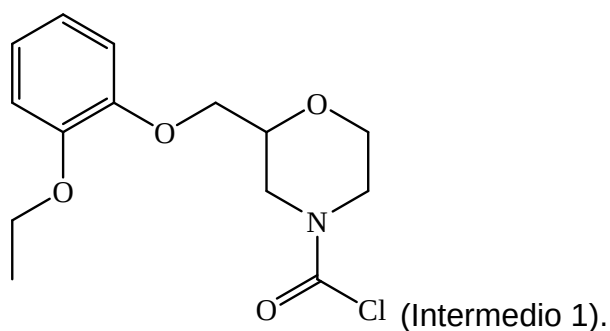
5

En la Fórmula III, Y puede ser F, Cl, Br, I, un residuo de aminoácidos, un residuo de aminoácidos sustituido, alquilo o éster; R^2 puede ser alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; y cada R^3 - R^{14} puede ser independientemente H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. En algunas modalidades, R^2 es etilo.

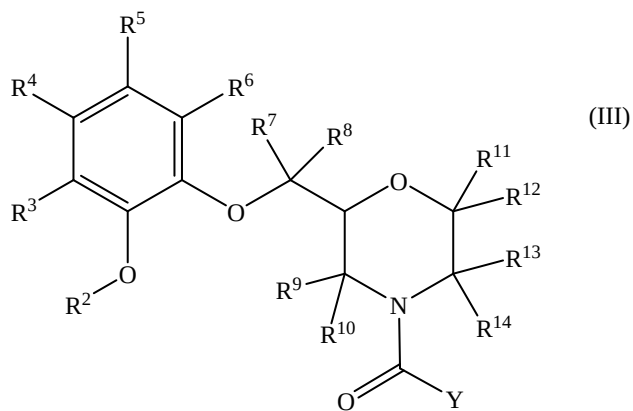
10 [0043] En algunas modalidades, el compuesto representado por la Fórmula III es:



[0044] En algunas modalidades, el compuesto representado por la Fórmula III es:

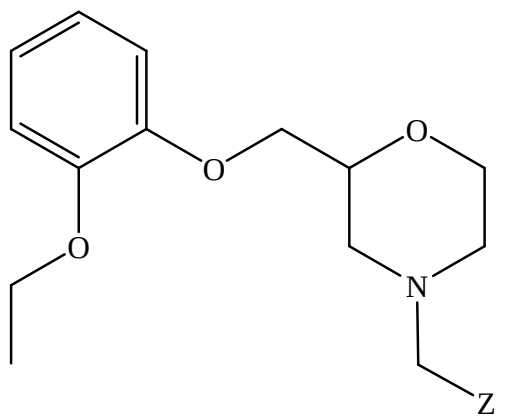


[0045] En otro aspecto, se proporciona un compuesto representado por la Fórmula IV, o un estereoisómero de este, y/o una sal de este:

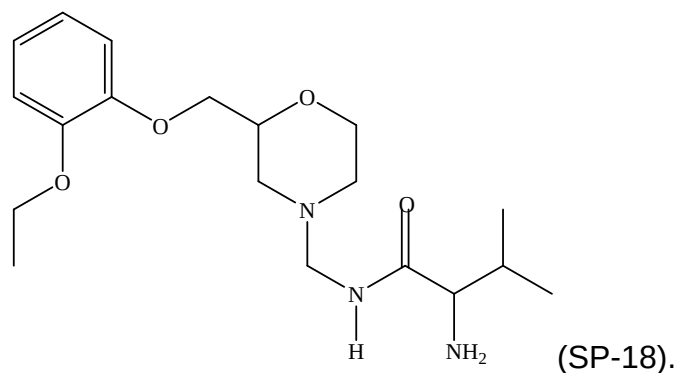


En la Fórmula III, Z puede ser H, F, Cl, Br, I, un residuo de aminoácidos, un residuo de aminoácidos sustituido o un grupo que contiene nitrógeno; R² puede ser alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; y cada R³-R¹⁴ puede ser independientemente H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. En algunas modalidades, R² es etilo.

[0046] En algunas modalidades, el compuesto representado por la Fórmula IV es:



[0047] En algunas modalidades, el compuesto representado por la Fórmula IV es:



5 [0048] En algunas modalidades, una composición incluye un derivado de morfolinas sustituidas de Fórmula I, II, III o IV, estereoisómeros de este y/o sales de este y al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

[0049] En algunas modalidades, una composición farmacéutica incluye comprender un derivado de morfolinas sustituidas de Fórmula I, II, III o IV,
 10 estereoisómeros de este y/o sales de este con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. La formulación farmacéutica puede estar en una forma de dosificación apropiada. Las formas de dosificación ilustrativas incluyen, entre otras, inyecciones, formas orales, supositorios, cápsulas, bolsas, transdérmicas y similares.

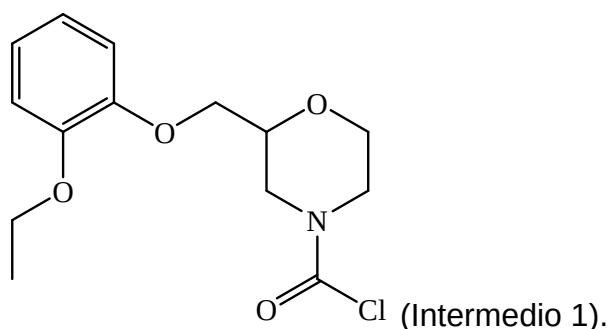
[0050] En otro aspecto, el tratamiento de un trastorno del SNC se proporciona
 15 mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una composición que incluye un derivado de morfolinas sustituidas de Fórmulas I, II, III o IV, o sales de este como se describe en el presente documento.

[0051] En otro aspecto, se proporciona un método para administrar a un sujeto una composición que incluye un compuesto de Fórmula I, II, III o IV o sales de este. En un aspecto, el sujeto es un mamífero. En modalidades adicionales, el sujeto mamífero es un humano. En modalidades particulares, el sujeto mamífero es un humano adulto o un niño humano.

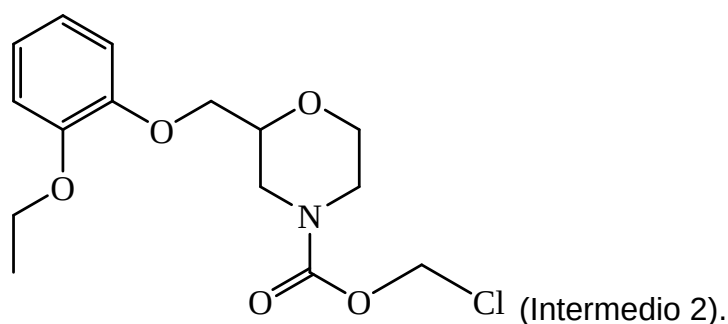
[0052] En algunas modalidades, los métodos descritos en el presente documento incluyen administrar el derivado de morfolinas sustituidas de Fórmula I, II, III o IV, estereoisómeros de este y/o sales de este junto con al menos un agente farmacéutico adicional. En algunas modalidades, el al menos un agente farmacéutico adicional es otro agente para un trastorno del SNC. En modalidades adicionales, el al menos un agente farmacéutico adicional es 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina o una sal de esta.

[0053] En una modalidad, el derivado de morfolinas sustituidas puede prepararse a partir de 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina o una sal de esta.

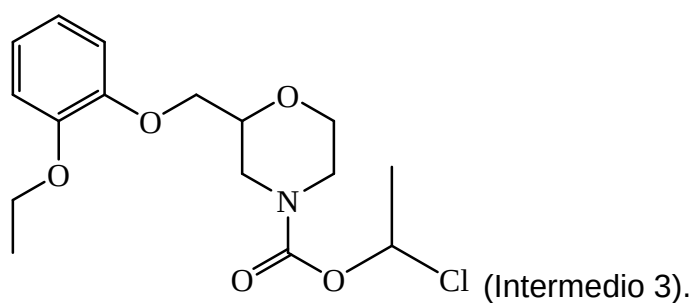
[0054] En una modalidad, el derivado de morfolinas sustituidas puede prepararse haciendo reaccionar 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina o una sal de esta con bicarbonato de sodio para formar el intermedio 1 que tiene la siguiente estructura:



[0055] En una modalidad, el derivado de morfolinas sustituidas puede prepararse haciendo reaccionar 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina o una sal de esta con cloroformiato de 1-clorometilo que forma el intermedio 2 que tiene la siguiente estructura:



[0056] En una modalidad, el derivado de morfolinas sustituidas puede prepararse haciendo reaccionar 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina o una sal de esta con cloroformiato de 1-cloroetilo que forma el intermedio 3 que tiene la siguiente estructura:



5

[0057] En una modalidad, los derivados de morfolinas sustituidas de Fórmula I, II, III o IV se preparan haciendo reaccionar 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina o una sal de esta con el Intermedio 1, Intermedio 2 o Intermedio 3.

[0058] En otra modalidad, se proporciona un método para preparar los derivados de morfolinas sustituidas de Fórmula I, II, III o IV.

10

[0059] Los derivados de morfolinas sustituidas pueden analizarse mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (LCMS) y espectroscopía de resonancia magnética nuclear (NMR).

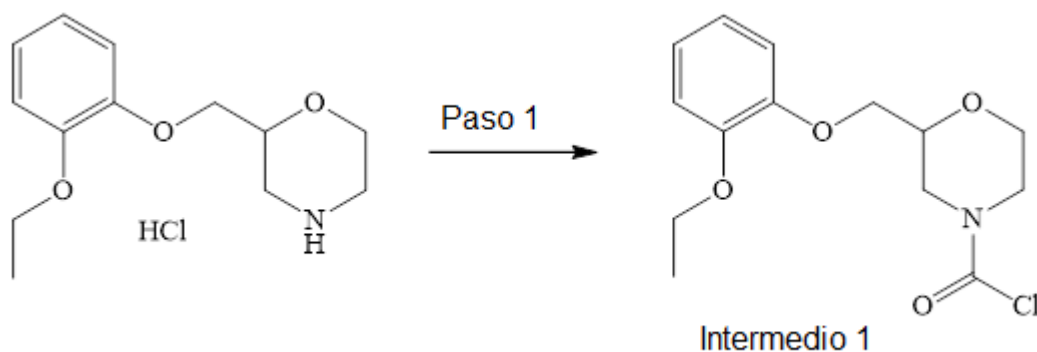
15

[0060] La presente invención, así descrita en general, se entenderá más fácilmente con referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan de forma ilustrativa y no pretenden limitar la presente invención.

EJEMPLOS

[0061] Procedimientos para la elaboración de los Intermedios. Se entiende que mientras que en algunas estructuras los centros quirales se indican en una configuración R o S, la otra configuración también se describe en el presente documento.

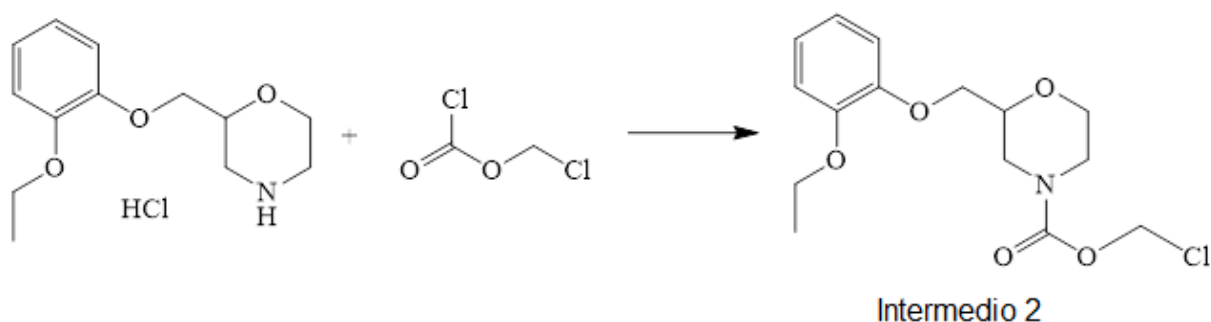
- 5 [0062] Intermedio 1: Síntesis de cloruro de 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carbonilo.



- [0063] Se añadió gota a gota una solución de clorhidrato de 2-((2-etoxifenoxi)metil)-morfolina (500 mg, 1,83 mmol) en diclorometano (50 ml) a una
 10 suspensión de bicarbonato de sodio (460 mg, 5,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución de trifosgeno (358 mg, 1,21 mmol) en diclorometano (25 ml) a 10-15 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La masa de reacción se filtró para eliminar el cloruro de sodio y el filtrado se concentró al vacío para obtener 438 mg de cloruro de
 15 etilmetilcarbamoilo como un aceite amarillo claro (rendimiento: 80 %).

[0064] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ ppm 6,88-6,91 (m, 4H), 4,39-4,47 (br t, 1H), 3,96-4,25 (m, 6H), 3,83-3,87 (br t, 1H), 3,61-3,71 (br t, 1H), 3,03-3,38 (m, 2H), 1,44 (t, 3H).

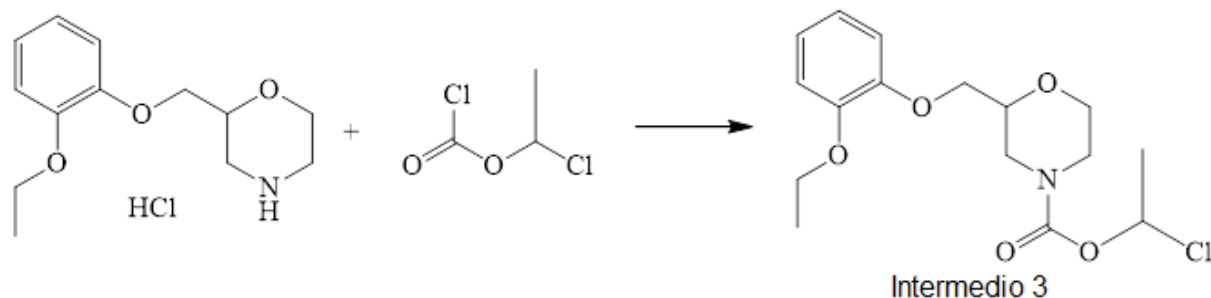
[0065] Intermedio 2: 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de clorometilo.



[0066] A una mezcla agitada enfriada con hielo de clorhidrato de 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina (1,3 gm, 4,52 mmol), trimetilamina (1,01 g, 9,95 mmol) y diclorometano se le añadió gota a gota cloroformiato de 1-clorometilo. La mezcla de
 5 reacción se agitó a 10-15 °C, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Los sólidos precipitados se filtraron y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc 7:3) para obtener 1,2 g (80 %) de sólido blanco.

[0067] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ ppm 1,46 (t, 3 H), 1,59 (s, 4 H), 3,05 (d, 2 H),
 10 3,63 (d, 1H), 3,92 - 4,02 (m, 2 H), 4,04 - 4,15 (m, 4 H), 4,23 (br. s., 1 H), 5,76 - 5,86 (m, 2 H), 6,84-7,00 (m, 4 H).

[0068] Intermedio 3: 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de 1-cloroetilo.



[0069] A una mezcla agitada enfriada con hielo de clorhidrato de 2-((2-etoxifenoxi)-
 15 metil)morfolina (2 g, 6,96 mmol), trimetilamina (1,01 g, 9,95 mmol) y diclorometano se le añadió gota a gota cloroformiato de 1-cloroetilo (1,19 g, 83,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 10-15 °C y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Los sólidos precipitados se filtraron y el filtrado se concentró. El producto

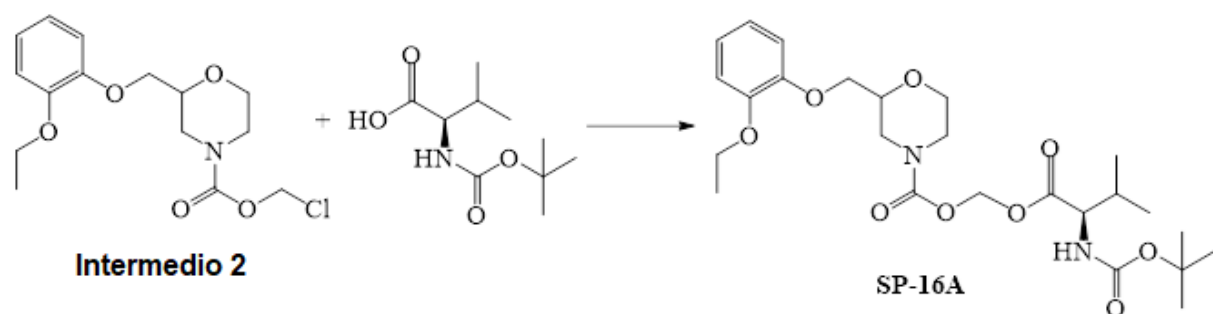
bruto se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc 7:3) para obtener 1,42 g (59,3 %) de sólido blanco.

[0070] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,39-1,51 (m, 3 H), 1,83 (d, 3 H), 2,92-3,12 (m, 2 H), 3,54-3,72 (m, 1 H), 3,85 (br. s., 1 H), 3,89-4,13 (m, 7 H), 4,20 (d, 1 H), 6,61 (m, 1 H), 6,84-7,01 (m, 4 H).

[0071] Procedimientos para sintetizar los compuestos de Fórmula I, II, III o IV:

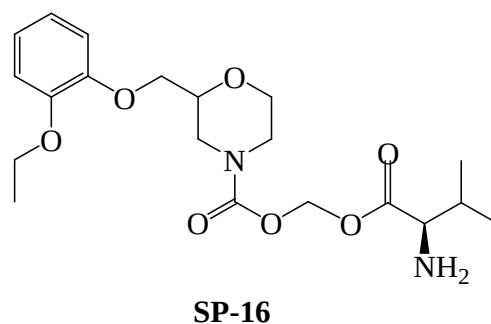
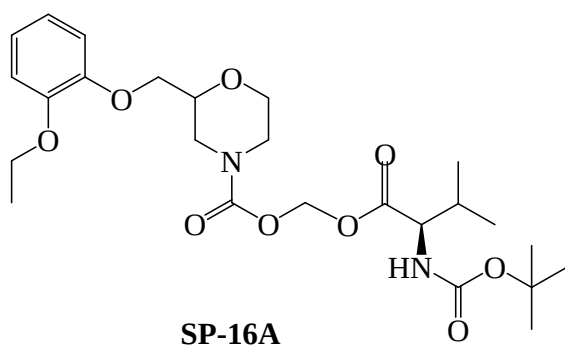
[0072] SP-16: 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4 carboxilato de ((D-valil)oxi)metilo.

Paso 1.



- 10 [0073] Una mezcla de reacción de N-Boc-D-Valina (175 mg, 0,80 mmol), carbonato de cesio (130 mg, 0,4 mmol), en metanol (3,3 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después el metanol se evaporó, el residuo se reconstituyó con DMF (1 ml). A la mezcla de reacción se le añadió 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de clorometilo (Intermedio 2) (177 mg, 0,52 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C
- 15 durante 20 horas. El DMF se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en cloroformo y se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc 1:1) para obtener 112 mg (39,4 %) de un aceite semisólido.

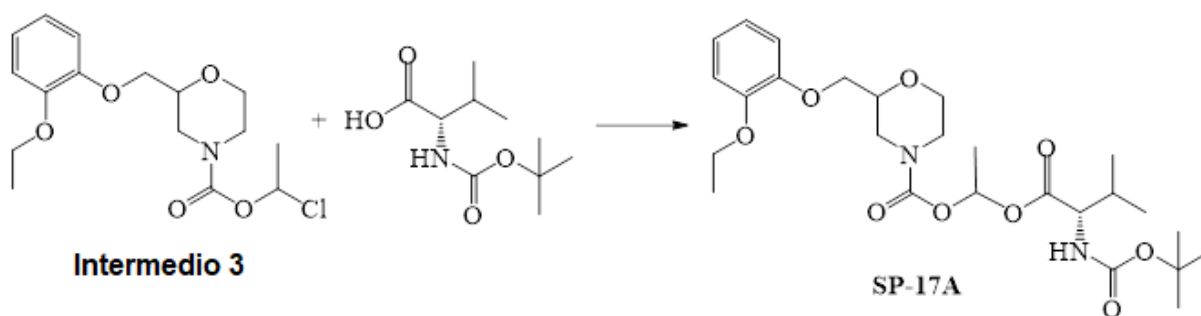
Paso 2:



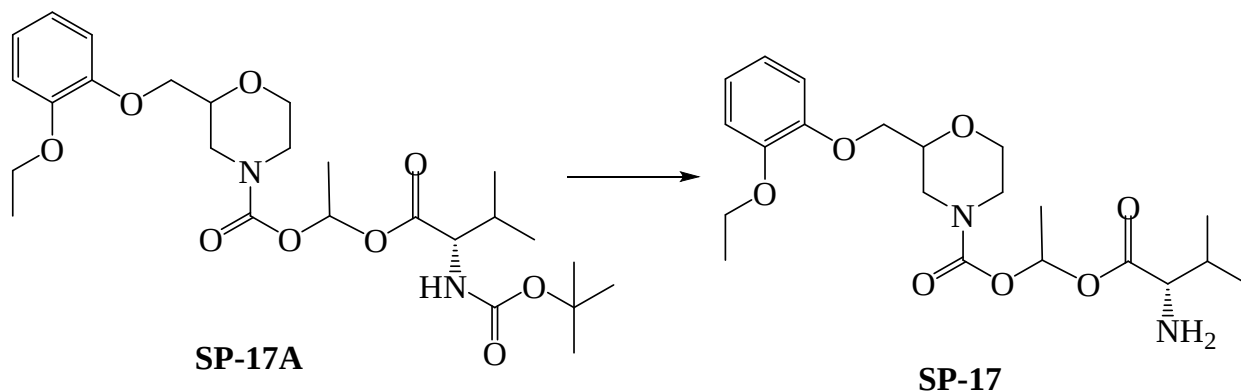
[0074] Una solución de SP-16A (65 mg, 0,12 mmol) y HCl 2 M en dioxano se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó y se secó al vacío para obtener 50 mg (95,6 %) del producto deseado puro (SP-16) como un semisólido marrón. LCMS: Pureza: 96,27 % mediante detector ELS. MS: M+H=411,14. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ ppm 1,12 (t, 6 H), 1,44 (t, 3 H), 2,46 (br. s, 1 H), 2,90 - 3,10 (m, 2H), 3,52-3,66 (m, 1 H), 3,85-4,20 (m, 10 H), 5,83 (br. s, 1 H), 5,95 (d, 1 H), 6,85-6,96 (m, 4 H), 8,24 (br. s, 2 H).

[0075] SP-17: 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4 carboxilato de 1-((L-valil)oxi)etilo.

10 Paso 1.

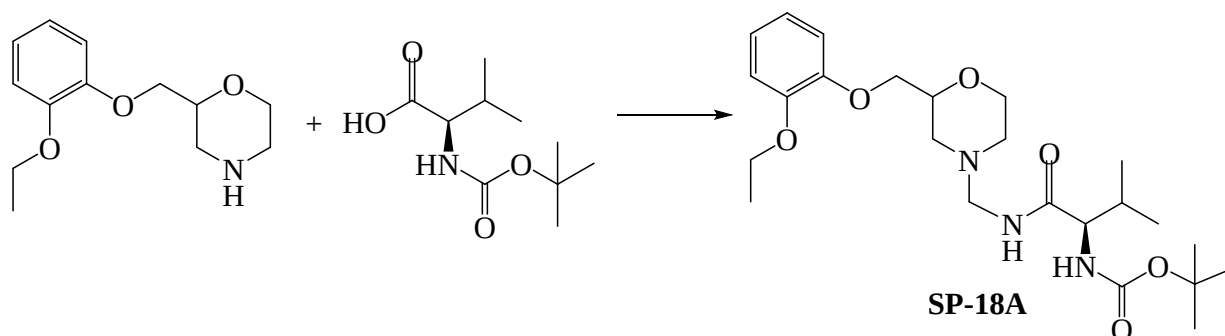


[0076] Una mezcla de reacción de N-Boc-L-Valina (175 mg, 0,80 mmol), carbonato de cesio (130 mg, 0,4 mmol), en metanol (3,3 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después el metanol se evaporó, el residuo se reconstituyó con DMF (1 ml). A la mezcla de reacción se le añadió 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de clorometilo 2 1-cloroetilo (Intermedio 3) (184 mg, 0,52 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 20 horas. El DMF se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en cloroformo y se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc 8:2) para obtener 141 mg (48,3 %) de aceite semisólido.

Paso 2:

[0077] Una solución de SP-17A (65 mg, 0,11 mmol) y HCl 2 M en dioxano se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después el disolvente se evaporó y el producto se secó al vacío para obtener 51 mg (92,4 %) del producto deseado puro (SP-17) como un sólido marrón. LCMS: Pureza: 100 % mediante detector ELS. MS: M+H= 425,17. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ ppm 1,12 (t, 6 H), 1,44 (t, 3 H), 2,46 (br. s., 1 H), 2,90-3,10 (m, 2 H), 3,52-3,66 (m, 1 H), 3,85-4,20 (m, 10 H), 5,83 (br. s., 1 H), 5,95 (d, 1 H), 6,85-6,96 (m, 4 H), 8,24 (br. s., 2 H).

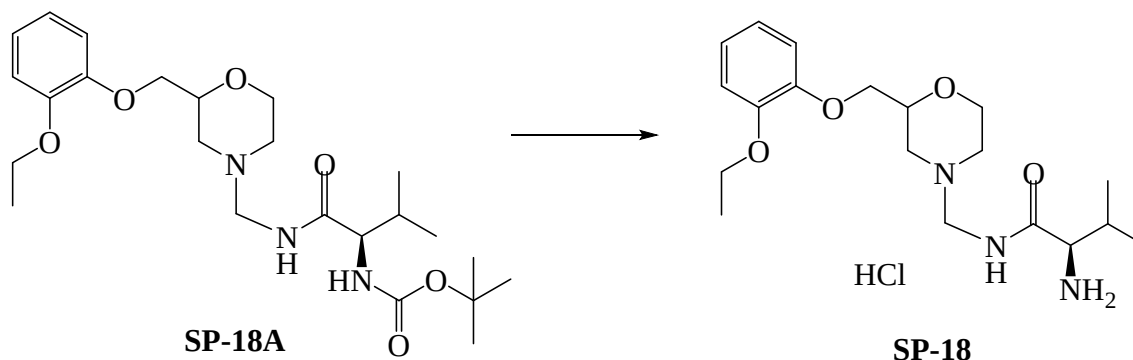
10 [0078] SP-18: sal de clorhidrato de (2R)-2-amino-N-((2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina)metil)-3-metilbutanamida bis.

Paso 1:

[0079] A una solución de clorhidrato de 2-((2-etoxifenoxi)metil)-morfolina (108 mg, 0,4 mmol) y poliformaldehído (50 mg) en THF (2 ml) se le añadió una suspensión de bicarbonato de sodio (92 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas minutos. La masa de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se

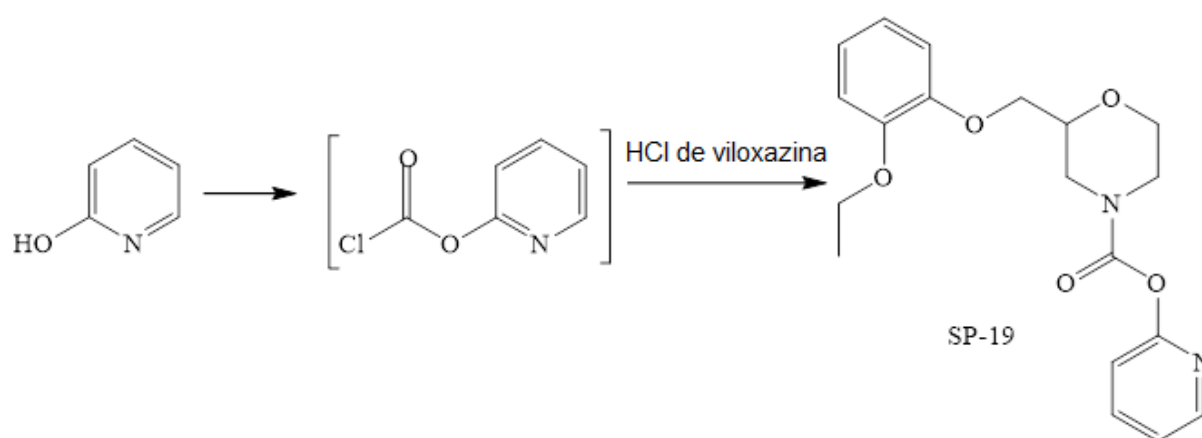
disolvió en cloroformo y se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc 8:1) para obtener 80 mg (43 %) de aceite semisólido.

Paso 2:



- 5 [0080] La solución de SP-18A (70 mg, 0,15 mmol) y HCl 2 M en dioxano se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó y se secó al vacío para obtener 50 mg (76 %) del producto deseado puro (SP-18) como un sólido marrón. LCMS: M+H = 366,20. Pureza 98,73 % mediante detector ELS. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ ppm 9,8-10,5 (br m, 1H), 8,2-8,5 (br s, 2 H), 6,75-7,1 (m, 4H), 4,2-5,0 (m, 4H),
 10 3,9-4,2 (m, 6H), 3,70-3,87 (m, 2H), 3,0-3,5 (br s, 1H), 1,75-2,25 (m, 4H), 1,3-1,5 (m, 3H), 1,1 (br s, 6H).

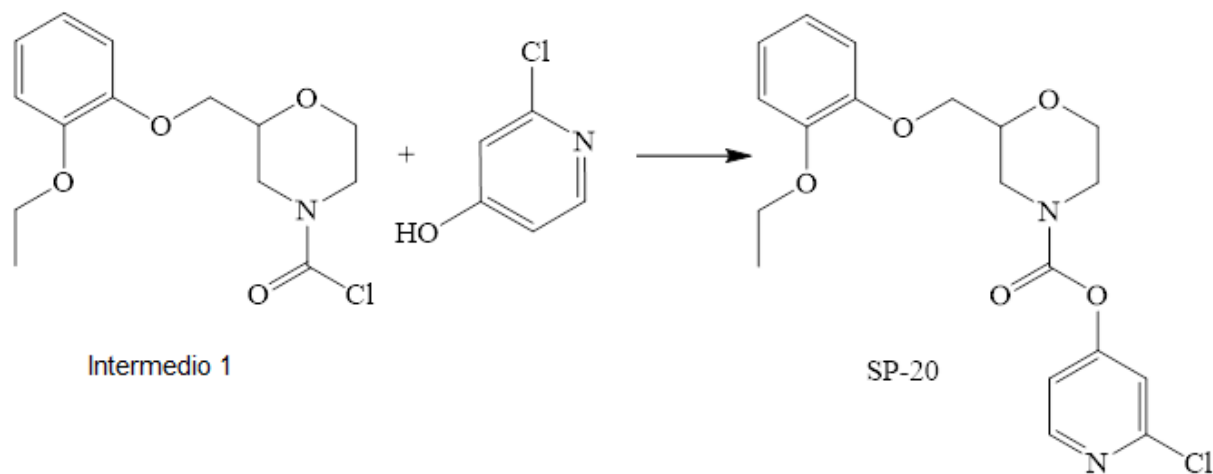
[0081] SP-19: 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de piridin-2-ilo



- 15 [0082] Una solución de trifosgeno (163 mg, 0,55 mmol) en diclorometano (DCM; 1 ml) se agitó en un baño de hielo a una temperatura de 0-5 °C durante 15 min y se le añadió gota a gota una solución de 2-hidroxipiridina (150 mg, 1,58 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA; 208 mg, 1,61 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción

se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La finalización de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó, se reconstituyó con DCM y se evaporó (X 3) para eliminar el exceso de trifosgeno. El residuo se reconstituyó con DCM y se le añadió una solución de clorhidrato de 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina (363 mg, 1,26 mmol) y TEA (13,6 mg, 1,34 mmol) en DCM y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna usando hexano – acetato de etilo (2:1) para obtener el compuesto objetivo (SP-19) como un semisólido de 56 mg (12,3 %). LCMS: M+H= 359,08. Pureza 100 % mediante detector ELS. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1,25-1,46 (m, 3 H), 3,02-3,34 (m, 2 H), 3,69-3,76 (m, 1 H), 3,95–4,16 (m, 7 H), 4,28–4,42 (d, 1 H), 6,85-6,99 (m, 4 H), 7,11 (dd, 1 H), 7,21 (dd, 1 H), 7,75 - 7,83 (m, 1 H), 8,39 (dd, 1 H).

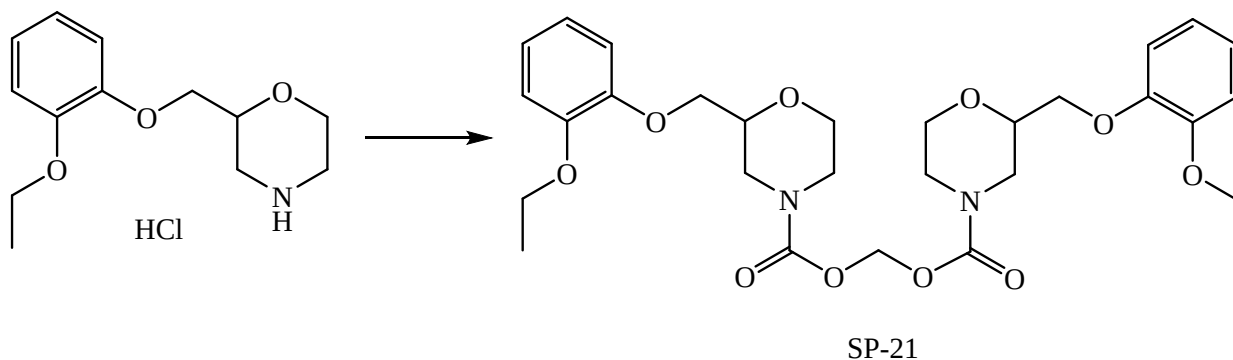
[0083] SP-20: 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de 2-cloropiridin-4-ilo.



[0084] A una solución agitada y enfriada con hielo de 2-cloro-4-hidroxipiridina (95 mg, 0,73 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió cloruro de 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carbonilo (Intermedio 1) (273 mg, 0,33 mmol), seguido de una adición gota a gota de NaH (60 % en aceite, 35 mg, 0,146 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente en argón. Después de la evaporación del disolvente al vacío, se añadió agua (5 ml) y se extrajo con éter (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con NaOH diluido (pH 10-11), se secó y se evaporó hasta sequedad al vacío. La purificación por cromatografía en columna (hexano:EtOAc 2:1)

obtuvo 83 mg (29 %) de un semisólido (SP-20). LCMS: Pureza 100 % mediante detector ELS. MS: M+H=393,08. ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ ppm 1,38-1,47 (m, 3 H), 3,04-3,32 (m, 2 H), 3,70 (t, 1 H) 3,9-3,93 (m, 1 H), 4,03-4,08 (m, 5 H), 4,15-4,18 (m, 1 H), 4,30-4,35 (m, 1 H), 6,87-6,99 (m, 4 H), 7,11-7,12 (m, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 8,37 (d, 1 H).

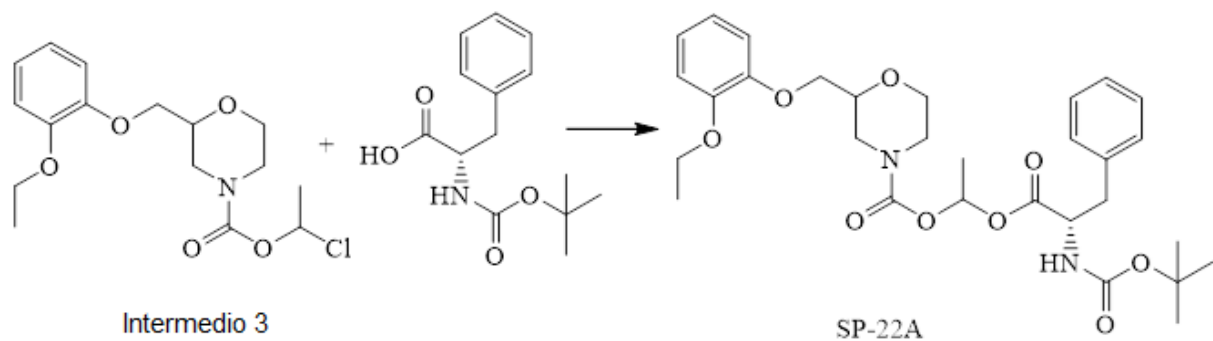
5 [0085] SP-21: bis(2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato) de metileno.



[0086] A una solución de clorhidrato de 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina (108 mg, 0,4 mmol) y dibromuro de metileno (50 mg) en DMF (2 ml) se le añadió una suspensión de carbonato de cesio (100 mg, 1,2 mmol). Se pasó dióxido de carbono gaseoso a la reacción durante 30 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La masa de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloroformo y se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc 4:1) para obtener 52 mg (22,6 %) de un sólido. Pureza 100 % mediante detector ELS. MS: M+H= 575,15. ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ ppm 6,7-7,00 (m, 8H), 5,83 (s, 2H), 3,8-4,2 (m, 16H), 3,5-3,6 (m, 2H), 2,8-3,0 (m, 4H), 1,43-1,47 (t, 6H).

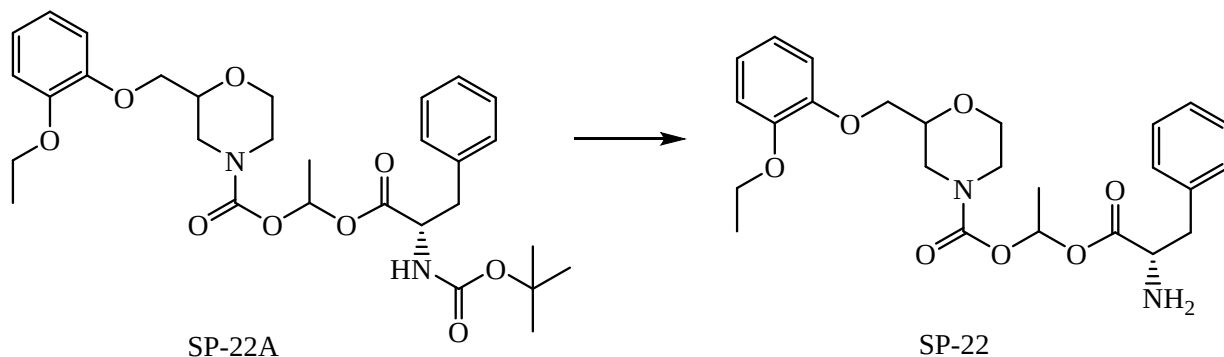
[0087] SP-22: 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de 1-((L-fenilalanil)oxi)etilo.

Paso 1.



[0088] Una mezcla de reacción de N-Boc-fenilalanina (175 mg, 0,66 mmol), carbonato de cesio (107 mg, 0,33 mmol), en metanol (1,3 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después el metanol se evaporó, el residuo se reconstituyó con DMF (1 ml). A la mezcla de reacción se le añadió 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de 1-cloroetilo (Intermedio 3) (150 mg, 0,42 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 20 horas. Después, el DMF se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en cloroformo, y después se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc 8:2) para obtener 232 mg (61 %) de un aceite semisólido.

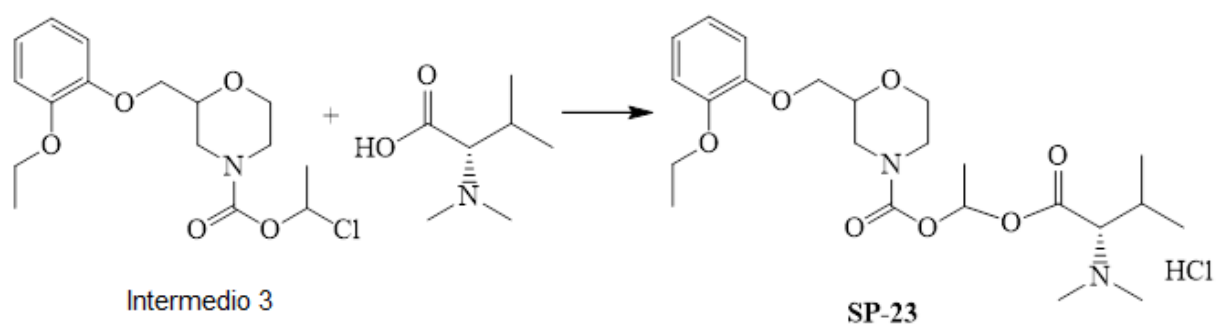
Paso 2:



[0089] La solución de SP-22A (140 mg, 0,238 mmol) y HCl 2 M en dioxano se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó y se secó al vacío para obtener 58 mg (52 %) del producto deseado puro como un sólido marrón claro. LCMS: Pureza: 100 % mediante detector ELS. MS: M+H=495,24. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ ppm 1,25 - 1,50 (m, 6 H), 2,95 - 3,06 (m, 2 H), 3,35–3,71 (m, 4 H) 3,76- 4,13 (m, 8 H) 4,34 – 4,40 (m, 2 H) 6,85 - 6,92 (m, 5 H), 7,25-7,36 (m, 5 H), 8,70 (br. s., 1 H), 8,79 (br. s., 1 H).

15

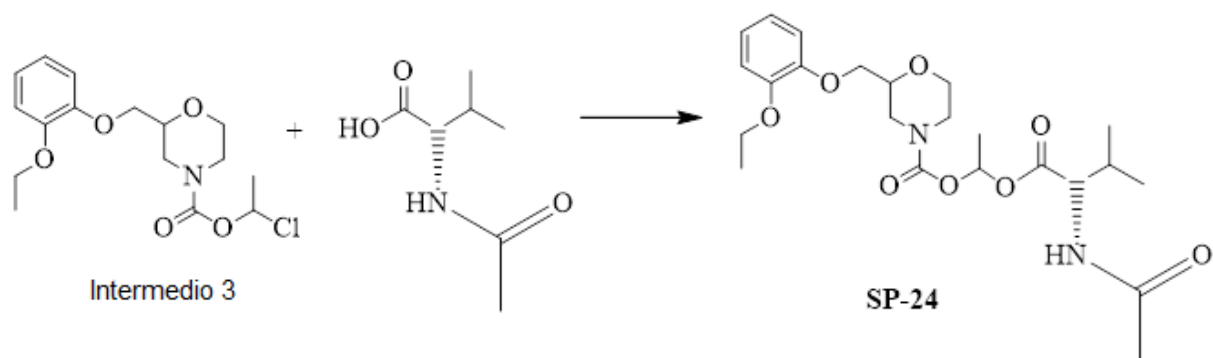
[0090] SP-23 clorhidrato de 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de 1-((dimetil-L-valil)oxi)etilo.



[0091] Una mezcla de reacción de L-Val-N,N-dimetil (100 mg, 0,68 mmol), carbonato de cesio (110 mg, 0,34 mmol), en metanol (0,75 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se evaporó el metanol, el residuo se reconstituyó con DMF (1 ml). A la mezcla de reacción se le añadió 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de 1-cloroetilo (Intermedio 3) (160 mg, 0,44 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 20 horas. El DMF se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en cloroformo y se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc 3:2) para obtener 91 mg (45,7 %) de un semisólido.

10 [0092] Se disolvieron 77 mg del compuesto original en 2 ml de cloroformo y se añadieron 0,17 ml de HCl 2 M en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, el disolvente se evaporó en argón y luego al vacío para obtener 81 mg de un aceite. LCMS: Pureza: 99,61 % mediante detector ELS. MS: M+H= 453,30 M+Na=475,28. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ ppm 0,89 (dd, 3 H), 0,97 (d, 3 H), 1,45 (t, 3 H), 1,53 (d, 3 H), 1,63 (s, 1 H), 2,01 (dt, 6,54 Hz, 1 H), 2,31 (s, 6 H), 2,72 (m, 1 H), 3,04 (br. s., 2 H), 3,59 (d, 1 H), 3,81–4,18 (m, 8 H), 6,88-6,91 (m, 5 H).

[0093] SP-24: 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de 1-((acetil-L-valil)oxi)etilo.



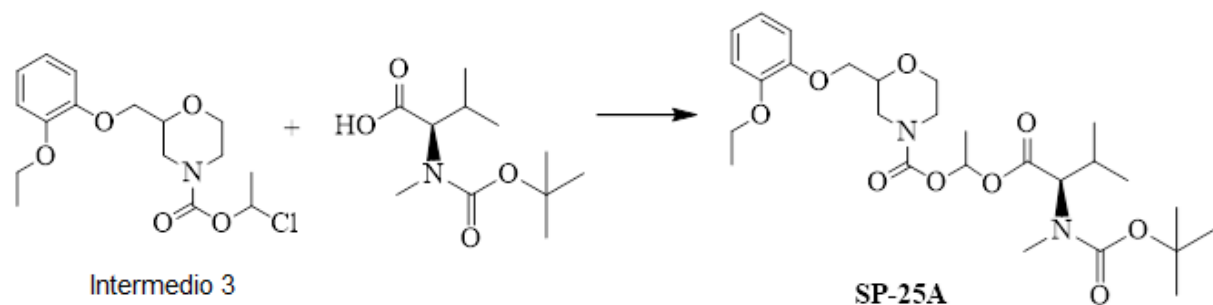
[0094] Una mezcla de reacción de N-acetilvalina (120 mg, 0,69 mmol), carbonato de cesio (110 mg, 0,34 mmol), en metanol (0,9 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se evaporó el metanol, el residuo se reconstituyó con DMF (1

5 ml). A la mezcla de reacción se le añadió 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de 1-cloroetilo (Intermedio 3) (160 mg, 0,44 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 20 horas. El DMF se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en cloroformo y se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc 3:2) para obtener 75 mg (37 %) de aceite. LCMS: Pureza: 100 % mediante detector ELS. MS: M+H= 473,26 M+Na=495,24.

10 ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ ppm 0,82-1,03 (m, 3 H), 0,93 (d, 3 H), 1,45 (br. s., 3 H), 1,52-1,53 (m, 3 H), 2,04 (d, 3 H), 2,17 (m, 1 H), 2,94 - 3,10 (m, 2 H), 3,57-3,60 (m, 1H), 3,84 - 4,17 (m, 8 H), 4,55-4,62 (m, 1 H), 5,97 (br. s., 1 H), 6,89-6,95 (m, 5 H).

[0095] SP-25: 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de 1-((metil-D-valil)oxi)etilo, sal de ácido trifluoroacético.

15 Paso 1.

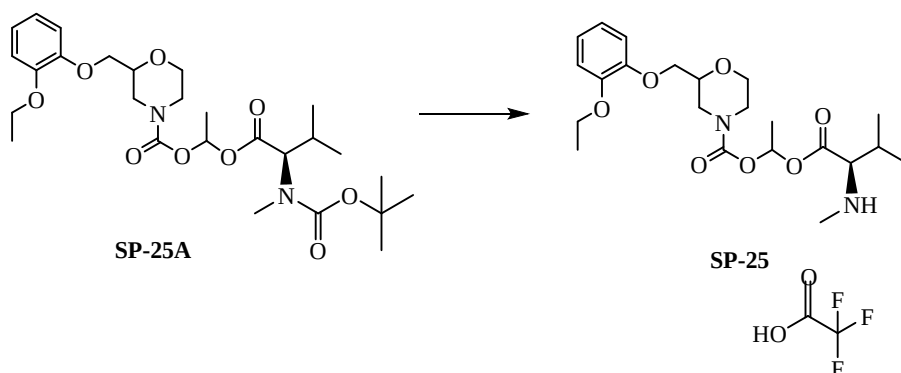


[0096] Una mezcla de reacción de N-Boc-D-Valina (160 mg, 0,69 mmol), carbonato de cesio (110 mg, 0,35 mmol), en metanol (1,2 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después el metanol se evaporó, el residuo se reconstituyó con DMF (1

20 ml). A la mezcla de reacción se le añadió 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato

de 1-cloroetilo (Intermedio 3) (160 mg, 0,44 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 20 horas. El DMF se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en cloroformo y se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc 2:1) para obtener 90 mg (36,1 %) de un aceite semisólido.

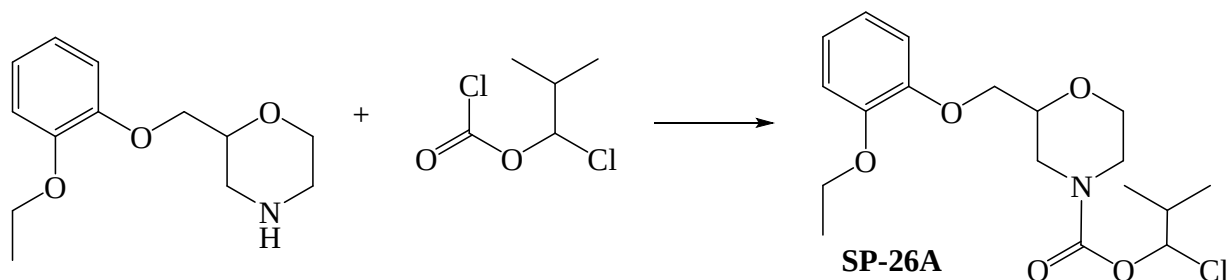
5 Paso 2:



[0097] La solución de SP-25A (50 mg, 0,09 mmol) en DCM (1 ml) y TFA (0,1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche (18 horas). Después, el disolvente se evaporó y se secó al vacío para obtener 35,8 mg (85,3 %) del producto deseado puro como un aceite amarillo. LCMS: Pureza: 100 % mediante detector ELS. MS: M+H=439,24. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 0,98 - 1,15 (m, 6 H), 1,36 - 1,49 (m, 3 H), 1,57 (d, 3 H), 2,37 (br. s., 1 H), 2,78 (s, 3 H), 2,88 - 3,10 (m, 2 H), 3,14 (d, 1 H), 3,49 - 3,64 (m, 1 H), 3,67 (br. s., 1 H), 3,84 (br. s., 1 H), 3,89 (br. s., 1 H), 3,97 (br. s., 2 H), 4,00 - 4,11 (m, 3H), 4,16 (d, 2 H), 6,84 - 7,00 (m, 5 H).

15 [0098] SP-26: Sal de HCl de 2-((2-etoxifenoxi)metil)-morfolina-4-carboxilato de 1-((D-valil)oxi)-2-metilpropilo.

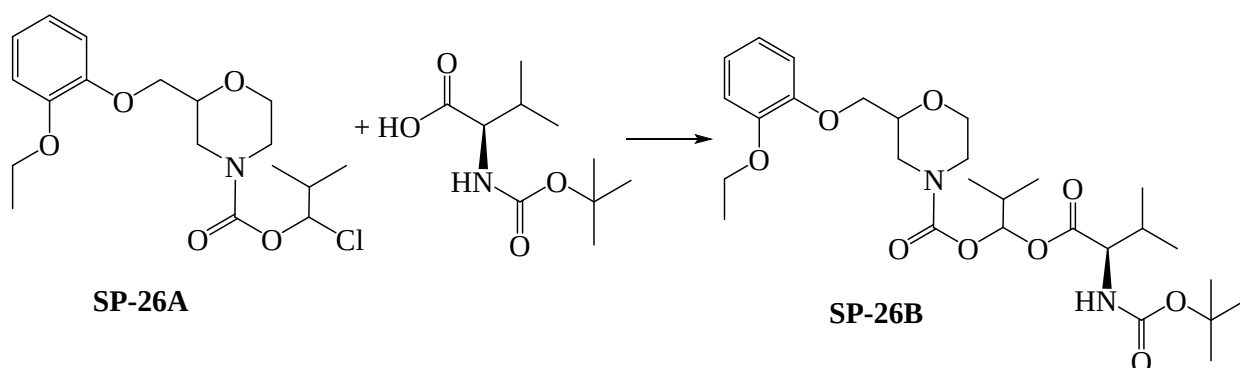
Paso 1:



[0099] A una mezcla agitada enfriada con hielo de clorhidrato de 2-((2-etoxifenoxi)-metil)morfolina (350 mg, 1,22 mmol), trimetilamina (271 mg, 2,68 mmol) y diclorometano

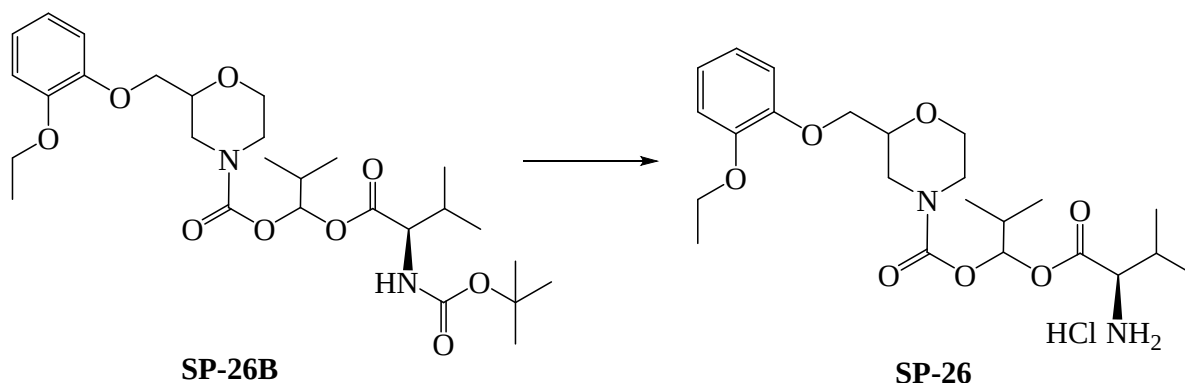
se le añadió gota a gota 1-cloro-2-metilpropilcloroformiato (210 mg, 1,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 10-15 °C y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Los sólidos precipitados se filtraron y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc 4:1) para
 5 obtener 0,55 g (59,3 %) de aceite. ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ ppm 1,06-1,09 (m, 6 H), 1,43-1,46 (t, 3 H), 2,18-2,22 (m, 1 H), 2,95-3,20 (m, 2 H), 3,55-3,69 (m, 1 H), 3,86-4,27 (m, 8 H), 6,36-6,37 (d, 1H), 6,86-6,97 (m, 4 H).

Paso 2.



10 [0100] Una mezcla de reacción de N-Boc-D-Valina (200 mg, 0,92 mmol), carbonato de cesio (150 mg, 0,46 mmol), en metanol (1,5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después el metanol se evaporó, el residuo se reconstituyó con DMF (1 ml). A la mezcla de reacción se añadió 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de 1-cloro-2-metilpropilo (SP-26A) (230 mg, 0,59 mmol). La mezcla resultante se agitó a
 15 80 °C durante 20 horas. El DMF se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en cloroformo y se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc 4:1) para obtener 170 mg (52,1 %) de aceite semisólido.

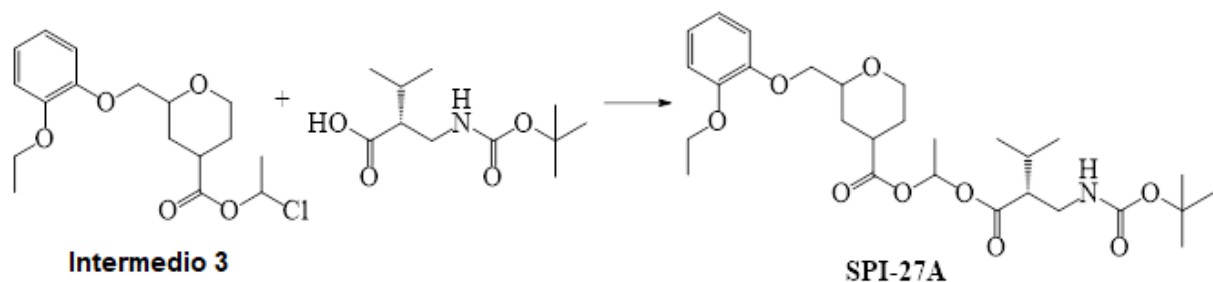
Paso 3:



[0101] Solución de SP-26B (110 mg, 0,2 mmol) en dioxano (1 ml) y HCl 2 M en dioxano (0,4 ml) agitada a temperatura ambiente durante la noche (18 horas). Después, el disolvente se evaporó y se secó al vacío para obtener 80 mg (88 %) del producto deseado puro como un aceite. LCMS: Pureza: 100 % mediante detector ELS. MS: M+H=453,22. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ ppm 0,92-1,04 (m, 6 H), 1,04-1,23 (m, 6 H), 1,42 (t, 3 H), 2,09 (br, 1 H), 2,48 (br, 1 H), 2,89-3,17 (m, 1 H), 3,49-4,25 (m, 13 H), 6,81-6,73 (m, 1H), 6,88–6,92 (m, 4 H), 8,70–8,76 (d, 2 H).

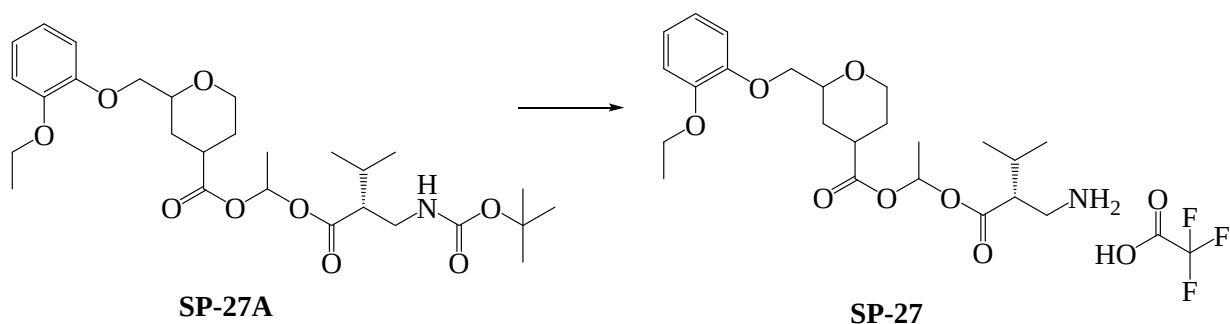
[0102] SP-27: sal de ácido trifluoroacético de 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de 1-(((R)-2-(aminometil)-3-metilbutanoil)oxi)etilo.

10 Paso 1.



[0103] Una mezcla de reacción de ácido N-Boc-3-amino-2-isopropiónico (100 mg, 0,43 mmol), carbonato de cesio (70 mg, 0,22 mmol) en metanol (0,75 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas ("h"), después se evaporó el metanol, el residuo se reconstituyó con DMF (0,75 ml). A la mezcla de reacción se le añadió 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de clorometilo 2 1-cloroetilo (Intermedio 3) (99 mg, 0,28 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 20 horas. El DMF se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en cloroformo y se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc 4:1) para obtener 117 mg (77,6 %) de un semisólido.

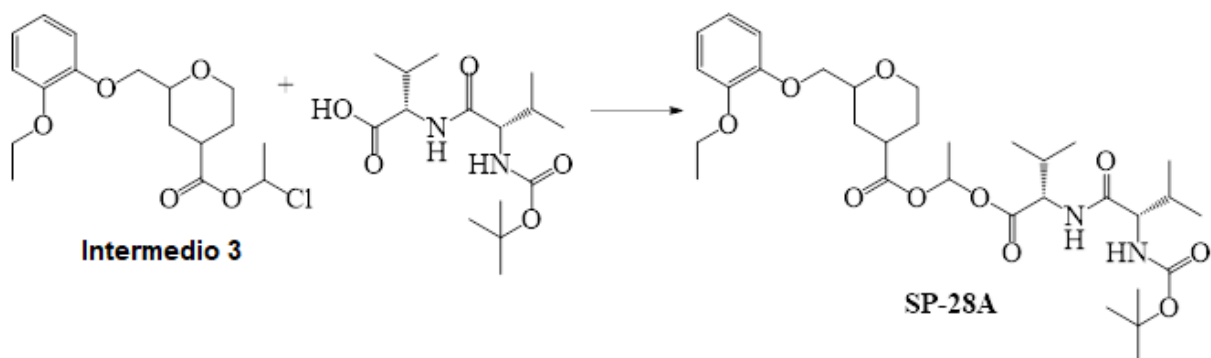
20 Paso 2:



[0104] Una solución de SP-27A (58 mg, 0,012 mmol) en cloroformo (1 ml) y TFA (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, el disolvente se evaporó y se secó al vacío para obtener 52 mg (90 %) del producto deseado puro como aceite. LCMS: Pureza: 100 % mediante detector ELS. MS: M+H=439,21. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ ppm 0,86-1,04 (m, 6 H), 1,35-1,49 (m, 3 H), 1,53 (br. s., 3 H), 2,96-3,09 (m, 1 H), 3,10-3,31 (m, 2 H), 3,79-3,91 (m, 2 H), 3,92-4,16 (m, 6 H), 6,85-7,01 (m, 4 H), 7,65 (br. s., 3 H).

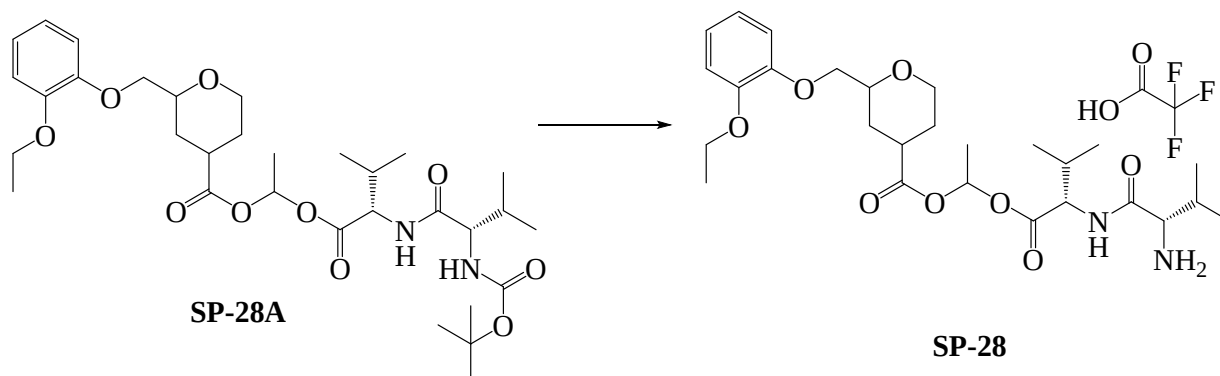
[0105] SP-28: sal de ácido trifluoroacético de 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de 1-(((R)-2-(aminometil)-3-metilbutanoil)oxi)etilo.

Paso 1.



[0106] Una mezcla de reacción de Boc-Val-Val (150 mg, 0,47 mmol), carbonato de cesio (80 mg, 0,24 mmol), en metanol (1,13 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después el metanol se evaporó, el residuo se reconstituyó con DMF (1 ml). A la mezcla de reacción se le añadió 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de 1-cloroetilo (Intermedio 3) (110 mg, 0,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 18 horas. El DMF se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc 1:1) para obtener 35 mg (11,9 %) de un semisólido.

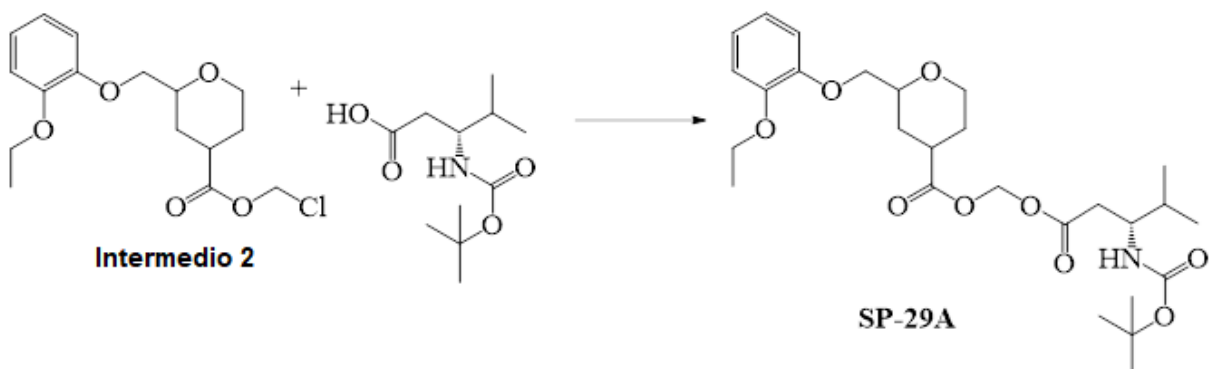
Paso 2:



[0107] La solución de SP-28A (32 mg, 0,005 mmol) en cloroformo (1 ml) y TFA (0,085 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después, el disolvente se evaporó y se secó al vacío para obtener 33 mg (98 %) del producto deseado puro como un semisólido amarillo. LCMS: Pureza: 100 % mediante detector ELS. MS: M+H= 524,27. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ ppm 0,87-1,16 (m, 11 H), 1,36-1,56 (m, 6 H), 2,18 (br. s., 2 H), 2,99-3,05 (m, 2 H), 3,59-4,24 (m, 11 H), 6,18 (br. s., 2 H), 6,84 - 7,05 (m, 5H), 7,34-7,53 (m, 1 H), 8,10 (br. s., 2 H).

[0108] SP-29: 2-((2-etoxifenoxi)-metil)morfolina-4-carboxilato de (((R)-3-amino-4-metilpentanoil)oxi)metilo, sal de ácido trifluoroacético

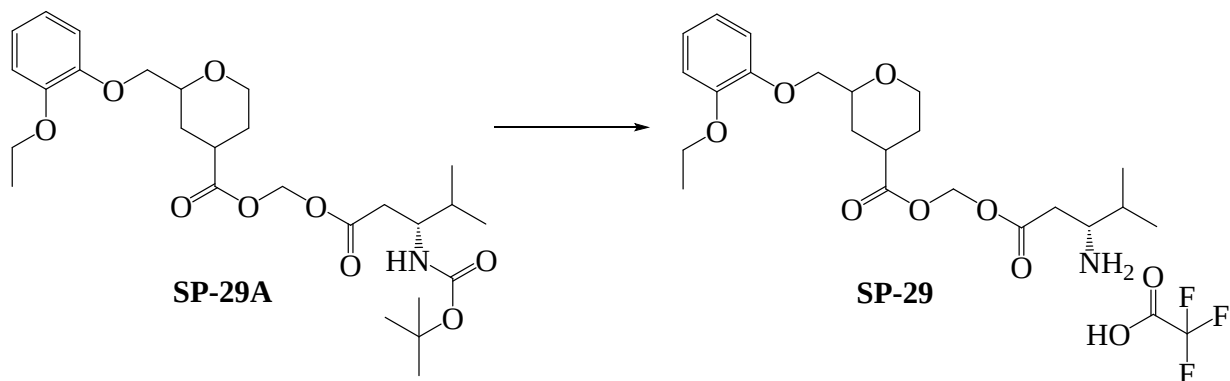
Paso 1.



[0109] Una mezcla de reacción de Boc-L-β-leucina (150 mg, 0,65 mmol), carbonato de cesio (110 mg, 0,146 mmol), en metanol (1,13 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después el metanol se evaporó, el residuo se reconstituyó con DMF (1 ml). A la mezcla de reacción se le añadió 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de clorometilo (Intermedio 2) (140 mg, 0,42 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 18 horas. El DMF se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en

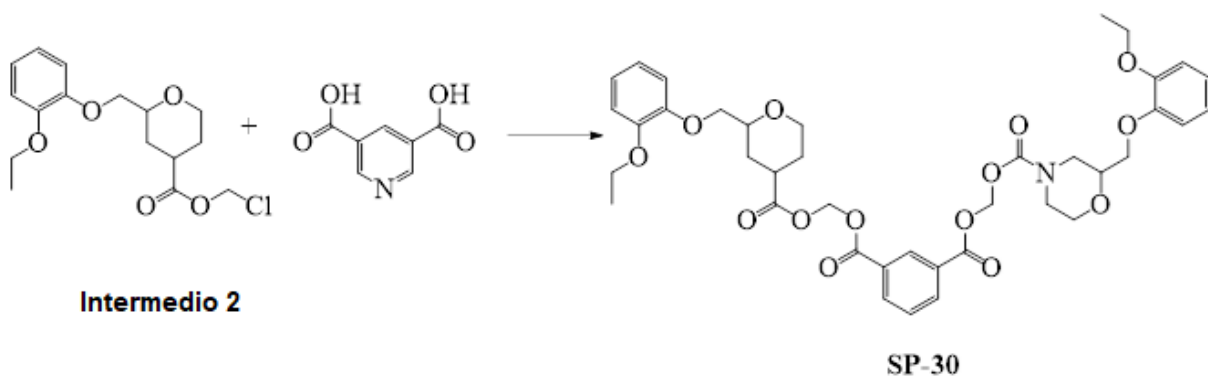
DCM y se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc 4:1) para obtener 120 mg (54,5 %) de un semisólido.

Paso 2:



- 5 [0110] Una solución de SP-29A (58 mg, 0,11 mmol) en cloroformo (1 ml) y TFA (0,55 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, el disolvente se evaporó y se secó al vacío para obtener 50 mg (90 %) del producto deseado puro como aceite. LCMS: Pureza: 100 % mediante detector ELS. MS: M+H= 425,19. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ ppm 1,03 (dd, 6 H), 1,36-1,48 (m, 3 H), 2,04 (m, 1 H), 2,79 (d, 2 H),
10 2,93-3,22 (m, 2 H), 3,46 (br. s. 1 H), 3,57-3,65 (m, 1 H), 3,90- 4,18 (m, 6 H), 5,72-5,91 (m, 2 H), 6,86-7,02 (m, 3 H), 7,43-7,73 (m, 3 H), 8,35 (br. s., 3 H).

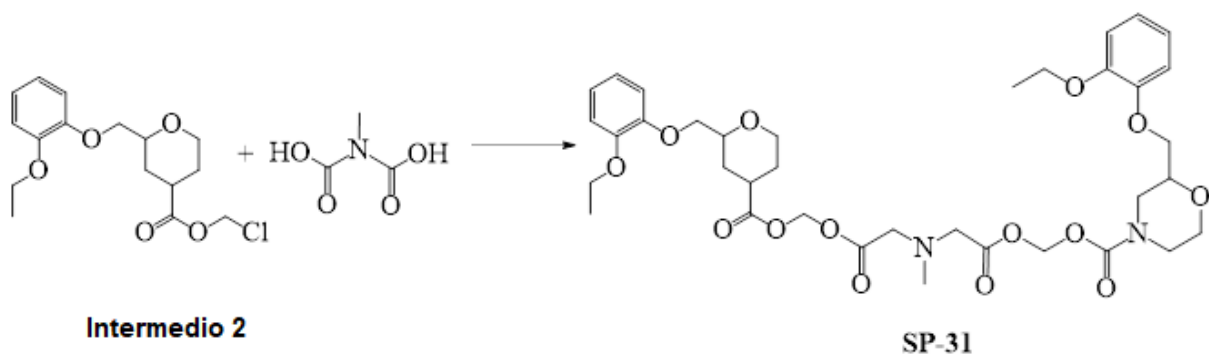
[0111] SP-30: Bis(((2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carbonil)oxi)metil)piridina-3,5-dicarboxilato



- 15 [0112] Una mezcla de reacción de ácido 3,5-piridindicarboxílico (75 mg, 0,4 mmol), carbonato de cesio (190 mg, 0,6 mmol), en metanol (0,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después el metanol se evaporó, el residuo se reconstituyó con DMF (1 ml). A la mezcla de reacción se le añadió 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de clorometilo (Intermedio 2) (370 mg, 1,1 mmol). La mezcla resultante se

agitó a 80 °C durante 18 horas. El DMF se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc 1:1) para obtener 56 mg (18,5 %) de aceite semisólido. LCMS: Pureza: 100 % mediante detector ELS. MS: M+H= 754,21. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ ppm 1,44 (t, 6 H), 2,92-3,21 (m, 4 H), 3,57-3,67 (m, 2 H), 3,84 (br. s, 2 H) 3,93-4,12 (m, 12 H), 4,18-4,27 (m, 2 H), 6,07-6,11 (m, 4 H), 6,82-7,04 (m, 8 H), 8,93 (s, 1 H), 9,43 (s, 2 H).

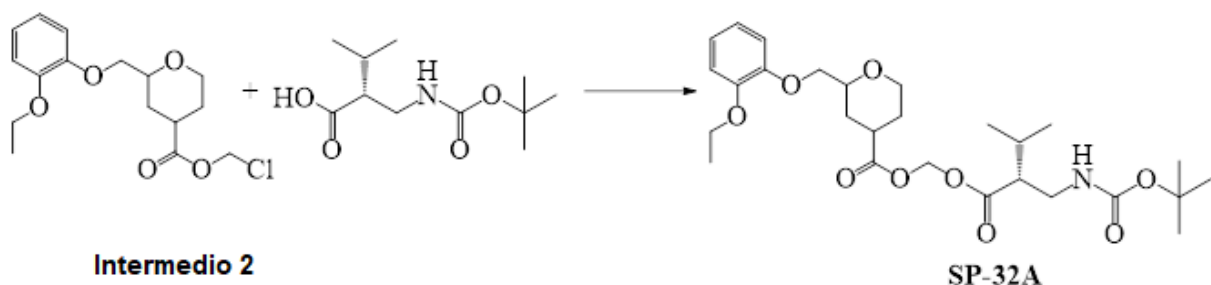
[0113] SP-31: bis(2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato) de ((2,2'-(metilazanedil)bis(acetilo))bis(oxi))bis(metileno).



[0114] Una mezcla de reacción de ácido metiliminoacético (50 mg, 0,3 mmol), carbonato de cesio (144 mg, 0,4 mmol), en metanol (0,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después el metanol se evaporó, el residuo se reconstituyó con DMF (1 ml). A la mezcla de reacción se le añadió 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de clorometilo (Intermedio 2) (280 mg, 0,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 18 horas. El DMF se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc 1:1). El producto resultante se volvió a purificar mediante una columna C18 de fase inversa utilizando una mezcla de gradiente de acetonitrilo y agua para obtener 30,5 mg (13,8 %) de un producto de aceite semisólido puro. LCMS: Pureza: 100 % mediante detector ELS. MS: M+H= 734,23. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ ppm 1,43–1,48 (t, 6 H), 2,55 (s, 3 H), 2,89 - 3,18 (m, 4 H), 3,51-3,69 (m, 6 H), 3,82-4,24 (m, 16 H), 5,82 (s, 4 H), 6,83-7,00 (m, 8 H).

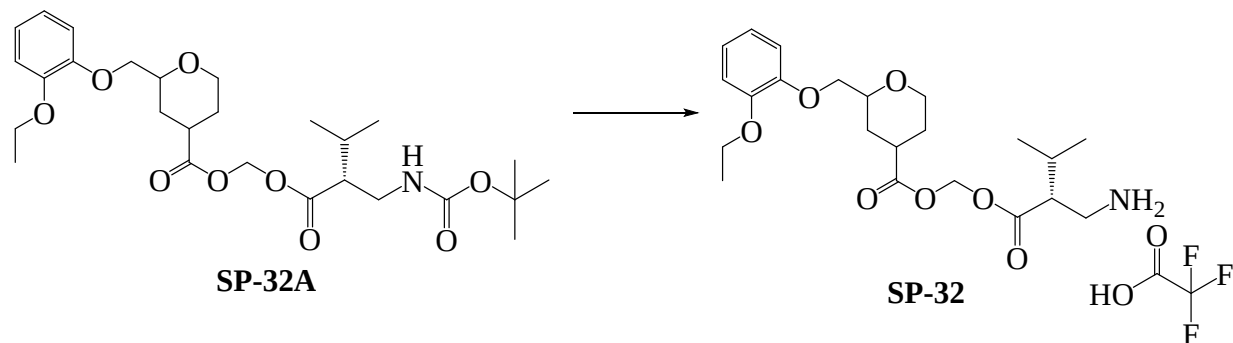
[0115] SP-32: 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de (((R)-2-(aminometil)-3-metilbutanoil)oxi)metilo, sal de ácido trifluoroacético.

Paso 1.



[0116] Una mezcla de reacción de ácido N-Boc-3-amino-2-isopropilpropiónico (10 mg, 0,4 mmol), carbonato de cesio (78 mg, 0,2 mmol) en metanol (0,85 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se evaporó el metanol, el residuo se reconstituyó con DMF (1 ml). A la mezcla de reacción se le añadió 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de clorometilo (Intermedio 2) (95 mg, 0,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 18 horas. El DMF se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc 4:1) para obtener 80 mg (50,8 %) de un semisólido.

10 Paso 2:



[0117] La solución de SP-32A (65 mg, 0,124 mmol) en cloroformo (1 ml) y TFA (0,23 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó y se secó al vacío para obtener 49 mg (93 %) del producto deseado puro como un aceite semisólido. LCMS: Pureza: 100 % mediante detector ELS. MS: M+H=425,18. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ ppm 0,95 (d, 3 H), 0,93 (d, 3 H), 1,40-1,48 (m, 3 H), 2,13 (br. s., 1 H), 2,72-2,83 (m, 1 H), 2,90-3,16 (m, 3 H), 3,20-3,32 (m, 1 H), 3,51-3,67 (m, 1 H), 3,84 (d, 1 H), 3,91-4,20 (m, 7 H), 5,74-5,86 (m, 2 H), 6,83-7,01 (m, 4 H).

[0118] Si bien se han ilustrado y descrito determinadas modalidades, debe entenderse que se pueden realizar cambios y modificaciones de acuerdo con el experto en la técnica sin apartarse de la tecnología en sus aspectos más amplios como se define en las siguientes reivindicaciones.

5 [0119] Las modalidades, ilustrativamente descritas en el presente documento, pueden practicarse adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, no descritos específicamente en el presente documento. Por lo tanto, por ejemplo, los términos “que comprende”, “que incluye”, “que contiene”, etc. deben leerse de manera amplia y sin limitación. Además, los términos y expresiones
10 empleados en el presente documento se han utilizado como términos de descripción y no de limitación, y el uso de dichos términos y expresiones no tiene la intención de excluir ningún equivalente de las características mostradas y descritas o partes de estas, pero se reconoce que varias modificaciones son posibles dentro del alcance de la tecnología reivindicada. De manera adicional, se entenderá que la frase “que consiste esencialmente
15 en” incluye aquellos elementos específicamente enumerados y aquellos elementos adicionales que no afecten materialmente las características básicas y novedosas de la tecnología reivindicada. La frase “que consiste en” excluye cualquier elemento no especificado.

[0120] La presente descripción no debe limitarse por las modalidades particulares
20 descritas en esta solicitud. Se pueden realizar muchas modificaciones y variaciones sin apartarse de su espíritu y alcance, como será evidente para los expertos en la técnica. Los métodos y composiciones funcionalmente equivalentes dentro del alcance de la descripción, además de los enumerados en el presente documento, serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de las descripciones anteriores. Dichas modificaciones
25 y variaciones pretenden estar incluidas en el alcance de las reivindicaciones adjuntas. La presente descripción está limitada únicamente por los términos de las reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance completo de los equivalentes a los que tienen derecho dichas reivindicaciones. Debe entenderse que la presente descripción no se limita a métodos, reactivos, compuestos, composiciones o sistemas biológicos particulares, que
30 por supuesto pueden variar. También se entiende que la terminología usada en el

presente documento únicamente tiene el fin de describir modalidades particulares y no pretende ser taxativa.

[0121] Además, cuando las características o aspectos de la descripción se describen en términos de grupos Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la descripción también se describe en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo Markush.

[0122] Como entenderá un experto en la técnica, para todos y cada uno de los propósitos, particularmente en términos de proporcionar una descripción escrita, todos los rangos descritos en el presente documento también abarcan todos y cada uno de los posibles subrangos y combinaciones de subrangos de estos. Cualquier rango enumerado se puede reconocer fácilmente como una descripción suficiente y que permite que el mismo rango se divida en mitades, tercios, cuartos, quintos, décimos, *etc.*, al menos iguales. Como ejemplo no limitativo, cada rango analizado en el presente documento se puede dividir fácilmente en un tercio inferior, un tercio medio y un tercio superior, *etc.*

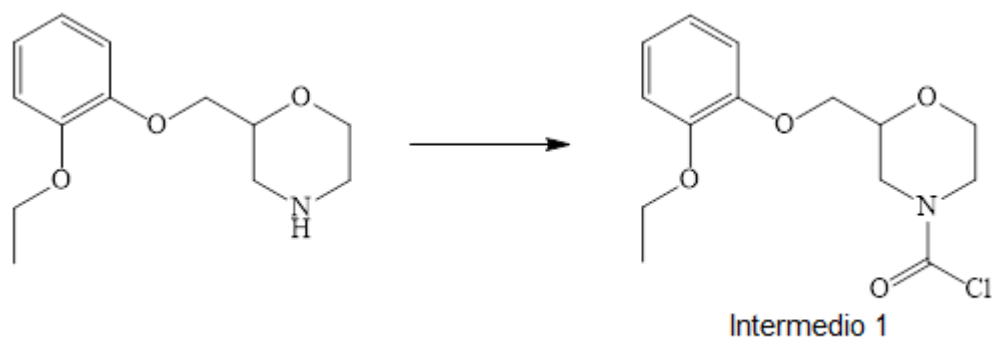
15 Como también entenderá un experto en la técnica, todos los términos, tales como "hasta", "al menos", "mayor que", "menor que" y similares, incluyen el número citado y se refieren a rangos que pueden ser subsecuentemente divididos en subrangos como se analizó anteriormente. Finalmente, como entenderá un experto en la técnica, un rango incluye cada miembro individual.

20 [0123] Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes emitidas y otros documentos mencionados en la presente memoria descriptiva se incorporan en el presente documento mediante referencia como si cada publicación, solicitud de patente, patente emitida u otro documento se indicara de forma individual y específica como incorporada mediante referencia en su totalidad. Las definiciones que están contenidas

25 en el texto incorporado por referencia están excluidas en la medida en que contradigan las definiciones de la presente descripción.

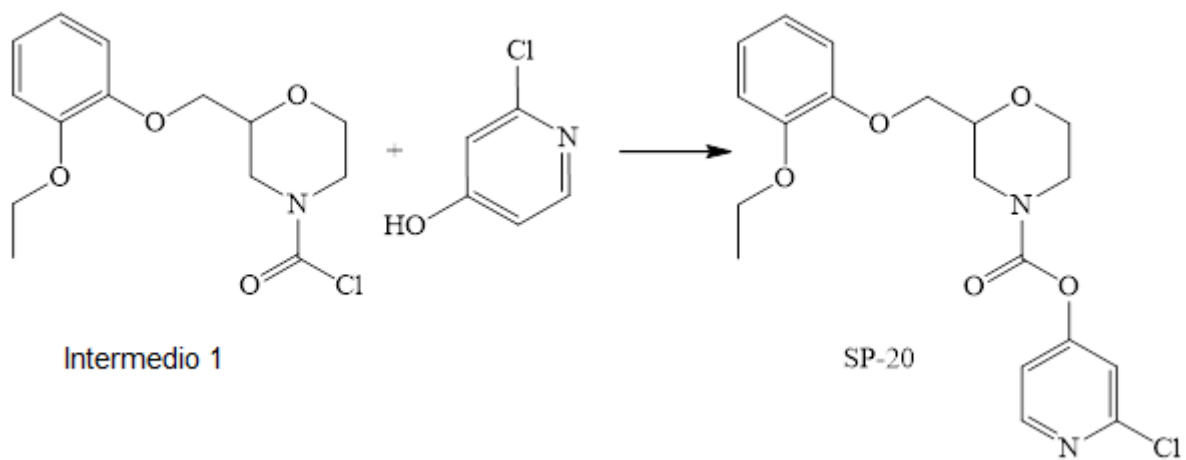
[0124] En una modalidad, se proporciona un proceso para preparar cloruro de 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carbonilo (Intermedio 1), que comprende:

hacer reaccionar 2-((2-etoxifenoxi)metil)-morfolina con una mezcla de reacción que comprende trifosgeno



[0125] En modalidades adicionales, la mezcla de reacción comprende diclorometano. En otras modalidades, la mezcla de reacción comprende bicarbonato de sodio.

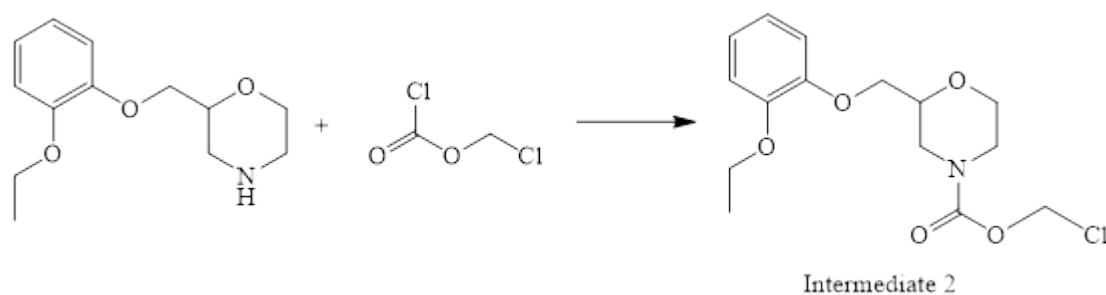
[0126] En algunas modalidades, el Intermedio 1 se usa para preparar 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de 2-cloropiridin-4-ilo (SP-20), que comprende: hacer reaccionar cloruro de 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carbonilo (intermedio 1) y una mezcla de reacción que comprende 2-cloro-4-hidroxipiridina



[0127] En modalidades adicionales, esta mezcla de reacción comprende además tetrahidrofurano anhidro.

[0128] En algunas modalidades, se proporciona un proceso para preparar 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de clorometilo (Intermedio 2), que comprende:

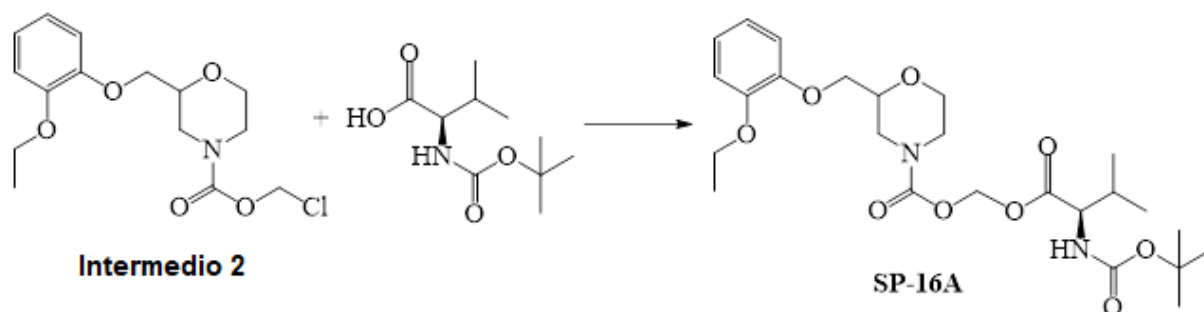
hacer reaccionar 2-((2-etoxifenoxi)metil)-morfolina con una mezcla de reacción que comprende cloroformiato de 1-clorometilo



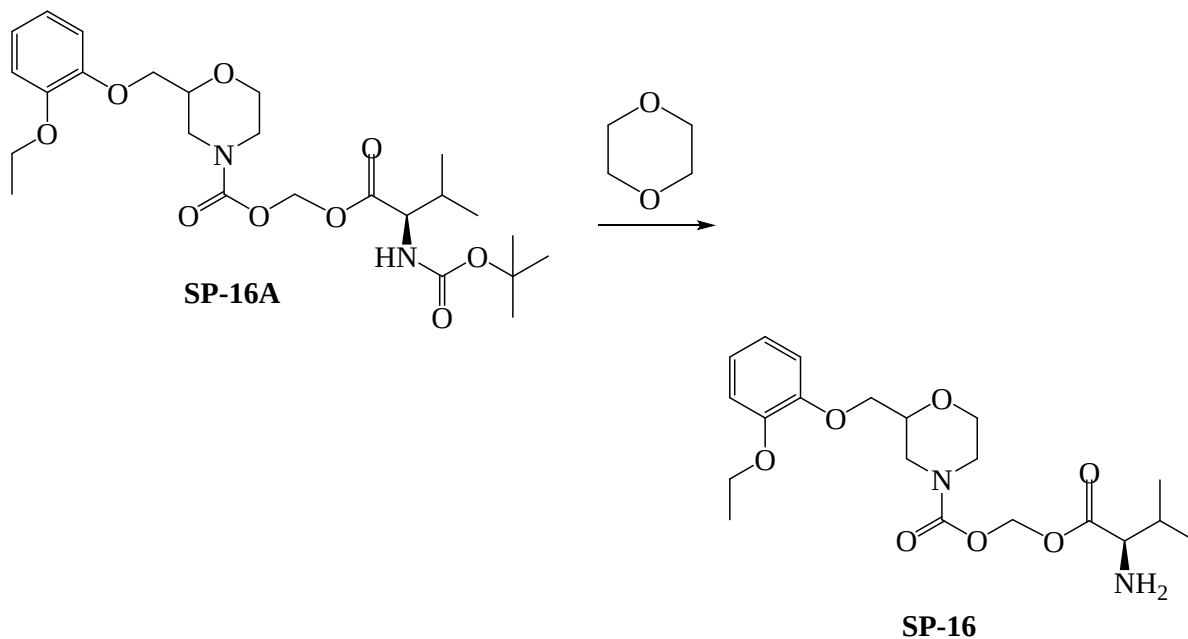
[0129] En modalidades adicionales, esta mezcla de reacción comprende
5 trimetilamina. En otras modalidades, esta mezcla de reacción comprende diclorometano.

[0130] En algunas modalidades, el Intermedio 2 se usa para preparar 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de ((D-valil)oxi)metilo (SP-16), que comprende:

(a) formar (SP-16A) haciendo reaccionar el Intermedio 2 con una mezcla de reacción que comprende N-Boc-D-Valina; y



(b) hacer reaccionar SP-16A con dioxano en un ácido orgánico

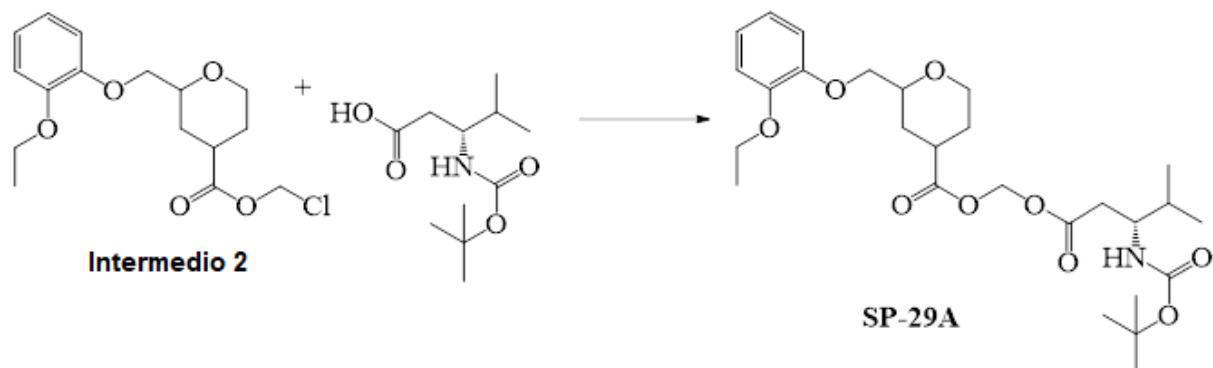


[0131] En modalidades adicionales, la mezcla de reacción comprende carbonato de cesio. En otras modalidades, la mezcla de reacción comprende metanol.

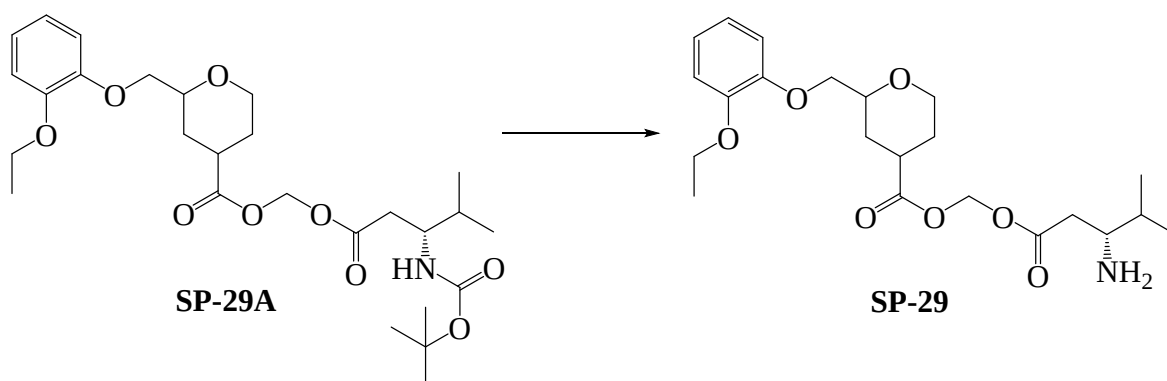
5 En algunas modalidades, el ácido orgánico es ácido clorhídrico.

[0132] En algunas modalidades, el Intermedio 2 se usa para preparar 2-((2-etoxifenoxi)-metil)morfolina-4-carboxilato de (((R)-3-amino-4-metilpentanoil)oxi)metilo (SP -29), que comprende:

(a) formar SP-29A haciendo reaccionar el Intermedio 2 y una mezcla de reacción
10 que comprende Boc-L-β-leucina; y



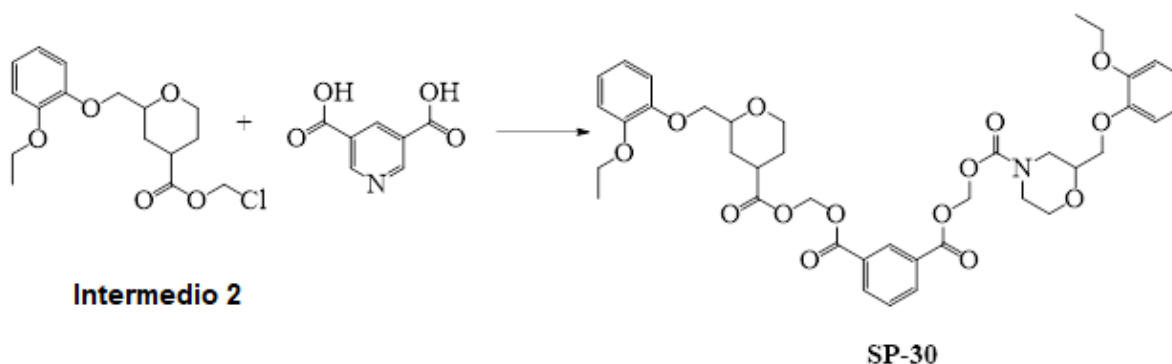
(b) agitar SP-29A en cloroformo y ácido trifluoroacético



[0133] En modalidades adicionales, esta mezcla de reacción comprende carbonato de cesio. En otras modalidades, la mezcla de reacción comprende metanol.

[0134] En otras modalidades, el Intermedio 2 se usa para preparar bis(((2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carbonil)oxi)metil)piridin-3,5-dicarboxilato (SP-30), que comprende:

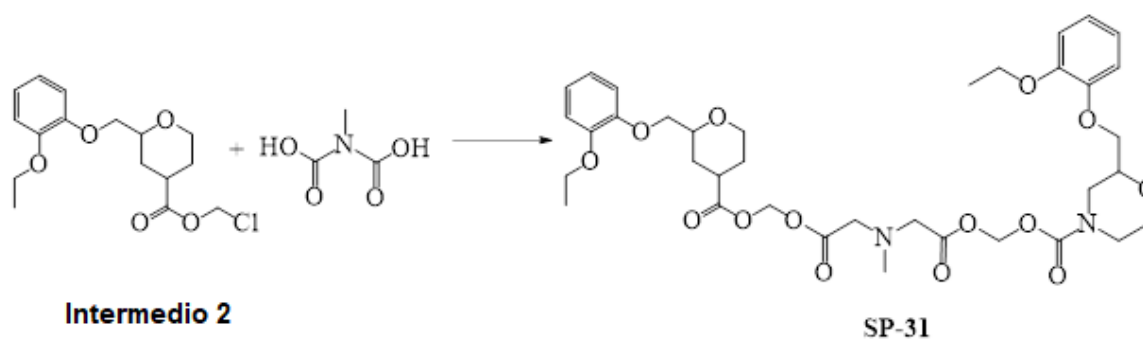
hacer reaccionar el Intermedio 2 y una mezcla de reacción que comprende ácido 3,5-piridindicarboxílico



10 [0135] En modalidades adicionales, esta mezcla de reacción comprende carbonato de cesio. En otras modalidades, la mezcla de reacción comprende metanol.

[0136] En algunas modalidades, el Intermedio 2 se usa para preparar bis(2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato) de ((2-2'-(metilazanedil)bis(acetilo))bis(oxi))bis(metileno) (SP-31), que comprende:

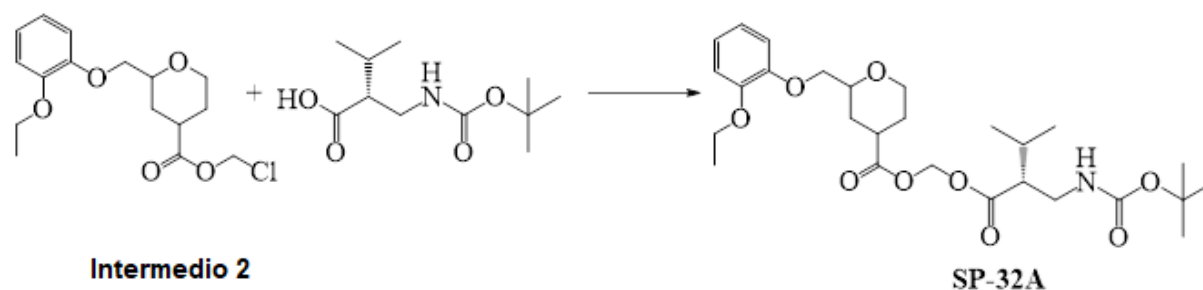
15 hacer reaccionar 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de clorometilo (intermedio 2) y una mezcla de reacción que comprende ácido metiliminodiacético



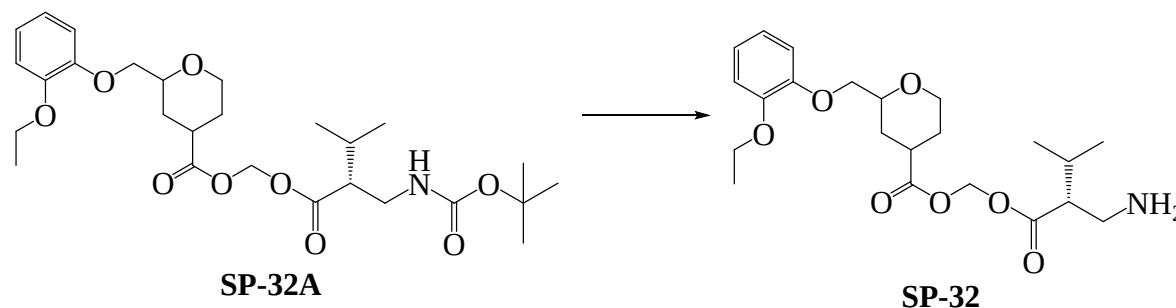
[0137] En modalidades adicionales, esta mezcla de reacción comprende carbonato de cesio. En otras modalidades, la mezcla de reacción comprende metanol.

[0138] En otras modalidades, el Intermedio 2 se usa para preparar 2-((2-
5 etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de (((R)-2-(aminometil)-3-
metilbutanoil)oxi)metil, sal de ácido trifluoroacético (SP-32), que comprende:

(a) formar SP-32A haciendo reaccionar el Intermedio 2 y una mezcla de reacción que comprende ácido N-Boc-3-amino-2-isopropilpropiónico; y



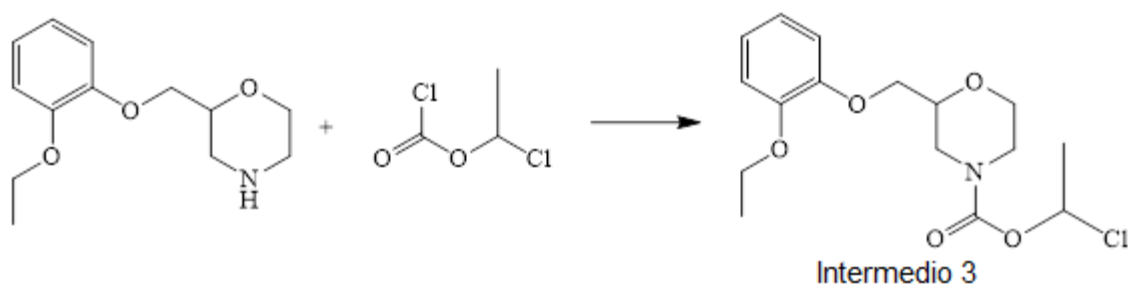
10 (b) agitar SP-32A en cloroformo y ácido trifluoroacético



[0139] En modalidades adicionales, esta mezcla de reacción comprende carbonato de cesio. En otras modalidades, la mezcla de reacción comprende metanol.

[0140] En otra modalidad, se proporciona un proceso para preparar 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de 1-cloroetilo (Intermedio 3), que comprende:

hacer reaccionar 2-((2-etoxifenoxi)metil)-morfolina con una mezcla de reacción que comprende cloroformiato de 1-cloroetilo

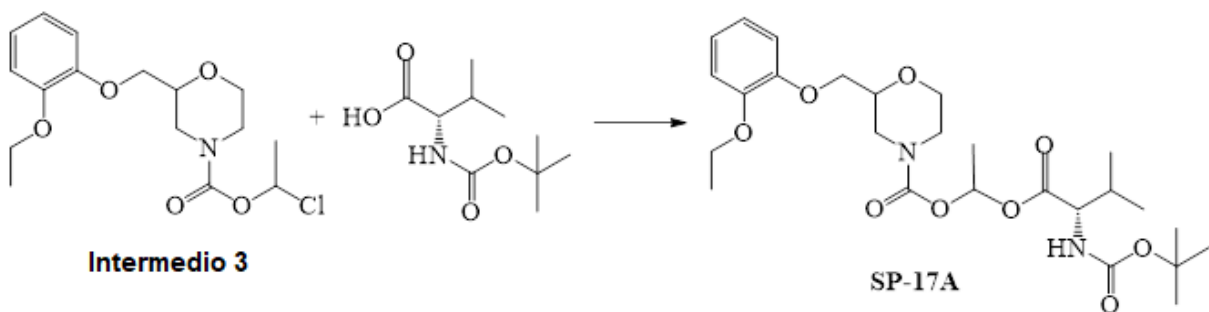


5

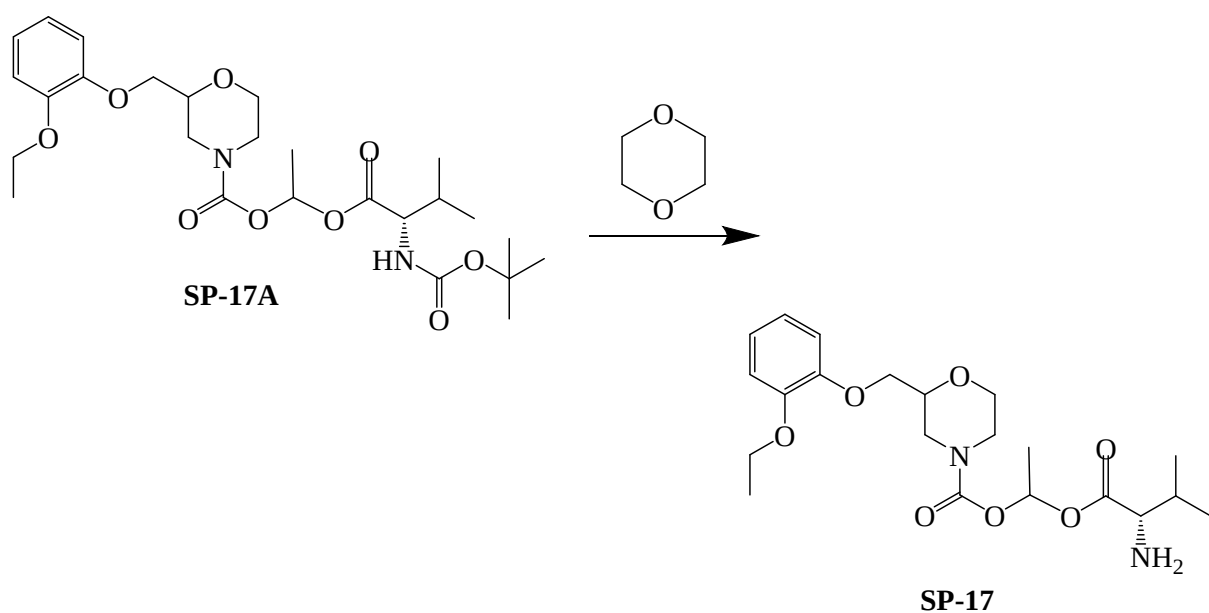
[0141] En modalidades adicionales, esta mezcla de reacción comprende trimetilamina. En otras modalidades, la mezcla de reacción comprende diclorometano.

[0142] En algunas modalidades, el Intermedio 3 se usa para preparar 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de 1-((L-valil)oxi)etilo (SP-17), que comprende:

10 (a) formar SP-17A haciendo reaccionar el Intermedio 3 y una mezcla de reacción que comprende N-Boc-L-Valina; y



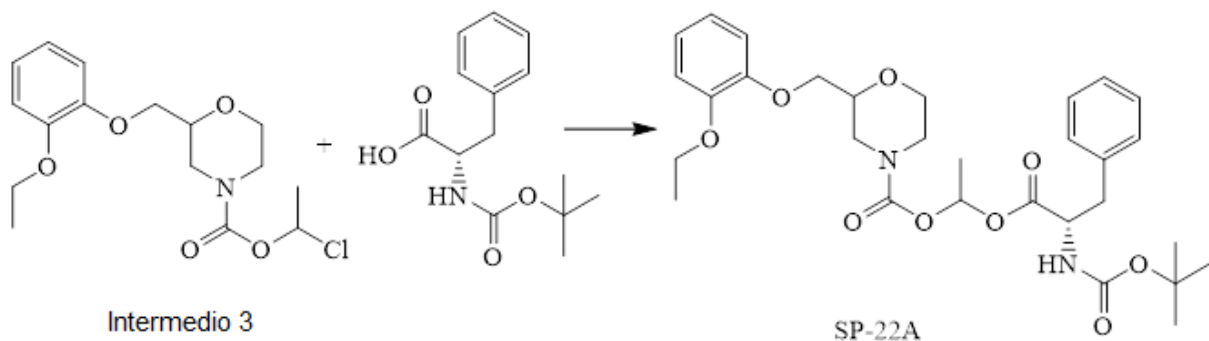
(b) hacer reaccionar SP-17A con dioxano en un ácido orgánico



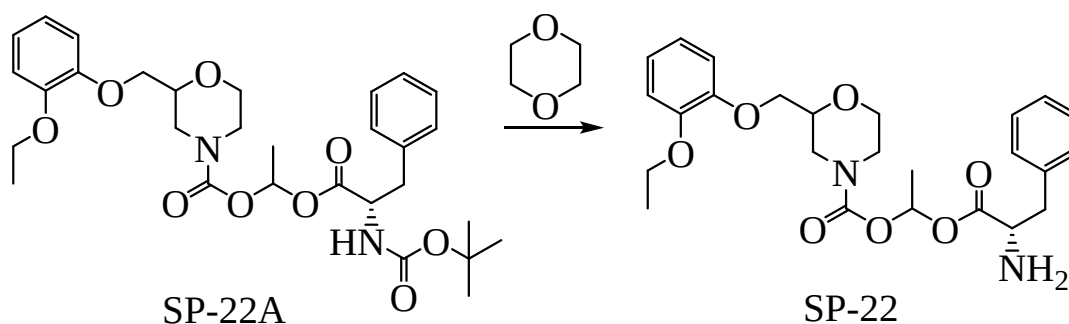
[0143] En modalidades adicionales, esta mezcla de reacción comprende metanol. En otras modalidades, la mezcla de reacción comprende bicarbonato de cesio. En algunas modalidades adicionales, el ácido orgánico es ácido clorhídrico.

- 5 [0144] En algunas modalidades, el Intermedio 3 se usa para preparar 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de 1-((l-fenilalanil)oxi)etilo (SP-22), que comprende:

(a) formar SP-22A haciendo reaccionar el Intermedio 3 con una mezcla de reacción que comprende N-Boc-fenilalanina; y



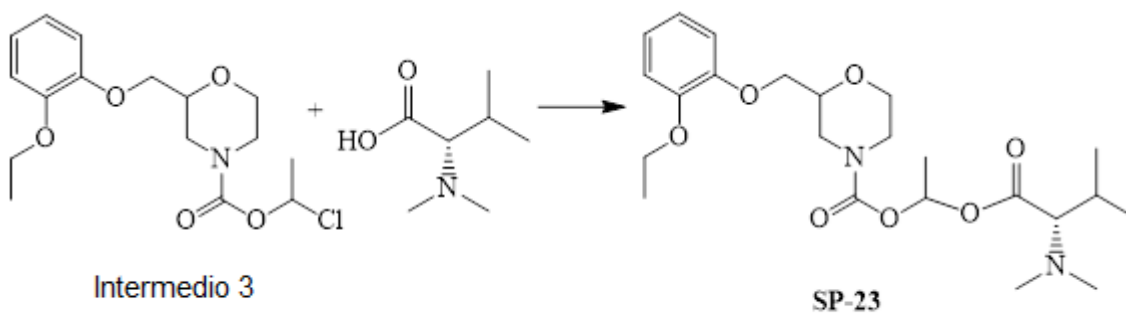
(b) hacer reaccionar SP-22A con dioxano en un ácido orgánico



[0145] En modalidades adicionales, esta mezcla de reacción comprende además carbonato de cesio. En otras modalidades, la mezcla de reacción comprende además metanol. En modalidades alternativas, el ácido orgánico es ácido clorhídrico.

- 5 [0146] En algunas modalidades, el Intermedio 3 se usa para preparar 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de 1-((dimetil-L-valil)oxi)etilo (SP-23), que comprende:

hacer reaccionar el Intermedio 3 con una mezcla de reacción que comprende L-Val-N,N-dimetilo

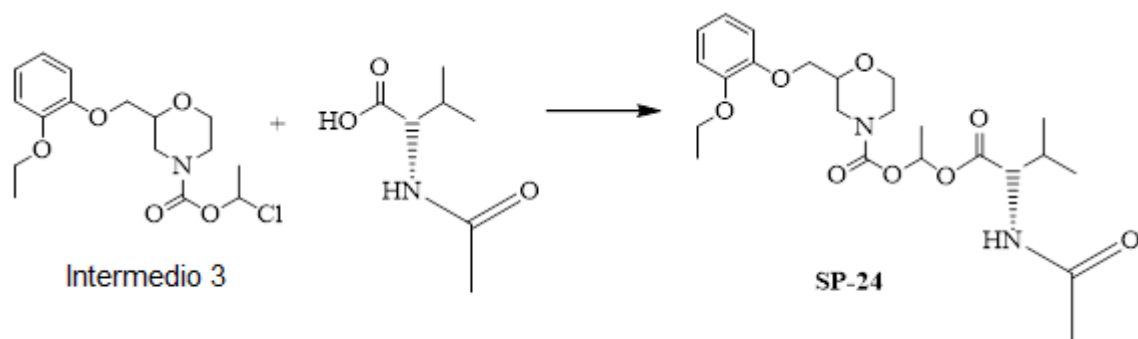


10

[0147] En modalidades adicionales, esta mezcla de reacción comprende carbonato de cesio. En algunas modalidades, la mezcla de reacción comprende metanol.

- [0148] En algunas modalidades, el Intermedio 3 se usa para preparar 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de 1-((Acetil-L-valil)oxi)etilo (SP-24), que
- 15 comprende:

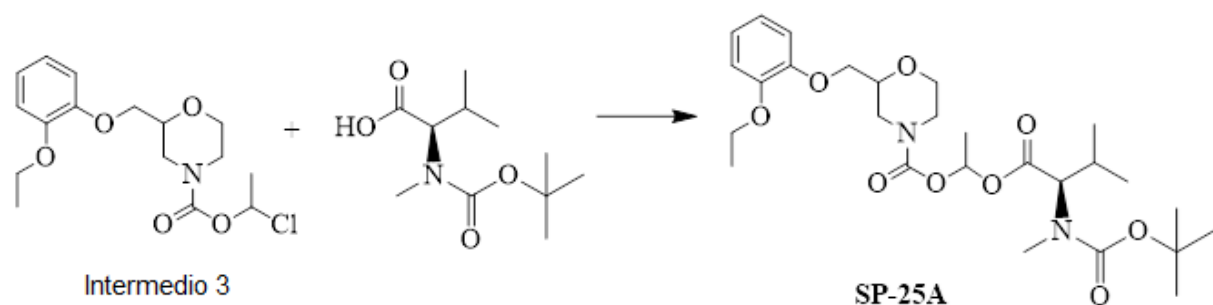
hacer reaccionar el Intermedio 3 con una mezcla de reacción que comprende N-acetilvalina



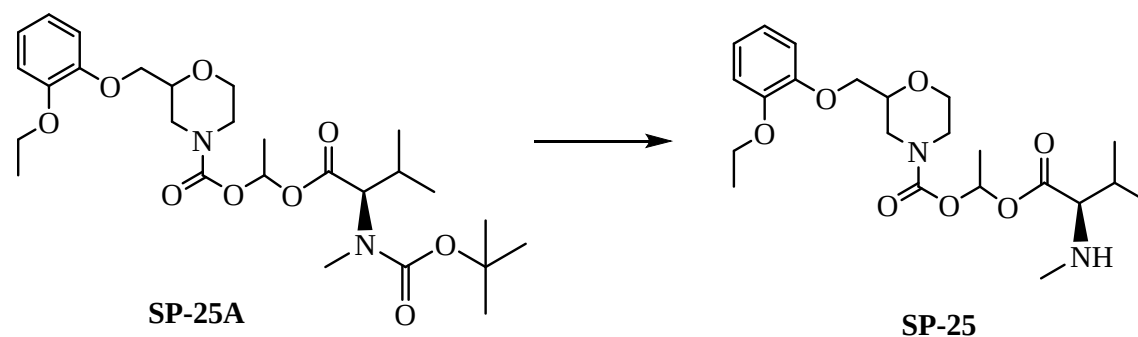
[0149] En modalidades adicionales, esta mezcla de reacción comprende carbonato de cesio. En algunas modalidades, la mezcla de reacción comprende metanol.

[0150] En algunas modalidades, el Intermedio 3 se usa para preparar 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de 1-((metil-D-valil)oxi)etilo (SP-25), que comprende:

(a) formar SP-25A haciendo reaccionar el Intermedio 3 con una mezcla de reacción que comprende N-Boc-D-Valina; y



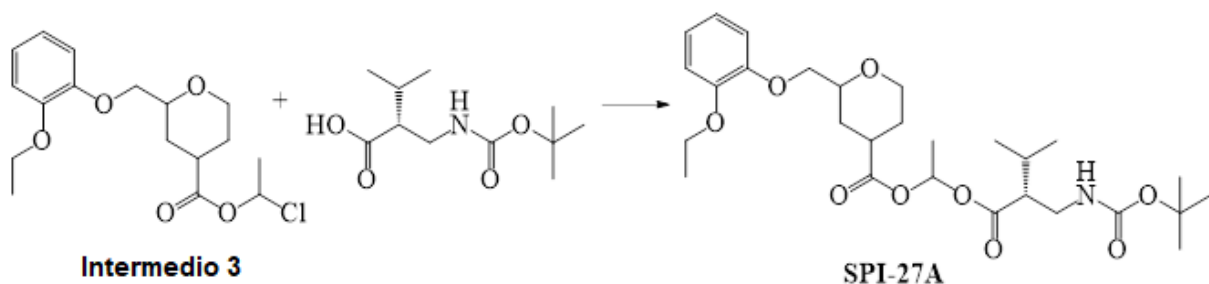
10 (b) hacer reaccionar SP-25A con diclorometano y ácido trifluoroacético



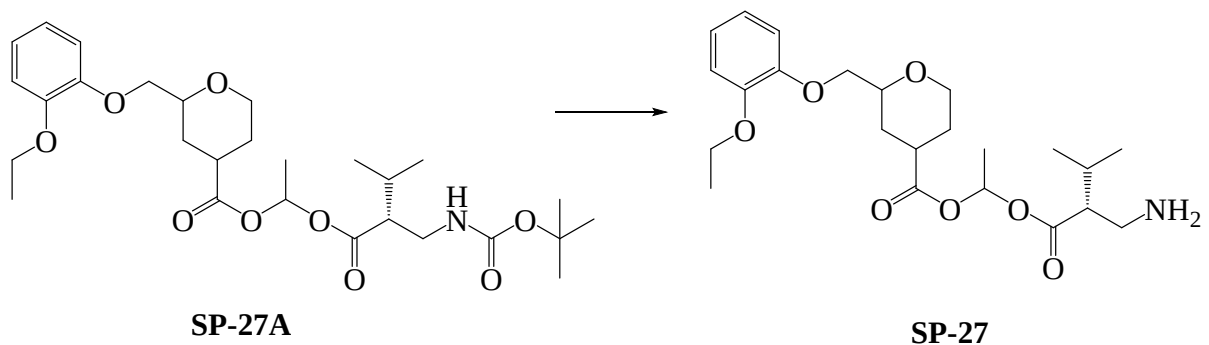
[0151] En modalidades adicionales, esta mezcla de reacción comprende metanol. En algunas modalidades, la mezcla de reacción comprende carbonato de cesio.

[0152] En algunas modalidades, el Intermedio 3 se usa para preparar 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de 1-(((R)-2-(aminometil)-3-metilbutanoil)oxi)etilo (SP-27), que comprende:

- (a) formar SP-27A haciendo reaccionar el Intermedio 3 y una mezcla de reacción
5 que comprende ácido N-Boc-3-amino-2-isopropiónico; y



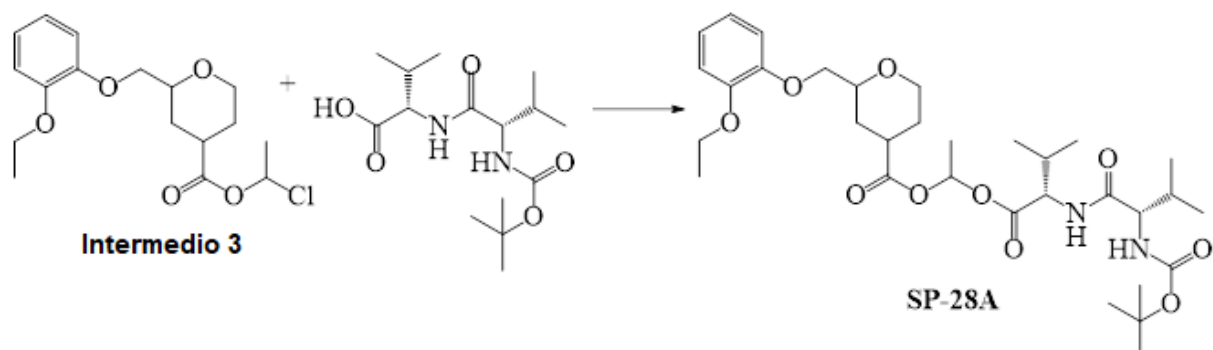
- (b) agitar una solución de SP-27A en cloroformo y ácido trifluoroacético



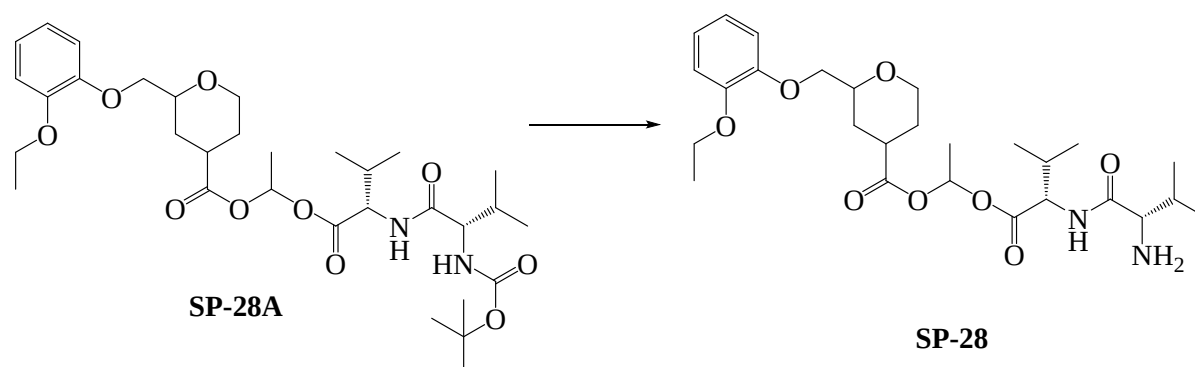
- [0153] En modalidades adicionales, esta mezcla de reacción comprende además
10 carbonato de cesio. En otras modalidades, la mezcla de reacción comprende además metanol.

[0154] En algunas modalidades, el Intermedio 3 se usa para preparar 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de 1-(((R)-2-(aminometil)-3-metilbutanoil)oxi)etilo (SP-28), que comprende:

(a) formar SP-28A haciendo reaccionar el Intermedio 3 con una mezcla de reacción que comprende Boc-Val-Val; y



(b) agitar una solución de SP-28A en cloroformo y ácido trifluoroacético

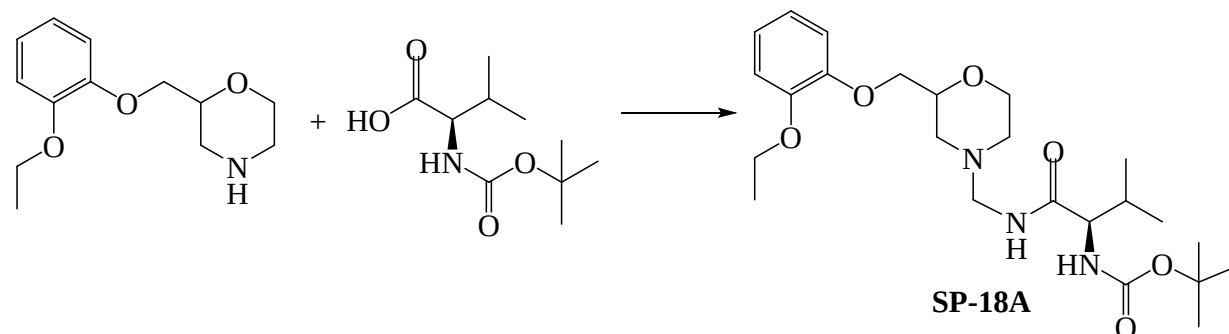


5

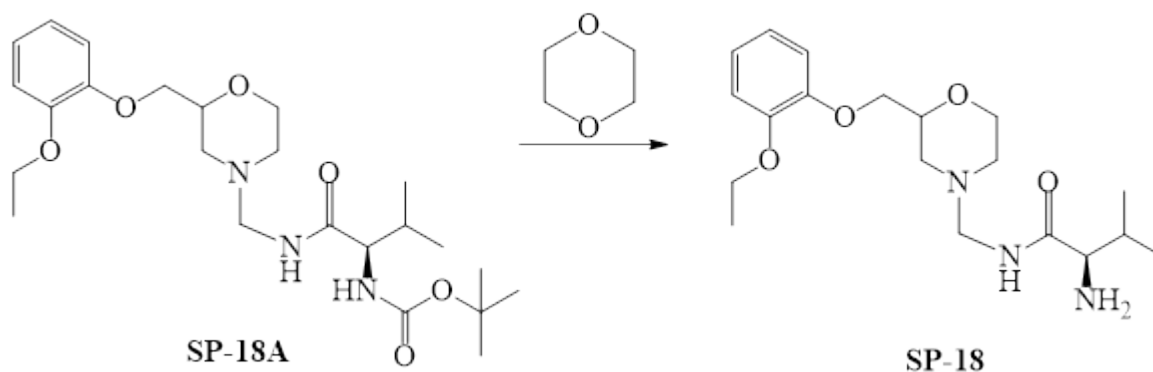
[0155] En modalidades adicionales, esta mezcla de reacción comprende además carbonato de cesio. En algunas modalidades, la mezcla de reacción comprende además metanol.

[0156] En una modalidad, se proporciona un proceso para preparar (2R)-2-amino-N-((2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina)metil)-3-metilbutanamida (SP-18), que comprende:

(a) formar SP-18A haciendo reaccionar 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina y una mezcla de reacción que comprende poliformaldehído; y



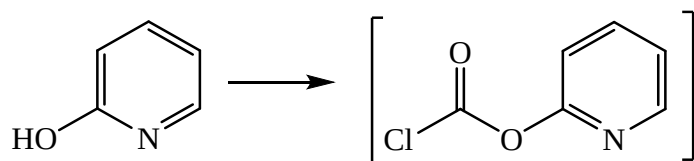
(b) hacer reaccionar SP-18A con dioxano en un ácido orgánico



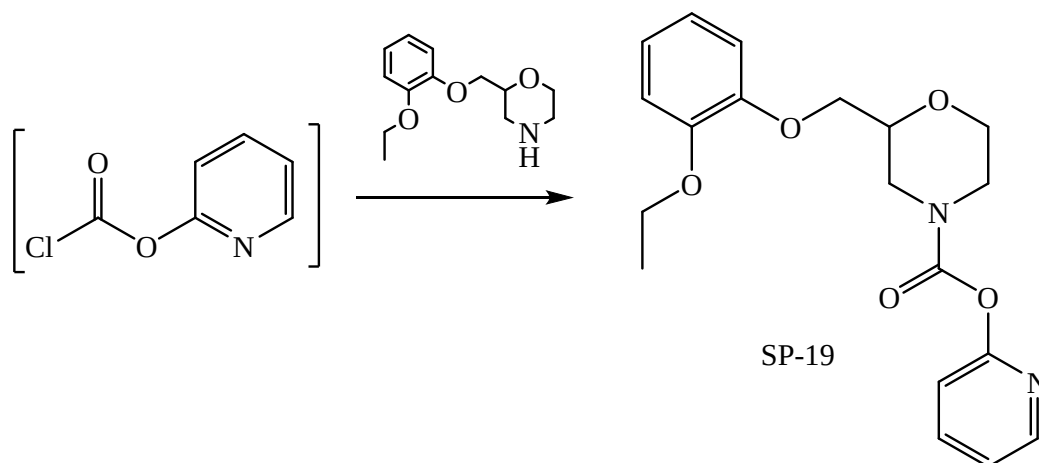
[0157] En modalidades adicionales, esta mezcla de reacción comprende además tetrahidrofurano. En algunas modalidades, el ácido orgánico es ácido clorhídrico.

5 [0158] En otra modalidad, se proporciona un proceso para preparar 2((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de piridin-2-ilo (SP-19), que comprende:

(a) formar carbonocloridato de piridin-2-ilo haciendo reaccionar 2-hidroxipiridina con una mezcla de reacción que comprende N,N-diisopropiletilamina; y



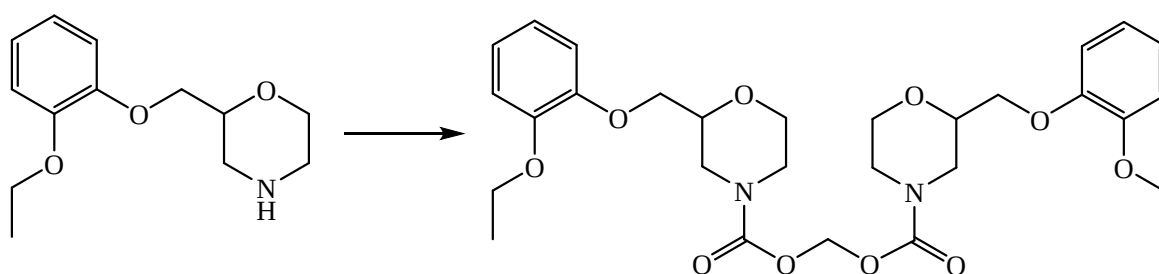
10 (b) hacer reaccionar el carbonocloridato de piridin-2-ilo con una segunda mezcla de reacción que comprende 2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina



[0159] En modalidades adicionales, esta mezcla de reacción comprende trifosgeno. En algunas modalidades, la mezcla de reacción comprende diclorometano. En otras modalidades, la segunda mezcla de reacción comprende diclorometano. En incluso otras modalidades, la segunda mezcla de reacción comprende trietilamina.

- 5 [0160] En una modalidad, se proporciona un proceso para preparar bis(2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato de metileno (SP-21), que comprende:

hacer reaccionar (2-((2-etoxifenoxi)metil)morfolina con una mezcla de reacción que comprende dibromuro de metileno



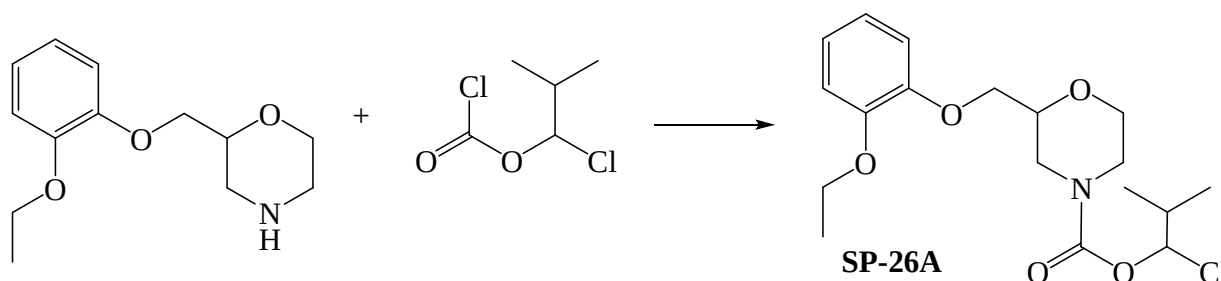
SP-21

- 10 [0161] En modalidades adicionales, la mezcla de reacción comprende dimetilformamida. En algunas modalidades, se pasa dióxido de carbono gaseoso sobre la mezcla de reacción.

[0162] En otra modalidad, se proporciona un proceso para preparar 2-((2-etoxifenoxi)metil)-morfolina-4-carboxilato de 1-((D-valil)oxi)-2-metilpropilo (SP-26), que

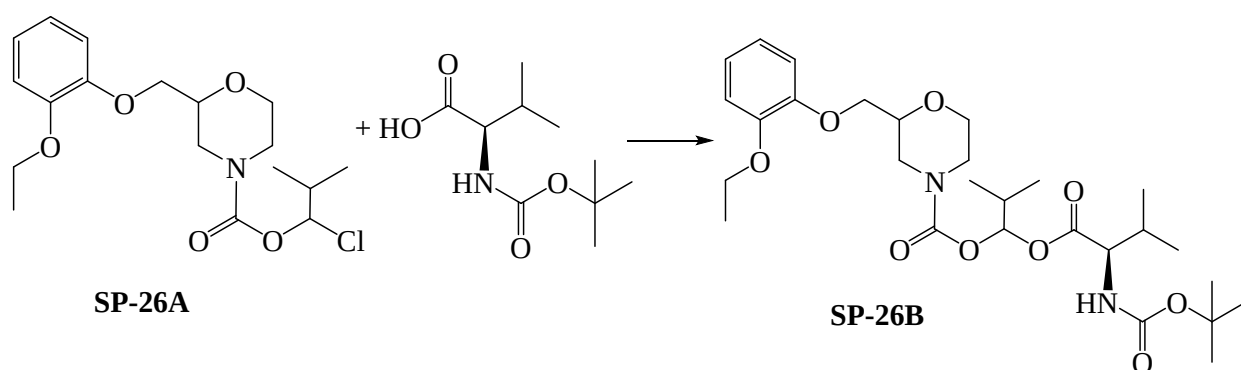
- 15 comprende:

(a) formar SP-26A haciendo reaccionar (2-((2-etoxifenoxi)-metil)morfolina y una primera mezcla de reacción que comprende 1-cloro-2-metilpropilcloroformiato;

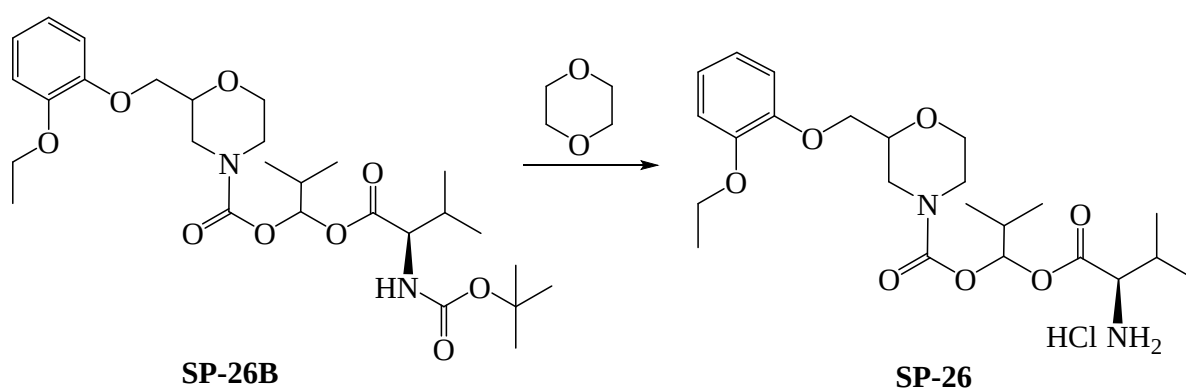


(b) formar SP-26B haciendo reaccionar SP-26A y una segunda mezcla de reacción

- 20 que comprende N-Boc-D-Valina; y



(c) hacer reaccionar SP-26B con dioxano en un ácido orgánico



[0163] En otra modalidad, la primera mezcla de reacción comprende trimetilamina.

- 5 En algunas modalidades, la primera mezcla de reacción comprende diclorometano. En otras modalidades, la segunda mezcla de reacción comprende carbonato de cesio. En algunas modalidades, la segunda mezcla de reacción comprende metanol. En otras modalidades, el ácido orgánico es ácido clorhídrico.

[0124] Otras modalidades se exponen en las siguientes reivindicaciones.