РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 100644A

(51) C07D413/06
C07D413/14
C07F 9/6533
A61K 31/535

(21) Заявителски № 100644
(22) Заявено на 06.06.1996
(24) Начало на действие на патента от:

Приоритетни данни

(31)	9326480	(32) 29.12.1993	(33)	GB
	9407189	12.04.1994		GB
	9408065	22.04.1994		GB
	9416428	15.08.1994		GB

(41) Публикувана заявка в бюлетин № 3 | 31.03.1997
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин № на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
MERCK SHARP & DOHME LIMITED , . , EN11 9BU HERTFORDSHIRE , HERTFORD ROAD, HODDESDON (GB) ;
(72) Изобретател(и):
BAKER , Raymond . , SN2 1UH Swindon, Wilts (GB) ; HARRISON , Timothy . , CM20 2QR Harlow, Essex (GB) ; MACLEOD , ANGUS M . , HARLOW,ESSEX (GB) ; OWENS , ANDREW P . , HARLOW,ESSEX (GB) ; SEWARD , Eileen M . , CM20 2QR Harlow, Essex (GB) ; SWAIN , Christopher J . , CM20 2QR Harlow, Essex (GB) ; TEALL , MARTIN R . , HARLOW,ESSEX (GB) ;
(74) Представител по индустриална собственост:
Румяна Стефанова Слабова , 1124 София , ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № на PCT заявка:
PCT/ GB94/0 / 2819 , 23.12.1994
(87) № и дата на PCT публикация:
95/181 / 24 , 06.07.1995

(54) ЗАМЕСТЕНИ МОРФОЛИНОВИ ПРОИЗВОДНИ И ТЯХНОТО ИЗПОЛЗВАНЕ КАТО ТЕРАПЕВТИЧНИ СРЕДСТВА

(57) Изобретението се отнася до съединения с формула в която r1 означава водород, халоген, c1-6алкил, c1-6алкокси, cf3, no2, cn, sra, sora, so2ra, co2ra, conrarв, c2-6алкенил, c2-6алкинил или c1-4алкил, заместен с c1-4алкокси, където ra и rв означават поотделно водород или c1-4алкил; r2 е водород, халоген, c1-6алкил, c1-6алкокси, заместен с c1-4алкокси или cf3; r3 е водород, халоген или cf 3; r4 има значенията, дадени за r1; r5 е избран от определенията, дадени за r2; r6 е 5или 6-членен хетероциклен пръстен, съдържащ 2 или 3 азотни атома, евентуално заместени с =o, =s или c1-4алкилова г рупа, и по желание заместени с аминоалкилова група; r9a и r9в означават водород или c1-4алкил, или r9a и r9в са свързани така, че образуват c5-7пръстен; x е c1-4алкиленова верига, по желание заместена с кислород и y е c1-4алкилова група, евентуално заместена с хидроксилна група, при условие, че когато

BG 100644A

у е с1-4-алкил, r6 е заместен поне с една аминоалкилова група, и до техни фармацевтично приемливи соли и пролекарства. Съединенията са приложими за лечение на болки, възпаления, мигрена и емезис.

26 претенции 26 претенции , 0

BG 100644A

ЗАМЕСТЕНИ МОРФОЛИНОВИ ПРОИЗВОДНИ И ТЯХНОТО ИЗПОЛЗВАНЕ КАТО ТЕРАПЕВТИЧНИ СРЕДСТВА

Изобретението се отнася до клас ароматни съединения, които са полезни като тахикининови антагонисти. По-специално, съединенията съгласно изобретението съдържат азо-хетероциклена част, заместена с амин.

Тахикинините са група природни пептиди, за които е установено, че са широко разпространени в тъкани на бозайник, както в централната нервна система, така и в периферната и в кръвоносната системи.

Тахикинините се отличават с консервативна С-крайна последователност:

Phe-X-Gly-Leu-Met-NH_2

Сега, са известни три вида тахикинини, които се срещат в бозайници и са познати като вещество Р, неврокинин А (NKA, вещество К, невромедин L) и неврокинин В (NKB, невромедин К) (за справка виж J.E.Maggio, *Peptides,* (1985) 6 (приложение 3), 237-242). Съгласно действащата номенклатура, се посочват трите тахикининови рецептора, които са посредници при биологичното действие на веществата Р, NKA и NKB, съответно, като NK_1, NK_2 и NK_3 рецептори.

Данни за значението на антагонисти на тахикининов рецептор при болка, главоболие, по-специално мигрена, болест на Алцхаймер, множествена склероза, атенюиране при отказване от морфин, сърдечносъдови изменения, оток, като оток, причинен от термично увреждане, хронични възпалителни заболявания, като ревматоиден артрит, астма/бронхиална хипер-

активност и други респираторни (дихателни) заболявания, включително алергични ринити, възпаления на червото, включително улцерозен колит и болест на Крон, увреждане на окото и очно възпаление, пролиферативна витреоретинопатия, синдром на раздразнено дебело черво и нарушения на функцията на пикочния мехур, включително цистити и хиперрефлексия на мускула на пикочния мехур, са представени в „Tachykinin Receptors and Tachykinin Receptor Antagonists", C.A. Maggi, R. Patacchini, P. Rovero и A. Giachetti, *J. Auton. Pharmacol.* (1993) 13, 23-93.

Така например, се предполага, че вещество P „inter alia" се включва в невротрансмисията на усещания за болка [Otsuka et al „Role of Substance P as a Sensory Transmitter in Spinal Cord and Sympathetic Ganglia" в 1982 *Substance P in the Nervous System*, Ciba Foundation Symposium 91, 13-34 (публикувано от Pitman) и Otsuka и Yanagisava, „Does Substance P Act as a Pain Transmitter? *TIPS* (1987) 8, 506-510], особено при предаването на болка при мигрена (B.E.B. Sandberg et al, *J. Med. Chem.*, (1982) 25, 1009) и при артрит [Levine et al, *Science* (1984) 226, 547-549]. Трахикинини участват, също, в гастроинтестинални (GI) нарушения и болести на гастроинтестиналния тракт (стомашночревния път), като възпаление на червото [Mantyh et al, *Neuroscience* (1988) 25(3), 817-37 и D. Regoli *„Trends in Cluster Headache"* Ed. Sicuteri et al Elsevier Scienific Publishers, Amsterdam, (1987), стр. 85] и емезис (повръщане) [F.D.Tattersall et al, *Eur. J. Pharmacol.* (1993) 250, R5-R6]. Предполага се, също, че при артрита има неврогенен механизъм, в който веществото P може да играе някаква роля [Kidd et al „A Neurogenic Mechanism for Symmetrical Arthritis" в *The Lancet*, 11 November 1989 и Gronblad et al, „Neuropeptides in Synovium of

Patients with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis" в *J. Rheumatol.* (1988) 15(12), 1807-10].Ето защо, се счита, че вещество P се включва в реакцията на възпалителния процес при болести като ревматоиден артрит и остеоартрит, както и при фиброзит [O'Byrne et al, *Arthritis and Rheumatism* (1990) 33, 1023-8]. Други болести, за които се предполага, че тахикининови антагонисти имат значение, са алергични състояния [Hamelet et al, *Can. J. Pharmacol. Physiol.* (1988) 66, 1361-7], имунорегулация [Lotz et al, *Science* (1988) 241, 1218-21 Kimball et al, *J. Immunol.* (1988) 141(10), 3564-9], вазодилатация, бронхоспазъм, рефлекторен или невронен контрол на вътрешните органи и евентуално, чрез задържане или забавяне на невродегенеративните изменения с посредник β-амилоид [Yankner et al, *Science* (1990) 250, 279-82] при сенилна деменция от Алцхаймеров тип, болест на Алцхаймер и синдром на Даун.

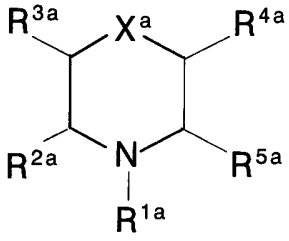
Тахикининови антагонисти могат да се използват, също, и при лечението на дребноклетъчен рак и по-специално дребноклетъчен рак на белия дроб (SCLC) [Langdon et al, *Cancer Research* (1992) 52, 4554-7].

Вещество P може да играе роля и при болести, свързани с разрушаване на миелиновия слой (на нервните влакна), такива като множествена склероза и амиотрофична латерална склероза [J. Luber-Narod et al, постер *C.I.N.P. XVIIIth Congress*, 28th June-2nd July 1992] и при нарушения на функцията на пикочния мехур, като хиперрефлексия на мускула на пикочния мехур (*Lancet*, 16th May 1992, 1239).

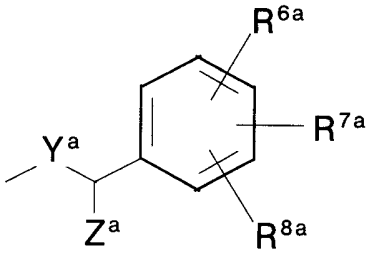
Освен това, допълнително се предполага, че тахикинини могат да се използват и при следните болестни състояния: депресия, дистимични смущения, хронично обструктивно заболяване на дихателните пътища, повишена чувствителност, нап-

ример към отровен бръшлян, вазоспастични болести, като ангина и болест на Рейналд, болести на колагенната и фиброзната тъкани, като склеродермия и еозинофилен фасциолиазис, рефлекторна симпатикова дистрофия, като раменен синдром, смущения, свързани с пристрастяване, като алкохолизъм, соматични смущения, свързани със стрес, невралгия, невропатия, смущения, свързани с усилване или потискане на имунитета, като системна червена кожна туберколоза (описание на EP N 436,334), очни болести, като конюнктивит, пролетен конюнктивит и други подобни и кожни болести, като контактен дерматит, дифузен невродермит, уртикария и други екзематозни дерматити (описание на EP N 394,989).

В EP N 577,394 (публикуван на 05.01.1994) се описват морфолинови и тиоморфолинови антагонисти на тахикининов рецептор с обща формула



в която R^{1a} обхваща голям брой заместители; R^{2a} и R^{3a} означават и водород; R^{4a} означава и



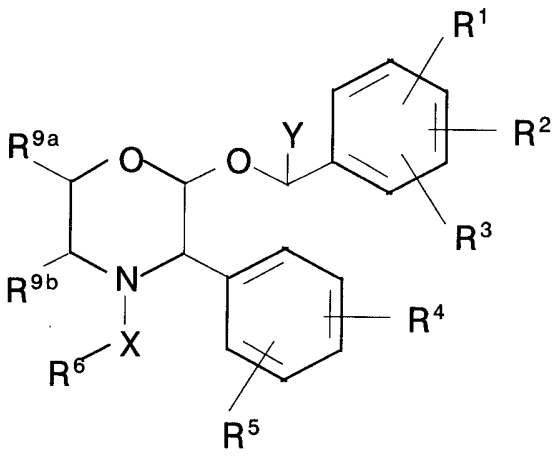
R^{5a} може да бъде и по желание заместен фенил; R^{6a}, R^{7a} и R^{8a} означават различни заместители; X^a е O, S, SO или SO_2; Y^a може да означава и O; Z^a е водород или C_{1-4}алкил.

Сега е намерен друг клас непептиди, които са силни антагонисти на тахикинини, по-специално на вещество Р.

Желателно е, тези съединения да се прилагат орално или да се инжектират. Сега синтезираните съединения, които действат като силни непептидни тахикининони антагонисти и които имат предимството да се разтварят във вода, се формулират особено лесно в лекарствени форми, подходящи, както за орално прилагане, така и за инжектиране, например във водна среда.

Освен това, съединенията съгласно изобретението, тъй като са силни антагонисти на NK_1 рецептора и имат продължително действие, са особено полезни. Съединенията, съгласно изобретението и по-специално техните фармацевтично приемливи присъединителни с киселина соли, са особено подходящи за приготвяне на голямо разнообразие от лекарствени форми, поради тяхната стабилност.

Съединенията съгласно изобретението са с обща формула (I):



(I)

в която R^1 е водород, халоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}алкокси, CF_3, NO_2, CN, SR^a, SOR^a, SO_2R^a, CO_2R^a, $CONR^aR^b$, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил или C_{1-4}алкил, заместен с C_{1-4}алкокси, където R^a и R^b означават

поотделно водород или C_{1-4}алкил; R^2 е водород, халоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}алкокси, заместен с C_{1-4}алкокси или CF_3; R^3 е водород, халоген или CF_3; R^4 е водород, халоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}алкокси, CF_3, NO_2, CN, SR^a, SOR^a, SO_2R^a, CO_2R^a, $CONR^aR^b$, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил или C_{1-4}алкил, заместен с C_{1-4}алкокси, където R^a и R^b означават поотделно водород или C_{1-4}алкил; R^5 е водород, халоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}алкокси, заместен с C_{1-4}алкокси или CF_3; R^6 е 5- или 6-членен хетероциклен пръстен, съдържащ 2 или 3 азотни атома, евентуално заместени с =O, =S или C_{1-4}алкилова група, и по желание заместени с група с формула ZNR^7R^8, където Z е C_{1-6}алкилен или C_{3-6}циклоалкилен; R^7 е водород, C_{1-4}алкил, C_{3-7}циклоалкил или C_{3-7}циклоалкилC_{1-4}алкил, или C_{2-4}алкил, заместен с C_{1-4}алкокси или хидроксилна група; R^8 е водород, C_{1-4}алкил, C_{3-7}циклоалкил или C_{3-7}циклоалкилC_{1-4}алкил, или C_{2-4}алкил, заместен с един или два заместителя, избрани от C_{1-4}алкокси, хидроксилна група или 4-, 5- или 6-членен хетероалифатен пръстен, съдържащ един или два хетероатома, избрани от N, O и S; или R^7, R^8 и азотният атом, с който те са свързани, образуват хетероалифатен пръстен с 4 до 7 пръстенни атома, по желание заместен с една или две групи, избрани от хидроксилна или C_{1-4}алкилова, евентуално заместена с C_{1-4}алкокси или хидроксилна група и по желание съдържащ двойна връзка, който пръстен може да съдържа евентуално кислороден или серен пръстенен атом, група S(O) или $S(O)_2$, или втори азотен атом, който ще бъде част от NH или NR^c група, където R^c е C_{1-4}алкил, евентуално заместен с хидрокси или C_{1-4}алкокси; или R^7, R^8 и азотният атом, с който те са свързани, образуват неароматна азабициклена пръстенна система, включваща от 6 до 12 пръстенни атома; или Z, R^7 и азотният атом, с който те са свързани, образуват хетероалифатен пръс-

тен с 4 до 7 пръстенни атома, в които евентуално може да се съдържа кислороден пръстенен атом; R^{9a} и R^{9b} означават поотделно водород или C_{1-4}алкил, или R^{9a} и R^{9b} са свързани така, заедно с въглеродния атом, към който са свързани поотделно, че образуват C_{5-7}пръстен; X е алкиленова верига, съдържаща от 1 до 4 въглеродни атома, евентуално заместена с кислород; и Y е C_{1-4}алкилова група, евентуално заместена с хидроксилна група; при условие, че когато Y е C_{1-4}алкил, R^6 е заместен поне с една група с формула ZNR^7R^8, както е определена по-горе; и техни фармацевтично приемливи соли и пролекарства.

Някои особено подходящи съединения, съгласно изобретението, са тези, в които R^1 е водород, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, халоген или CF_3, R^2 е водород, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, халоген или CF_3 и R^3 е водород, флуор, хлор или CF_3.

За предпочитане R^1 е флуор, хлор или CF_3, R^2 е водород, флуор, хлор или CF_3 и R^3 е водород, флуор, хлор или CF_3.

Предпочита се, когато R^1 и R^2 са на трето и пето място във фениловия пръстен.

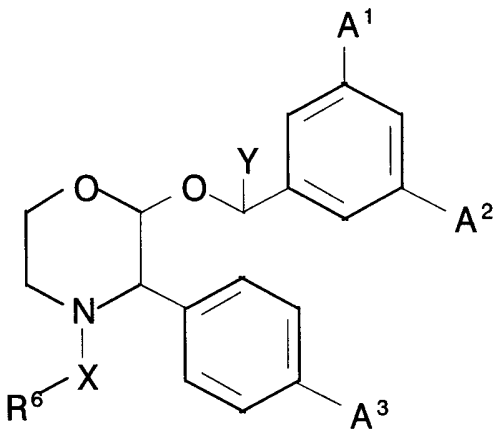
Особено се предпочита, когато R^1 е 3-флуор или 3-CF_3, R^2 е 5-флуор или 5-CF_3 и R^3 е водород.

Най-предпочитаните съединения са тези, в които R^1 е 3-F или 3-CF_3, R^2 е 5-CF_3 и R^3 е водород. В тези съединения R^4 е водород, R^5 е водород, флуор, хлор или CF_3.

За предпочитане R^4 е водород и R^5 е водород или 4-флуор. Най-добре е когато R^{9a} и R^{9b} означават поотделно водород или метил. Предпочита се, когато R^{9a} е водород. Същото е валидно и за R^{9b}. Най-предпочитаният вариант е, когато R^{9a} и R^{9b} едновременно означават водород.

От споменатото по-горе следва, че особено предпочитана подгрупа от съединения, съгласно изобретението, е тази с

формула (Ia), както и фармацевтично приемливите соли на тези съединения и техните пролекарства:



(Ia)

в която A^1 е флуор или CF_3; A^2 е флуор или CF_3; A^3 е флуор или водород; и X, Y и R^6 имат значенията, дадени за формула (I).

Съгласно втори или друг аспект на изобретението, предпочитан клас от съединения с формула (I) или (Ia) е този, в който Y означава C_{1-4}алкилова група, заместена с хидроксилна група; или фармацевтично приемливи соли на тези съединения, както, или техни пролекарства.

Съгласно алтернативен аспект на изобретението, друг предпочитан клас от съединения с формула (I) или (Ia) е този, в който Y означава C_{1-4}алкилова група, при условие, че R^6 е заместен поне с една група с формула ZNR^7R^8, която е определена по-горе; или фармацевтично приемливи соли на тези съединения или техни пролекарства.

Друг предпочитан клас от съединения с формула (I) или (Ia), съгласно изобретението, е този, в който Y означава C_{1-4}алкилова група; и R^6 е 5- или 6-членен хетероциклен пръстен, съдържащ 2 или 3 азотни атома, евентуално заместени с =O или със =S и освен това заместени с група с формула ZNR^7R^8, където Z е C_{1-6}алкилен или C_{3-6}циклоалкилен; R^7 е водород, C_{1-4}алкил, C_{3-7}циклоалкил или C_{3-7}циклоалкилC_{1-4}алкил, или C_{2-4}ал-

кил, заместен с C_{1-4}алкокси или с хидроксилна група; R^8 е водород, C_{1-4}алкил, C_{3-7}циклоалкил или C_{3-7}циклоалкилC_{1-4}алкил, или C_{2-4}алкил, заместен с един или два заместителя, избрани от C_{1-4}алкокси, хидроксилна група или 4-, 5-, или 6-членен хетероалифатен пръстен, съдържащ един или два хетероатома, избрани от N, O и S; или R^7, R^8 и азотният атом, с който те са свързани, образуват хетероалифатен пръстен, съдържащ от 4 до 7 пръстенни атома, по желание заместен с хидроксилна група и евентуално съдържащ двойна връзка, който пръстен може да съдържа, по желание, кислороден или серен пръстенен атом, група S(O) или $S(O)_2$, или втори азотен атом, който е част от групата NH или NR^c, където R^c е C_{1-4}алкил, по желание заместен с хидроксилна група или с C_{1-4}алкокси; или Z, R^7 и азотният атом, с който те са свързани, образуват хетероалифатен пръстен с от 4 до 7 пръстенни атома, който може да съдържа по желание кислороден пръстенен атом; или фармацевтично приемливите соли на тези съединения, или техни пролекарства.

Съгласно още един аспект на изобретението, предпочитан клас от съединения с формула (I) или (Ia) е този, в който Y означава C_{1-4}алкилова група; и R^6 е 5- или 6-членен хетероциклен пръстен, съдържащ 2 или 3 азотни атома, евентуално заместени с =O или със =S и освен това заместен с група с формула ZNR^7R^8, където Z е C_{1-6}алкилен или C_{3-6}циклоалкилен; R^7 е водород, C_{1-4}алкил, или C_{2-4}алкил, заместен с C_{1-4}алкокси или с хидроксилна група; R^8 е водород, C_{1-4}алкил, или C_{2-4}алкил, заместен с C_{1-4}алкокси, хидроксилна група или 5-, или 6-членен хетероалифатен пръстен, съдържащ един или два хетероатома, избрани от N, O и S; или R^7, R^8 и азотният атом, с който те са свързани, образуват хетероалифатен пръстен, съдържащ от 4 до 7 пръстенни атома, по желание заместен с хидроксилна

група и който пръстен може да съдържа, по желание, кислороден или серен пръстенен атом, група S(O) или $S(O)_2$, или втори азотен атом, който е част от групата NH или NR^c, където R^c е C_{1-4}алкил, по желание заместен с хидроксилна група или с C_{1-4}алкокси; или Z, R^7 и азотният атом, с който те са свързани, образуват хетероалифатен пръстен с от 4 до 7 пръстенни атома, който може да съдържа по желание кислороден пръстенен атом; или фармацевтично приемливите соли на тези съединения, или техни пролекарства.

Още един предпочитан клас съединения с формула (I) или (Ia), съгласно изобретението, е този, в който Y означава C_{1-4}алкилова група, заместена с хидроксилна група; и R^6 е 5- или 6-членен хетероциклен пръстен, съдържащ 2 или 3 азотни атома, евентуално заместени с =O или със =S и освен това заместен с група с формула ZNR^7R^8, където Z е C_{1-6}алкилен или C_{3-6}циклоалкилен; R^7 е водород, C_{1-4}алкил, или C_{2-4}алкил, заместен с C_{1-4}алкокси или с хидроксилна група; R^8 е водород, C_{1-4}алкил, или C_{2-4}алкил, заместен с C_{1-4}алкокси, или с хидроксилна група; или R^7, R^8 и азотният атом, с който те са свързани, образуват хетероалифатен пръстен, съдържащ от 4 до 7 пръстенни атома, който пръстен може да съдържа, по желание, кислороден пръстенен атом или втори азотен атом, който е част от групата NH или NR^c, където R^c е C_{1-4}алкил, по желание заместен с хидроксилна група или с C_{1-4}алкокси; или Z, R^7 и азотният атом, с който те са свързани, образуват хетероалифатен пръстен с от 4 до 7 пръстенни атома, който може да съдържа по желание кислороден пръстенен атом; или фармацевтично приемливите соли на тези съединения, или техни пролекарства.

Друг предпочитан клас от съединения с формула (I) или (Ia), съгласно изобретението, е този, в който R^6 е 5- или 6-

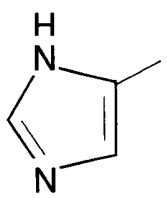
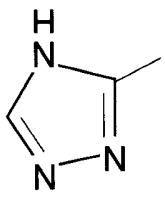
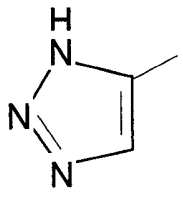
членен хетероциклен пръстен, съдържащ 2 или 3 азотни атома, евентуално заместени с =O или със =S и освен това заместен с група с формула ZNR^7R^8, където Z е C_{1-6}алкилен или C_{3-6}циклоалкил; R^7 е водород, C_{1-4}алкил, или C_{2-4}алкил, заместен с C_{1-4}алкокси или с хидроксилна група; R^8 е водород, C_{1-4}алкил, или C_{2-4}алкил, заместен с C_{1-4}алкокси или с хидроксилна група; или R^7, R^8 и азотният атом, с който те са свързани, образуват хетероалифатен пръстен, съдържащ от 4 до 7 пръстенни атома, който пръстен може да съдържа, по желание, кислороден пръстенен атом или втори азотен атом, който е част от групата NH или NR^c, където R^c е C_{1-4}алкил, по желание заместен с хидроксилна група или с C_{1-4}алкокси; или Z, R^7 и азотният атом, с който те са свързани, образуват хетероалифатен пръстен с от 4 до 7 пръстенни атома, който може да съдържа по желание кислороден пръстенен атом; или фармацевтично приемливите соли на тези съединения, или техни пролекарства.

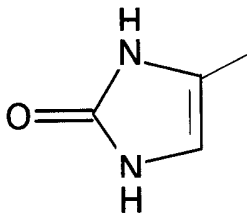
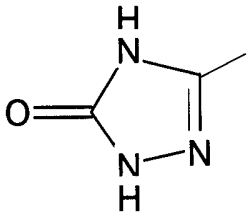
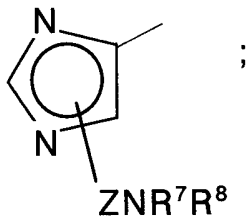
Предпочитано значение за Y в съединенията с формула (I) или (Ia) е CH_2OH група. Друго предпочитано негово значение е CH_3.

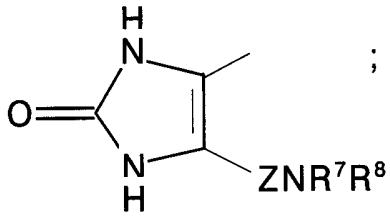
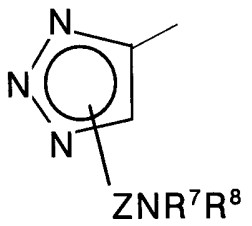
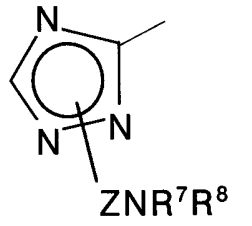
Особено подходящи значения за X в съединенията с формула (I) или (Ia) са: CH_2, $CH(CH_3)$ и CH_2CH_2, като CH_2 групата се предпочита повече.

Предпочита се, когато R^6 е 5-членен пръстен.

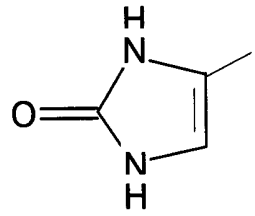
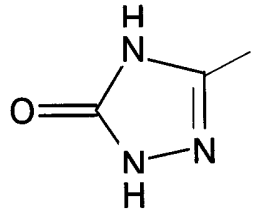
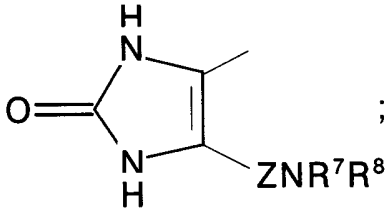
По-специално, като се има пред вид условието, поставено в дефиницията за формула (I), R^6 може да означава хетероциклен пръстен, избран от:

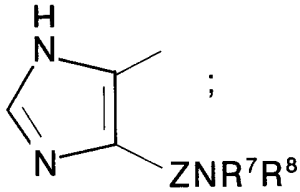
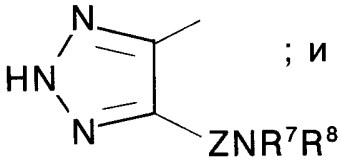
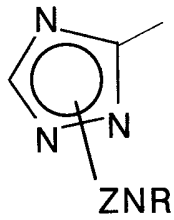
 ;  ;  ;


;

;

;

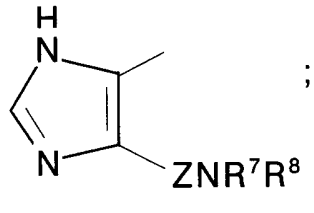
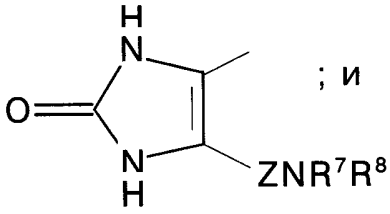
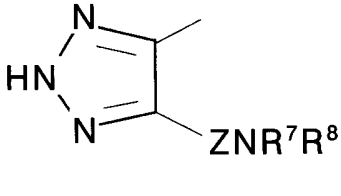

;

; и


Особено предпочитани значения за R^6 са следните хетероциклени пръстени:

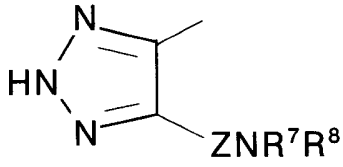

;

;

;


;

; и


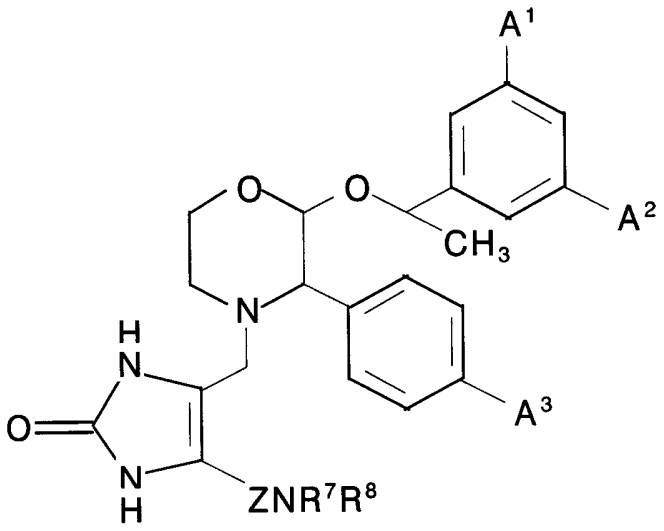
И в най-добрия случай R^6 може да означава един от следните пръстени:


;

; и


Особено предпочитано значение за R^6 е хетероцикленият пръстен:



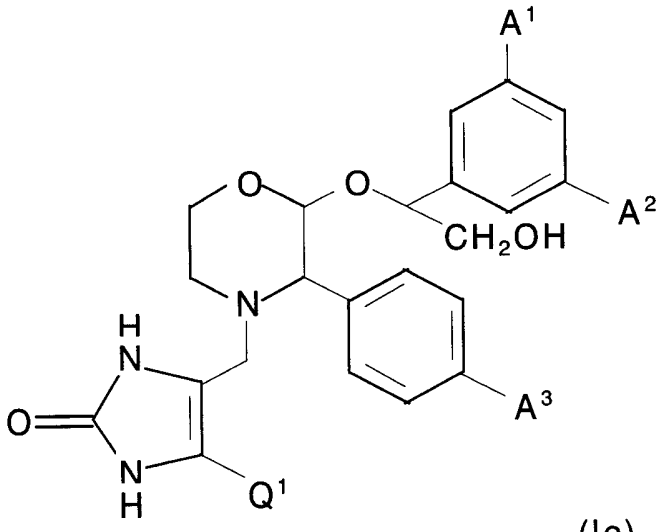
Една предпочитана група от съединения, съгласно изобретението, е тази с формула (Ib), както и фармацевтично приемливите соли на тези съединения и техни пролекарства:



(Ib)

в която A^1, A^2 и A^3 имат значенията, определени за формула (Ia) и където Z, R^7 и R^8 имат значенията, дадени за формула (I).

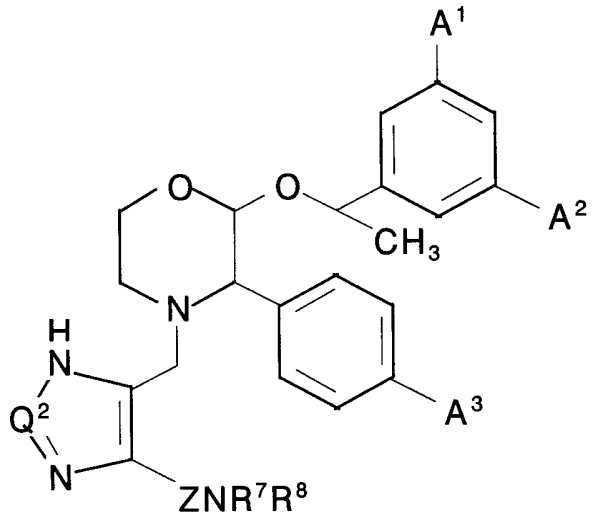
Друга предпочитана група от съединения, съгласно изобретението, е тази с формула (Ic), както и фармацевтично приемливите соли на тези съединения и техни пролекарства:



(Ic)

в която A^1, A^2 и A^3 имат значенията, определени за формула (Ia) и Q^1 е CH или N, или C-ZNR^7R^8, където Z, R^7 и R^8 имат значенията, дадени за формула (I).

Друга предпочитана група от съединения, съгласно изобретението, е тази с формула (Id), както и фармацевтично приемливите соли на тези съединения и техни пролекарства:



(Id)

в която A^1, A^2 и A^3 имат значенията, определени за формула (Ia) и Q^2 е CH или N и Z, R^7 и R^8 имат значенията, дадени за формула (I).

В съединенията с формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) Z може да бъде група с права или с разклонена верига, или циклична група. За предпочитане, Z съдържа от 1 до 4 въглеродни атома, като най-добре е да съдържа 1 или 2 въглеродни атома. Особено предпочитано значение за Z е CH_2.

В съединенията с формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) R^7 може да бъде, с предпочитание, C_{1-4}алкилова група или C_{2-4}алкилова група, заместена с хидроксилна или с C_{1-2}алкокси група; подходящи значения за R^8 са: C_{1-4}алкилова група или C_{1-4}алкилова група, заместена с хидроксилна или с C_{1-2}алкокси група, или R^7 и R^8 могат да бъдат свързани заедно с азотния атом, към който са свързани поотделно, така, че да образуват азетидинилова, пиролидинилова, пиперидилова, морфолинова, тиоморфолино-

ва, пиперазинова група или пиперазинова група, заместена при азотния атом с C_{1-4}алкилова група или C_{2-4}алкилова група, заместена с хидроксилна или C_{1-2}алкокси група.

Когато групата NR^7R^8 представлява хетероалифатен пръстен с от 4 до 7 пръстенни атома и този пръстен съдържа двойна връзка, тогава особено се предпочита групата 3-пиролин.

Когато групата NR^7R^8 представлява неароматна азабицеклена пръстенна система, то тази система може да съдържа от 6 до 12, за предпочитане от 7 до 10, пръстенни атома. Подходящи пръстени са:
5-азабицикло[2.1.1]хексил, 5-азабицикло[2.1.1]хептил, 6-азабицикло[3.2.1]октил, 2-азабицикло[2.2.2]октил, 6-азабицикло-[3.2.2]нонил, 6-азабицикло[3.3.1]нонил, 6-азабицикло[3.2.2]децил, 7-азабицикло[4.3.1]децил, 7-азабицикло[4.4.1]ундецил и 8-азабицикло[5.4.1]додецил, по-специално 5-азабицикло[2.2.1]-хептил и 6-азабицикло[3.2.1]октил.

Когато R^8 означава C_{2-4}алкилова група, заместена с 5- или 6-членен хетероалифатен пръстен, съдържащ един или два хетероатома, избрани от N, O и S, тогава подходящи циклични групи са пиролидино, пиперидино, пиперазино, морфолино или тиоморфолино. Особено предпочитани са азотсъдържащите хетероатомни пръстени и по-специално пиролидинов и морфолинов пръстен.

От ZNR^7R^8 групите се предпочитат тези, в които Z е CH_2 или CH_2CH_2 и NR^7R^8 е амино, метиламино, диметиламино, диетиламино, азетидинил, пиролидино и морфолино.

Други предпочитани групи, означени с ZNR^7R^8 са тези, в които Z е CH_2 или CH_2CH_2, R^7 е водород, C_{1-4}алкил или C_{3-6}циклоалкил и R^8 е C_{2-4}алкил, заместен с един или повече замес-

тители, избрани от хидрокси, C_{1-2}алкокси, азетидинил, пиролидино, пиперидино, морфолино или тиоморфолино.

По-специално, се предпочита, когато Z е CH_2 и ZNR^7R^8 е диметиламино, азетидинил или пиролидино и особено когато е диметиламино.

В съединенията с формули (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) A^1 е за предпочитане флуор или CF_3; A^2 е за предпочитане CF_3 и A^3 е за предпочитане флуор.

В използвания тук термин „алкил“ или „алкокси“ за означаване на група или част от група се има пред вид, че групата е с права или разклонена верига. Примери за подходящи алкилови групи са: метилова, етилова, н.-пропилова, изопропилова, н.-бутилова, вт.-бутилова и трет.-бутилова. Примери за подходящи алкокси групи са: метокси, етокси, н.-пропокси, изо-пропокси, н.-бутокси, вт.-бутокси и трет.-бутокси.

Циклоалкиловите групи, както са споменати тук, могат да бъдат, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклохексил. Подходяща циклиалкилалкилова група е, например, циклопропилметил.

Когато се използват термините „алкенил“ и „алкинил“ за означаване на група или част от група, трябва да се разбира, че групата е с права или с разклонена верига. Примери за подходящи алкенилови групи са винилова или алилова група. Подходяща алкинилова група е пропаргиловата.

Когато е използван тук терминът „халоген“, трябва да се разбира флуор, хлор, бром и йод. Най-подходящите халогени са флуор и хлор, като флуорът се предпочита.

Конкретни съединения, които се включват в обхвата на изобретението са:

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(2,3-дихидро-5-(N,N-диметиламино)метил-2-оксо-1,3-имидазол-4-ил)-метил-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин;

4-(2,3-дихидро-5-(N,N-диметиламино)метил-2-оксо-1,3-имидазол-4-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)-(2)-(R)-(1-(R)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)фенил)етокси)морфолин;

3-(S)-(4-флуорфенил)-(2)-(R)-(1-(R)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)-фенил)етокси)-4-(2,3-дихидро-2-оксо-5-пиролидинометил-1,3-имидазол-4-ил)метилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(2,3-дихидро-2-оксо-5-пиролидинометил-1,3-имидазол-4-ил)метилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(2,3-дихидро-5-(4-хидроксипиперидино)метил-2-оксо-1,3-имидазол-4-ил)метилморфолин;

3-(S)-(4-флуорфенил)-(2)-(R)-(1-(R)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)-фенил)етокси)-4-(2,3-дихидро-5-морфолинометил-2-оксо-1,3-имидазол-4-ил)метилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(2,3-дихидро-5-морфолинометил-2-оксо-1,3-имидазол-4-ил)метилморфолин;

4-(5-азетидинилметил-2,3-дихидро-2-оксо-1,3-имидазол-4-ил)-метил-2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(4-флуорфенил)морфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(2,3-дихидро-5-(N-метилпиперазинил)метил-2-оксо-1,3-имидазол-4-ил)метилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(2,3-дихидро-5-(N-(2-морфолиноетил)амино-метил)-2-оксо-1,3-имидазол-4-ил)метилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(2,3-дихидро-2-оксо-5-(N-(2-пиролидиноетил)-аминометил)-1,3-имидазол-4-ил)метилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-(диметиламино)метил-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(N-(N'-метиламиноетил)-1,2,4-триазол-3-ил)метилморфолин;

и техните фармацевтично приемливи соли или пролекарства.

Други предпочитани съединения, които се включват в обхвата на изобретението са:

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(5-(N-метиламинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метилморфолин;

4-(5-(аминометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метил-2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-морфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(5-пиролидинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метилморфолин;

4-(5-(азетидинилметил)-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(R)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)фенил)-етокси)морфолин;

3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(R)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)-фенил)етокси)-4-(5-(пиролидинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метилморфолин;

3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(R)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)-фенил)етокси)-4-(5-(морфолинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метилморфолин;

4-(5-(N,N-диметиламинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(R)-(3-(трифлуорметил)фенил)етокси)-морфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(5-(N'-метилпиперазинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(5-(морфолинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метил-морфолин;

4-(5-(азетидинилметил)-1,2,3-триазол-4-ил)метил-2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-морфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(5-(пиролинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метил-морфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-(бис(метоксиетил)аминометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(2-хлор-5-морфолинометил-1,3-имидазол-4-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-(N,N-диметиламинометил)-1,3-имидазол-4-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-(N,N-диметиламинометил)-1,2,4-триазол-3-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-(N-(2,2-диметоксиетил)-N-метиламинометил-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-фенилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-(N-(2-метоксиетил)аминометил-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-фенилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-(N-(2-метоксиетил)-N-метил)аминометил-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-фенилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-(N-изопропил-N-(2-метоксиетил)аминометил-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-фенилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-(N-циклопропил-N-(2-метоксиетил)аминометил-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-фенилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-(N,N-дибутиламинометил-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-фенилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-(N,N-диизопропиламинометил-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-фенилморфолин;

и техни фармацевтично приемливи соли или пролекарства.

Други предпочитани съединения, които се включват в обхвата на изобретението са:

2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(2,3-дихидро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-ил)метилморфолин;

2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(1,2,4-триазол-3-ил)метилморфолин;

4-(2,3-дихидро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(S)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)морфолин;

4-(2,3-дихидро-2-оксо-1,3-имидазол-4-ил)метил-2(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин;

4-(2,3-дихидро-2-оксо-5-пиролидинометил-1,3-имидазол-4-ил)-метил-2(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин;

4-(2,3-дихидро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(S)-фенил-2-(R)-(1-(S)-(3-трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)морфолин;

4-(2,3-дихидро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-ил)метил-2-(R)-(1-(S)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)-3(S)-фенилморфолин;

2(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)-4-(2,3-дихидро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(S)-фенилметилморфолин;

3-(S)-фенил-4-(1,2,4-триазол-3-ил)-2-(R)-(1-(S)-3-(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)морфолин; и техни фармацевтично приемливи соли или пролекарства.

Други предпочитани съединения, които се включват в обхвата на изобретението, са описани в примерите по-долу.

Съгласно друг аспект на изобретението, съединенията с формула (I), за предпочитане, се получават във формата на фармацевтично приемливи соли и по-специално на присъединителни с киселина соли.

За да се използват в медицината, солите на съединенията с формула (I), трябва да бъдат нетоксични фармацевтично приемливи соли. Други соли могат, обаче, да се използват за получаването на съединенията, съгласно изобретението или на техните нетоксични фармацевтично приемливи соли. Подходящи фармацевтично приемливи соли на съединенията, съгласно изобретението, са присъединителни с киселина соли, които

могат, например, да се получат чрез смесване на разтвор на съединението, съгласно изобретението, с разтвор на фармацевтично приемлива киселина, като солна киселина, фумарова, р-толуенсулфонова, малеинова, янтарна, оцетна, лимонена, винена, въглена, фосфорна или сярна киселина. Соли на аминогрупи могат да включват и кватернерни амониеви соли, в които азотният атом в аминогрупата е свързан с подходяща органична група, като алкилов, алкенилов, алкинилов или аралкилов остатък. Освен това, когато съединенията, съгласно изобретението, съдържат киселинна част, подходящи техни фармацевтично приемливи соли могат да бъдат метални соли, като соли на алкални метали, например натриеви или калиеви соли; и соли на алкалоземни метали, като калциеви или магнезиеви соли.

Обект на изобретението са и пролекарства на съединенията с формула (I), дадена по-горе. По принцип, такива пролекарства са функционални производни на съединенията с формула (I), които лесно се превръщат *in vivo* в желаното съединение с формула (I). Общоприети методи за подбора и получаването на подходящи пролекарства са описани, например, в „Design of Prodrugs", под редакцията на H. Bungaard, Elsevier, 1985.

Пролекарство може да бъде фармакологично неактивно производно на биологично активно вещество („изходното лекарствено вещество" или „изходна молекула"), което трябва да се трансформира в тялото, за да се освободи активното вещество и което има по-добра способност да се освобождава от изходното лекарствено вещество. Трансформирането (превръщането) *in vivo* може да се осъществи, например, в резултат на даден метаболичен процес, като химична или ензимна

хидролиза на карбоксилна група, фосфорен или сулфатен естер, или редукция, или окисление на подвижна функционална група.

Така например, някои предпочитани пролекарства може да не са антагонисти на тахикининова активност и по-специално на активността на вещество P, в определена степен (или въобще). Такива съединения, обаче, все пак имат способността да лекуват различни състояния, споменати преди това и особено, когато се прилагат под формата на инжекция.

Преимуществата на пролекарството могат да се търсят в неговите физични свойства, като повишена водоразтворимост при формите за парентерално приложение в сравнение с изходното лекарствено вещество, или пролекарството може да се абсорбира по-добре от храносмилателния тракт, или то може да има подобрена стабилност като лекарство при продължително съхранение. Идеалното пролекарство следва да подобрява цялостната ефикасност на изходното лекарствено вещество, като например, да понижава токсичността и нежеланите странични ефекти на лекарството чрез контролиране на абсорбирането му, кръвното ниво, метаболизма, разпределението му и клетъчното усвояване.

Особено предпочитан клас от пролекарства на съединенията, съгласно изобретението, е този, в който хидроксилният остатък в групата Y във формула (I) (когато Y е C_{1-4}алкил, заместен с хидроксилна група) е производен.

Очевидно е, че друг клас от пролекарства на съединенията, съгласно изобретението, е този, в който хетероцикленатa група, представена с R^6 във формула (I), е производна или алтернативно, в който и хидроксилният остатък в групата Y (когато Y е C_{1-4}алкил, заместен с хидроксилна група) и хете-

роцикленатa група, представена с R^6, във формула (I), са производни.

Подходящи пролекарствени производни са:

a) $-(CHR^{10})_n-PO(OH)O^-.M^+$;

b) $-(CHR^{10})_n-PO(O^-)_2.2M^+$;

c) $-(CHR^{10})_n-PO(O^-)_2.D^{2+}$;

d) $-(CHR^{10})_n-SO_3^-\ (O^-)_2.M^+$;

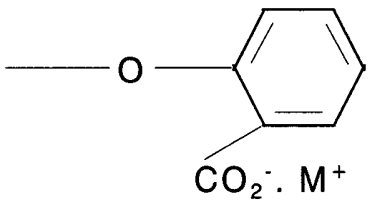
e) $-COCH_2CH_2CO_2^-.M^+$;

f) -COH;

g) $-CO(CH_2)_nN(R^{10})_2$; и

h) $--(CH(R^{10})O)_n-COR^{11}$,

в които n е 0 или 1; M^+ е фармацевтично приемлив едновалентен противоположно натоварен йон; D^{2+} е фармацевтично приемлив двувалентен противоположно натоварен йон; R^{10} е водород или C_{1-3}алкил; и R^{11} група, избрана от $-O(CH_2)_2NH_3^+.M^-$; $-O(CH_2)_2NH_2(R^{12})^+.M^-$; $-OCH_2CO_2^-.M^+$; $OCH(CO_2^-.M^+)CH_2CO_2^-.M^+$; $-OCH_2CH(NH_3^+)CO_2^-$; $-OC(CO_2^-.M^+)(CH_2CO_2^-.M^+)_2$; и



в която M^- е фармацевтично приемлив едновалентен йон с противоположен товар и R^{12} е водород, C_{1-4}алкил, C_{2-4}алкил, заместен с хидроксилна или C_{1-4}алкокси група.

Особено предпочитани пролекарствени производни са:

a) $-(CHR^{10})_n-PO(OH)O^-.M^+$;

b) $-(CHR^{10})_n-PO(O^-)_2.2M^+$;

c) $-(CHR^{10})_n-PO(O^-)_2.D^{2+}$;

и по-специално, когато n е нула.

Терминът „изходна молекула“, „изходно съединение“ или „изходно лекарство“ се отнася до биологично активната част, която се освобождава посредством ензимно действие на метаболичен или катаболичен процес, или посредством химичен процес, следващ приемането на пролекарството. Изходното съединение може да бъде, също, изходен продукт за получаването на съответното му пролекарство.

Всички известни начини за прилагане се използват и при гореспоменатите пролекарства, като се предпочитат оралното и интравенозно прилагане. След стомашночревна абсорбция или интравенозен прием, пролекарствата се хидролизират или се разцепват по друг начин *in vivo* до съответните изходни съединения с формула (I) или до техни фармацевтично приемливи соли. Тъй като изходните съединения могат да бъдат по-малко разтворими във водни разтвори от оптималното, то горните пролекарства осигуряват едно значително преимущество със сравнително повишената си разтворимост във вода.

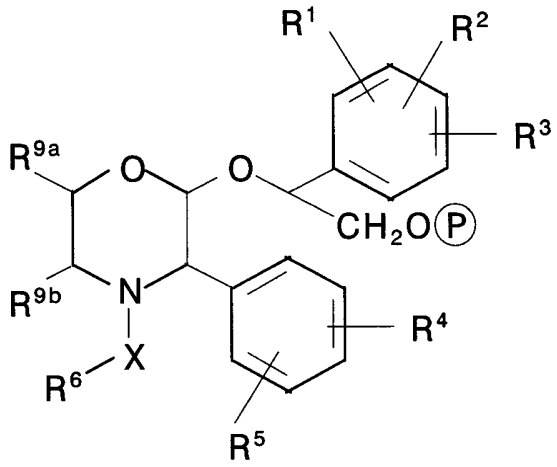
Примери за отрицателни едновалентни противоположно натоварени йони, означени тук като „M^-“, са: ацетат, адипат, бензоат, бензенсулфонат, бисулфат, бутират, камфорат, камфорсулфонат, цитрат, етансулфонат, фумарат, полусулфат, 2-хидроксиетилсулфонат, хептаноат, хексаноат, хидрохлорид, хидробромид, хидройодид, лактат, малеат, малат, метансулфонат, 2-нафталенсулфонат, оксалат, памоат, персулфат, пикрат, пивалат, пропионат, салицилат, стеарат, сукцинат, сулфат, тартарат, тозилат (p-толуенсулфонат) и ундеканоат.

Основни соли (които са фармацевтично приемливи едновалентни катиони, означени тук като „M^+“ или фармацевтично приемливи двувалентни катиони, означени като „D^{2+}“, ако са подходящи) са амониеви соли, соли на алкални метали, като

натриеви, литиеви и калиеви соли; соли на алкалоземни метали, като алуминиеви, калциеви и магнезиеви соли; соли с органични основи, като дициклохексиламинови соли, N-метил-D-глюкамин и соли с аминокиселини, като аргинин, лизин, орнитин и т.н. Когато M^+ е едновалентен катион, разбираемо е, че ако има означение $2M^+$, то двете M^+ могат да бъдат еднакви или различни. Освен това, по подобен начин се разбира, че ако има означение $2M^+$, вместо него може да присъства двувалентен катион D^{2+}. Също, основните азотсъдържащи групи могат да се кватернизират с помощта на средства като: нисшиалкилхалогениди, такива като метил-, етил-, пропил- и бутилхлориди, бромиди и йодиди; диалкилсулфати, като диметил-, диетил- и дибутилсулфат; диамилсулфати; дълговерижни халогениди, като децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориди, бромиди и йодиди; аралкилхалогениди, като бензилбромид и други подобни. Предпочитат се нетоксичните физиологично приемливи соли, въпреки че и други соли могат да се използват, например при изолиране или пречистване на продукта.

Солите могат да се образуват по известни начини, като например, чрез взаимодействие на свободна основна форма на продукта с един или повече еквивалента подходяща киселина в разтворител или в среда, в която солта е неразтворима, или в разтворител, като вода, който се отделя във вакуум или чрез сублимационно сушене, или чрез анионен обмен между съществуващата сол и друг анион върху подходяща йонообменна смола.

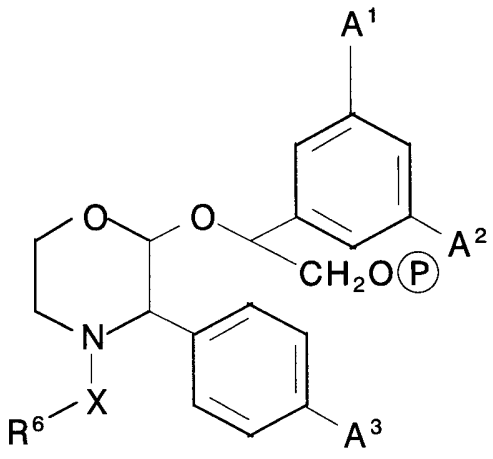
Особено предпочитан подклас от пролекарства на съединенията, съгласно изобретението, е този, определен с формула (Ie), както и техните фармацевтично приемливи соли:



(Ie)

в която R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{9a}, R^{9b} и X имат значенията, определени за формула (I) и заграденото с окръжност P е $PO(OH)O^-.M^+$; $PO(O^-)_2.2M^+$; или $PO(O^-)_2.D^{2+}$.

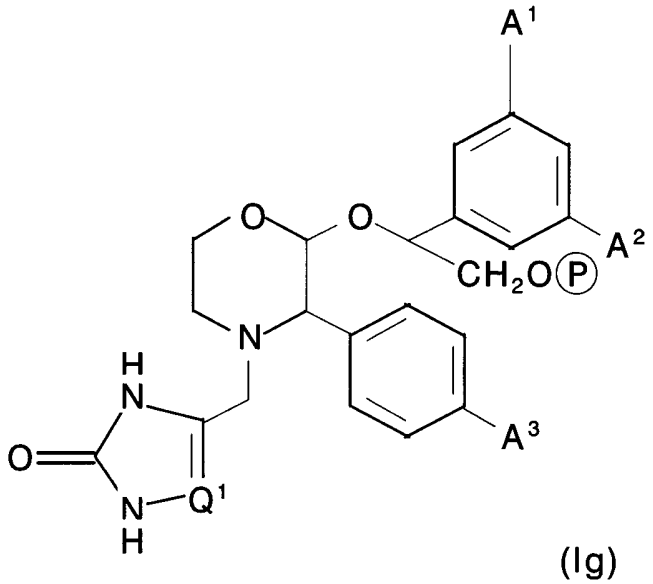
Друг предпочитан подклас от пролекарства на съединенията, съгласно изобретението е този, определен с формула (If), както и техните фармацевтично приемливи соли:



(If)

в която A^1, A^2 и A^3 имат значенията, определени за формула (Ia), X и R^6 имат значенията, определени за формула (I) и заграденото с окръжност P е $PO(OH)O^-.M^+$, $PO(O^-)_2.2M^+$ или $PO(O^-)_2.D^{2+}$.

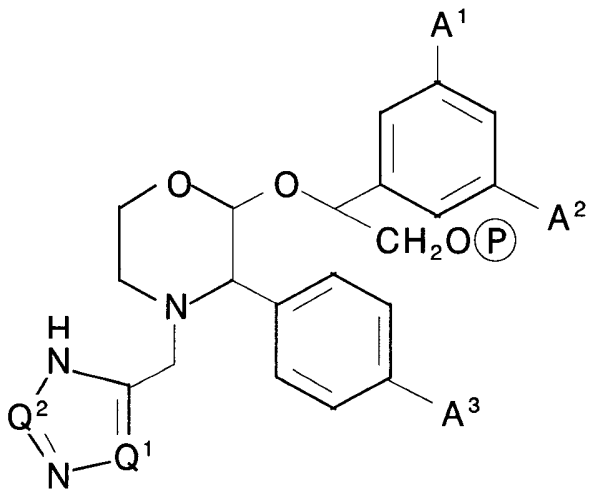
Друга особено предпочитана подгрупа от пролекарства на съединенията, съгласно изобретението, е тази, която е дефинирана с формула (Ig), както и техните фармацевтично приемливи соли:



(Ig)

в която A^1, A^2 и A^3 имат значенията, определени за формула (Ia), Q^1 има значенията, определени за формула (Ic) и заграденото с окръжност P е $PO(OH)O^-.M^+$, $PO(O^-)_2.2M^+$ или $PO(O^-)_2.D^{2+}$.

Още една предпочитана подгрупа от пролекарства на съединенията, съгласно изобретението, е тази, дефинирана с формула (Ih), както и техните фармацевтично приемливи соли:



(Ih)

в която A^1, A^2 и A^3 имат значенията, определени за формула (Ia), Q^1 и Q^2 имат значенията, определени за формули (Ic) и (Id), съответно, и заграденото с окръжност P е $PO(OH)O^-.M^+$, $PO(O^-)_2.2M^+$ или $PO(O^-)_2.D^{2+}$.

Конкретни пролекарства, които се включват в обхвата на изобретението, са:

2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-фосфорил-оксиетокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(2,3-дихидро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-ил)метилморфолин;

2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-фосфорил-оксиетокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(1,2,4-триазол-3-ил)метил-морфолин;

4-(2,3-дихидро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-ил)метил-2-(R)-(1-(S)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)фенил)-2-фосфорилоксиетокси)-3-(S)-фенилморфолин;

2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-фосфорил-оксиетокси)-4-(2,3-дихидро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-ил)метил-3-(S)-фенилморфолин; и техни фармацевтично приемливи соли.

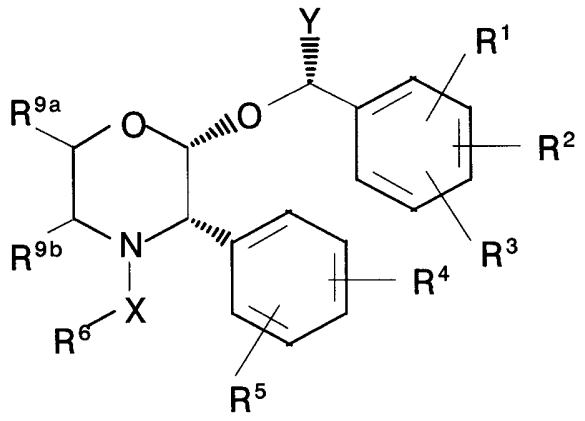
В съединенията с формули (If), (Ig) и (Ih) A^1 е за предпочитане флуор или CF_3; A^2 е за предпочитане CF_3; и A^3 е за предпочитане флуор.

Обект на изобретението са и солвати на съединенията с формула (I) и техни соли, като например, хидрати.

Съединенията, съгласно изобретението, имат най-малко три асиметрични центъра и съответно могат да съществуват както като енантиомери, така и като диастереомери. Разбира се, всички изомерни форми и техни смеси се включват, също, в обхвата на изобретението.

Предпочитаните съединения с формули (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) и (Ih) ще имат на 2-ро и 3-то място цис

заместител, като предпочитаната стереохимия на 2-ро място е тази, присъща на съединението, получено съгласно пример 1 (т.е., 2-(R)-), предпочитаната стереохимия на 3-то място е също тази, присъща на съединението, получено, съгласно пример 1 (т.е., 3-(S)) и предпочитаната стереохимия на въглерода, който е свързан с групата Y е или (R), когато Y е C_{1-4}алкил (например, метил) или (S), когато Y е C_{1-4}алкил, заместен с хидроксилна група (например, CH_2OH). Това е показано, например, във формула (Ii)



(Ii)

Обект на изобретението са и фармацевтични средства, съдържащи едно или повече съединения с формула (I), заедно с фармацевтично приемлив носител.

За предпочитане, средствата, съгласно изобретението са под формата на единични дози, като таблетки, хапчета, капсули, прахове, гранули, разтвори или суспензии, или супозитории, предназначени за орално, парентерално или ректално прилагане, както и за прилагане чрез инхалация или инсуфлация.

За приготвяне на твърди форми, като таблетки, основният активен ингредиент се смесва с фармацевтичен носител, каквито са например, обичайните компоненти в таблетките, ка-

то царевично нишесте, лактоза, захароза, сорбитол, талк, стеаринова киселина, магнезиев стеарат, дикалциев фосфат или смоли и други фармацевтични разредители, като вода. При това смесване се получава твърда предварителна форма, съдържаща хомогенна смес на съединение, съгласно изобретението или негова нетоксична фармацевтично приемлива сол. Когато се казва, че тези предварителни форми са хомогенни, се има пред вид, че активният ингредиент е диспергиран равномерно в състава, така, че от състава лесно могат да се приготвят еднакво ефективни единични дозирани форми като таблетки, хапчета и капсули. Този предварително формулиран твърд състав се разделя на единични дозирани форми, както са описани по-горе, съдържащи от 0.1 до 500 mg активен ингредиент, съгласно изобретението. Таблетките или хапчетата с новия състав могат да бъдат покрити или приготвени по друг начин, така че да се осигурява дозирана форма с продължително действие. Така например, таблетката или хапчето могат да съдържат вътрешно и външно дозиран активен компонент, като последният е под формата на обвивка върху вътрешния. Двата компонента могат да се отделят чрез ентеросолвентен слой, който предпазва от разпадане в стомаха и позволява на вътрешния компонент да премине незасегнат в дванадесетопръстника или да се освобождава забавено. Различни вещества могат да се използват за такива ентеросолвентни слоеве или покрития, включително много полимерни киселини и смеси на полимерни киселини с такива вещества като шеллак, цетилов алкохол и целулозен ацетат.

Течните форми, в които могат да се включат новите състави, съгласно изобретението, с цел да се прилагат орално или инжекционно, включват водни разтвори, подходящо арома-

тизирани сиропи, водни или маслени суспензии и ароматизирани емулсии с ядивни масла, такива като масло от памучно семе, сусамено масло, кокосово масло или фъстъчено масло, както и елексири и подобни фармацевтични ексципиенти. Подходящи диспергиращи или суспендиращи агенти за водни суспензии са синтетични и природни смоли, като трагант, акация, алгинат, декстран, натриева карбоксиметилцелулоза, метилцелулоза, поливинилпиролидон или желатин.

Предпочитани състави за прилагане чрез инжекция са такива, съдържащи съединение с формула (I) като активен ингредиент, заедно с повърхностноактивен агент (или мокрител) или под формата на емулсия (като вода в масло или масло във вода).

Подходящи повърхностноактивни агенти са анионактивни, като натриев бис-(2-етилхексил)сулфосукцинат (натриев докузат), катионактивни, като алкилтриметиламониеви бромиди (например, цетилтриметиламониев бромид, цетримид) и особено нейонни агенти, като полиоксиетиленсорбитани (например, Span™ 20, 40, 60, 80 или 85). Когато съставите съдържат повърхностноактивен агент, неговото количество е от 0.05 до 5% и за предпочитане от 0.1 до 2.5%. Подразбира се, че и други ингредиенти могат да се добавят, ако е необходимо, като например манитол или друг фармацевтично приемлив вехикулум.

Подходящи емулсии могат да се приготвят като се използват маслени емулсии - търговски продукти, такива като Intralipid™, Liposyn™, Infonutrol™, Lipofundin™ и Lipiphysan™. Активният ингредиент може да бъде разтворен или в предварително приготвен емулсионен състав, или в масло (например, соево масло, слънчогледово масло, масло от памучно

семе, сусамово масло, царевично масло или бадемово масло) и емулсия, получена след смесване с фосфолипид (например, яйчни фосфолипиди, соеви фосфолипиди или соев лецитин) и вода. Подразбира се, че могат да се добавят и други ингредиенти, като например глицерин или глюкоза, за да се подобри емулсията. Предпочитани емулсии съдържат, обикновено, до 20% масло, например, от 5 до 20%. Маслените емулсии, за предпочитане, са образувани от маслени капки с размер от 0.1 до 1.0 μm и по-специално от 0.1 до 0.5 μm и имат pH в границите от 5.5 до 8.0.

Особено предпочитани емулсионни състави са тези, получени чрез смесване на съединение с формула (I) с Intralipid™ или с негови компоненти (соево масло, яйчни фосфолипиди, глицерин и вода).

Средствата за инхалация или инсуфлация включват разтвори и суспензии във фармацевтично приемливи водни или органични разтворители, или техни смеси и прахове. Течните или твърди състави могат да съдържат подходящи фармацевтично приемливи ексципиенти, както бяха посочени по-горе. За предпочитане, средствата се прилагат орално или носово-респираторно, за да се постигне местен или системен ефект. Съставите в, за предпочитане, стерилни фармацевтично приемливи разтворители могат да се превръщат в аерозоли с помощта на инертни газове. Аерозолните разтвори могат да се вдишват директно от инхалатора или последният може да бъде закрепен за защитна лицева маска, палатка или приспособление за дишане с интермитиращо положително налягане. Разтворите, суспензиите или праховете могат да се прилагат, за предпочитане, чрез устата или носа с помощта на приспо-

собления, които въвеждат лекарствената форма по подходящ начин.

Обект на изобретението е и метод за получаване на фармацевтично средство, съдържащо съединение с формула (I), който се състои в смесване на съединението с формула (I) с фармацевтично приемлив носител или ексципиент.

Съединенията с формула (I) са приложими при лечението на различни клинични състояния, които се характеризират с повишена тахикининова активност и по-специално повишена активност на вещество P. Тук се включват смущения на централната нервна система, като безпокойство, депресия, психоза и шизофрения; епилепсия; невродегенеративни смущения, като деменция, включително сенилна деменция от Алцхаймеров тип, болест на Алцхаймер и синдром на Даун; болести, свързани с разрушаване на миелиновия слой (на нервните влакна), като множествена склероза (MS) и амиотрофична латерална склероза (ALS) и други невропатологични смущения, като периферна невропатия, например, диабетична невропатия и невропатия, предизвикана от химиотерапия, както и постхерпетична и други невралгии; дребноклетъчни карциноми, като дребноклетъчен рак на белия дроб; респираторни заболявания, по-специално, такива свързани с повишена мукусна секреция, като хронично обструктивно заболяване на дихателните пътища, бронхопневмония, хронични бронхити, кистозна фиброза и астма, и бронхоспазъм; възпалителни процеси, като възпаление на червата, псориазис, фиброзит, остеоартрит, ревматоиден артрит, пруритус и слънчево изгаряне; алергии, като екзема и ринити; хиперсенсибилизации, като например по отношение на отровен бръшлян; очни болести, като конюнктивити, пролетни конюнктивити и други подобни; очни забо-

лявания, свързани с клетъчна пролиферация, като пролиферативна витреоретинопатия; кожни болести, като контактни дерматити, алергични дерматити, уртикария и други екзематоидни дерматити; смущения, свързани с пристрастяване, като алкохолизъм; соматични смущения, дължащи се на стрес; рефлекторна симпатикова дистрофия, като раменен синдром; дистимични смущения; неблагоприятни имунологични реакции, като отхвърляне на трансплантирана тъкан и смущения, свързани с имунно активиране или потискане, като системна червена кожна туберколоза; гастроинтестинални (GI) смущения и болести на гастроинтестиналния тракт, като смущения, свързани с невронния контрол на вътрешните органи, улцерозен колит, болест на Крон, синдром на раздразненото дебело черво (слизест колит) и емезис, включително остър, забавен и рецидивен емезис, като емезис, причинен от химиотерапия, радиация, токсини, вирусни или бактериални инфекции, бременност, вестибуларни смущения, движение, хирургична намеса, мигрена и изменения във вътречерепното налягане, по-специално, например, емезис, причинен от лекарство или радиация, или следоперативно гадене и повръщане; смущения на функцията на пикочния мехур, като цистит, хиперрефлексия на мускула на пикочния мехур и инконтиненция; фиброзни и колагенови болести, като склеродермия и еозинофилна фасциолаза; смущения на кръвния поток, причинени от вазодилатационни и вазоспастични болести, като ангина, мигрена и болест на Рейнауд; и болка или усещане за болка, например, присъщи на или свързани с което и да е от споменатите по-горе състояния и особено предаването на болка при мигрена.

Съединенията с формула (I) се използват и за лечение на комбинация от горните състояния и по-специално, за лечение на комбинирани следоперативна болка и следоперативно гадене и повръщане.

Съединенията с формула (I) са особено подходящи за лечение на емезис, включително остър, забавен или рецидивен емезис, като емезис, причинен от химиотерапия, радиация, токсини, бременност, вестибуларни нарушения, движение, хирургична намеса, мигрена и изменения във вътречерепното налягане. По-специално, съединенията с формула (I) са полезни за лечение на емезис, причинен от цитотоксични агенти, включително такива, които се използват при рутинната химиотерапия на рак.

Примери за такива химиотерапевтични агенти са алкилиращи средства, като например, азотни иприти, етилениминови съединения, алкилсулфонати и други съединения с алкилиращо действие, като нитрозкарбамиди, цисплатин и дакарбазин; антиметаболити, например, фолиева киселина, пуринови и пиримидинови антагонисти; митотични антагонисти, например, винка алкалоиди и производни на подофилотоксин; и цитотоксични антибиотици.

Конкретни примери на химиотерапевтични агенти са описани, например, от D.J. Stewart в *Nausea and Vomiting: Recent Research and Clinical Advances*, Eds. J. Kucharczyk et al, CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, USA (1991), стр. 177-203 и по-специално стр.188. Общоприетите в практиката химиотерапевтични агенти са: цисплатин, дакарбазин (DTIC), дактиномицин, мехлоретамин, (азотен иприт), стрептозоцин, циклофосфамид, кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), доксорубицин (адриамицин), даунорубицин, прокарбазин, митомицин, цитара-

бин, етопозид, метотрексат, 5-флуорурацил, винбластин, блеомицин и хлорамбуцил [R. J. Gralla et al в *Cancer Treatment Reports* (1984) 68(1), 163-172].

Съединенията с формула (I) се използват и за лечение на емезис, причинен от радиация, включително лъчева терапия, като такава при лечението на рак, или лъчева болест; и при лечение на следоперативно гадене и повръщане.

Очевидно е, че съединенията с формула (I) могат да се използват заедно с друго терапевтично средство под формата на комбиниран препарат за едновременно, разделено или последователно използване за облекчаване на емезис.

Обект на изобретението е и комбинацията от съединения с формула (I) и 5-HT_3 антагонист, такъв като ондансетрон, гранисетрон или трописетрон, или други противоеметични медикаменти, като например, допаминов антагонист, като метоклопрамид. Освен това, съединение с формула (I) може да се приема заедно с противовъзпалителен кортикостероид, такъв като дексаметазон, както и заедно с химиотерапевтично средство, като алкилиращ агент, антиметаболит, митотичен инхибитор или цитотоксичен антибиотик, както са описани по-горе. По принцип, са подходящи съществуващите дозирани форми от известните терапевтични средства, приложими в такива комбинации.

При изследване на емезис, причинен от цисплатин при питомни порове, описано от F.D. Tattersall et al в Eur. J. Pharmacol., (1993) 250, R5-R6, е установено, че съединенията, съгласно изобретението, атенюират (намаляват) гаденето и повръщането, причинени от цисплатин.

Съединенията с формула (I) са особено ценни и за лечение на болка или чувствителността към болка и/или въз-

палителни процеси и смущения, свързани с тях, като например, невропатия, постхерпетична и други невралгии, астма, остеоартрит, ревматоиден артрит и по-специално на мигрена.

Изобретението осигурява, още, съединение с формула (I), предназначено за лечение.

Съгласно друг или алтернативен аспект, изобретението осигурява съединение с формула (I), предназначено за получаване на лекарство за лечението на физиологични смущения, свързани с излишък от тахикинини и по-специално от вещество P.

Изобретението, също, осигурява метод за лечение или предпазване от физиологични смущения, свързани с излишък от тахикинини и по-специално от вещество P, който метод включва прилагане към нуждаещия се пациент на такова количество от съединение с формула (I) или от състав, съдържащ съединение с формула (I), което понижава тахикинина.

За лечението на някои състояния, е желателно съединение, съгласно изобретението, да се използва заедно с друг фармакологично активен агент. Така например, за лечението на респираторни заболявания, като астма, съединение с формула (I) може да се използва заедно с бронходилатор, такъв като антагонист на β_2-адренергичен рецептор или тахикининов антагонист, който действа на NK-2 рецептори. Съединението с формула (I) и бронходилаторът могат да се приемат от пациента едновременно, последователно или в комбинация.

Или, изобретението осигурява метод за лечение на респираторно заболяване, като астма, който метод включва приемане от нуждаещия се пациент на ефективно количество от съединение с формула (I) и ефективно количество от бронходилатора.

Освен това, обект на изобретението е и състав, съдържащ съединение с формула (I), бронходилатор и фармацевтично приемлив носител.

Отличните фармакологични характеристики на съединенията, съгласно изобретението, дават възможност тези съединения да се използват за лечение в ниски дози, при което се свежда до минимум рискът от нежелани странични ефекти.

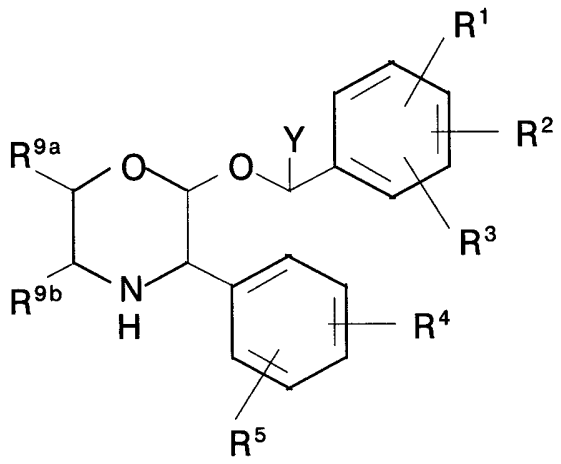
При лечението на състоянията, свързани с излишък от тахикинини, подходящата доза е от около 0.001 до 50 mg/kg дневно и по-специално от около 0.01 до около 25 mg/kg, като например от около 0.05 до около 10 mg/kg дневно.

Така например, при лечението на състояния, включващи невротрансмисия на усещанията за болка, подходящата доза е от около 0.001 до 25 mg/kg дневно, за предпочитане около 0.005 до 10 mg/kg дневно и особено от около 0.005 до 5 mg/kg дневно. Съединенията могат да се приемат от 1 до 4 пъти дневно, за предпочитане един или два пъти дневно.

При лечението на емезис с инжекционна форма, подходящата доза е от около 0.001 до 10 mg/kg дневно, за предпочитане от около 0.005 до 5 mg/kg дневно и по-специално от 0.01 до 2 mg/kg дневно. Съединенията могат да се приемат от 1 до 4 пъти дневно, за предпочитане един или два пъти дневно.

Разбираемо е, че количеството от съединението с формула (I), необходимо за всяко лечение, ще варира не само в зависимост от избраното конкретно съединение или избрания състав, но и от начина на приемане , от характера на болестното състояние, от възрастта и състоянието на пациента и в края на краищата ще се определя от усмотрението на лекуващия лекар.

Съгласно основен метод (A), съединенията, съгласно изобретението, могат да се получат чрез взаимодействие на съединения с формула (II)



(II)

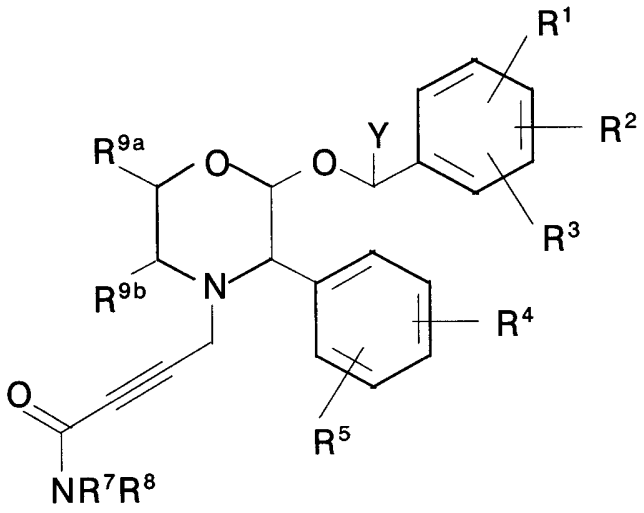
в която R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и Y имат значенията, определени за формула (I), със съединение с формула (III):

$$X^1\text{-}X\text{-}R^{6a} \qquad (III)$$

в която X има значенията, дадени за формула (I), R^{6a} е група с формула R^6, която е дефинирана при формула (Ia) или е нейн прекурсор и X^1 е отцепваща се група, като бром или хлор; и, ако R^{6a} е прекурсорна група, водеща до група R^6 (в който процес всяка реактивоспособна група може да бъде защитена, след което защитата да бъде отстранена, по желание).

Тази реакция може да се осъществи по известен начин, например, в органичен разтворител, като диметилформамид, в присъствието на киселинен акцептор, като калиев карбонат.

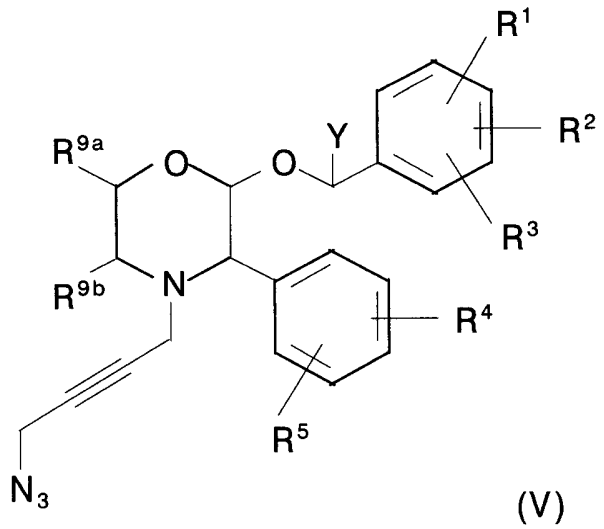
Съгласно друг метод (B), съединения с формула (I), в която R^6 означава 1,2,3-триазол-4-ил, заместен с $CH_2NR^7R^8$ и X е $-CH_2-$, могат да се получат чрез взаимодействие на съединение с формула (IV)



(IV)

с азид, например, натриев азид, в подходящ разтворител, като диметилсулфоксид при температура от 40°C до 100°C, следвано от редукция на карбонилната група, свързана с $-NR^7R^8$, като се използва подходящ редуктор, като литиевоалуминиев хидрид, при температура от -10°C до стайна, като обикновено температурата е стайна.

Алтернативно, съгласно метод (C), съединения с формула (I), в които R^6 означава 1,2,3-триазол-4-ил, заместен с $CH_2N-R^7R^8$ и X е $-CH_2-$, могат да се получат чрез взаимодействие на съединение с формула (V)

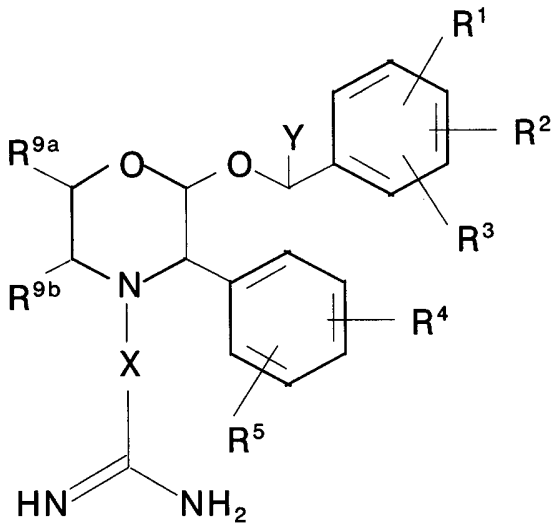


(V)

с амин с формула NHR^7R^8, в подходящ разтворител, като етер, например, диоксан, при повишена температура, например от

50°C до 100°C, в заварена тръба или нещо подобно. Тази реакция се основава на описаното в *Chemische Berichte* (1989) 122, стр. 1963.

Съгласно друг метод, (D), съединения с формула (I), в която R^6 означава заместен или незаместен 1,3,5-триазин, могат да се получат чрез взаимодействие на междинни съединения с формула (VI):

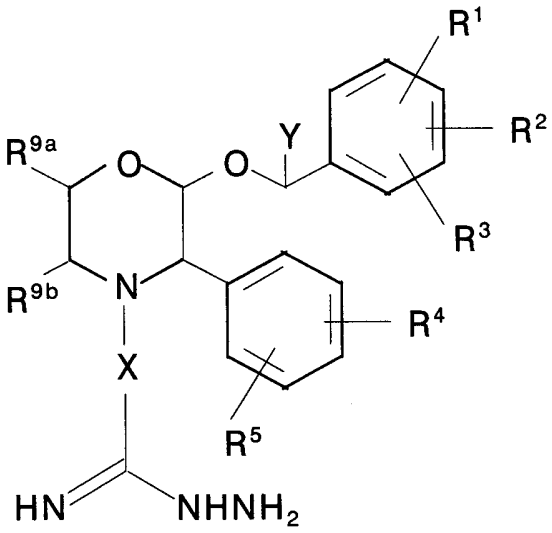


(VI)

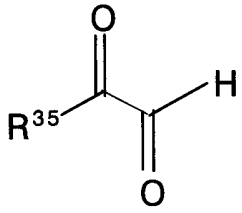
със заместен или незаместен 1,3,5-триазин.

Реакцията протича, обикновено, в подходящ органичен разтворител, като ацетонитрил, при повишена температура, например 80-90°C, за предпочитане 82°C.

Съгласно друг метод, (E), съединения с формула (I), в която R^6 означава заместен или незаместен 1,2,4-триазин, могат да се получат чрез взаимодействие на междинни съединения с формула (VII) с дикарбонилно съединение с формула (VIII):



(VII)

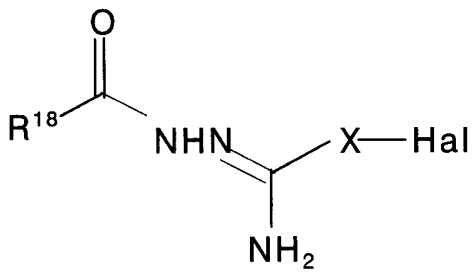


(VIII)

в която R^{35} означава водород или подходящ заместител, като ZNR^7R^8.

Реакцията, обикновено, протича в подходящ органичен разтворител, като етер, например тетрахидрофуран, и при стайна температура.

Съгласно друг метод, (F), съединения с формула (I), в която R^6 означава заместена 1,2,4-триазолилова група, могат да се получат чрез взаимодействие на междинни съединения с формула (II) със съединение с формула (IX):



(IX)

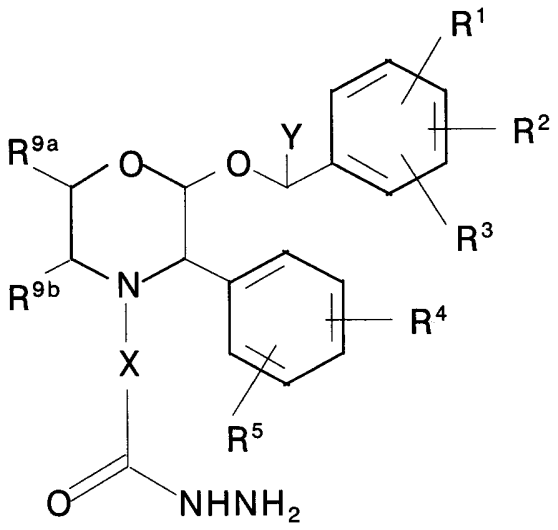
в която X има значенията, определени за формула (I), Hal е халогенен атом, като например, хлор, бром или йод и R^{18} е H, $CONH_2$ или OCH_3 (който се превръща в оксо група при условията на реакцията), в присъствието на основа, следвано,

когато е необходимо от превръщане на съединение с формула (I), например, чрез редукция на групата $CONH_2$ в група CH_2NH_2.

Подходящи основи за горната реакция са алкалнометални карбонати, като например, калиев карбонат. Реакцията протича, за удобство, в безводен органичен разтворител, като например безводен диметилформамид, за предпочитане при повишена температура, като например около 140°C.

Подходящ редуктор за групата $CONH_2$ е литиевоалуминиев хидрид, който се използва при температура от -10°C до стайна.

Съгласно метод (G), съединения с формула (I), в която R^6 означава тиоксотриазолил, се получават чрез взаимодействие на междинни съединения с формула (X)



(X)

със съединение с формула HNCS, в присъствието на основа.

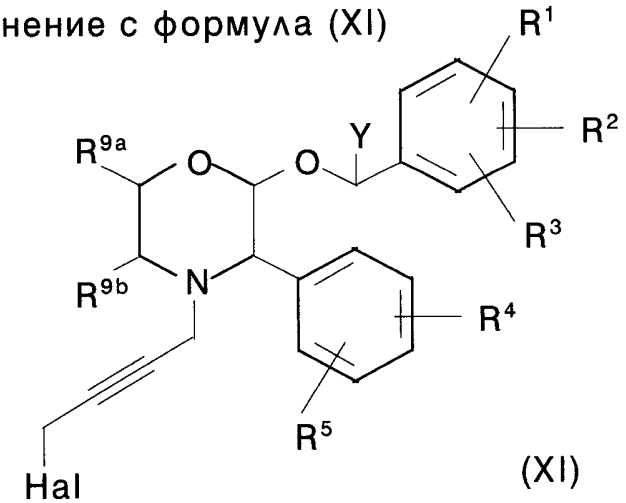
Подходящи основи за горната реакция са органични основи, като например, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU). Реакцията се провежда, за удобство, в подходящ органичен разтворител, като алкохол, например бутанол.

Съединения с формула (I) могат да се получат, също, от други съединения с формула (I), като се използват подходящи методи за междинно превръщане. Например, съединения с

формула (I), в които X е C_{1-4}алкил, могат да се получат от съединения с формула (I), в които X е C_{1-4}алкилова група, заместена с оксо група, чрез редукция, например като се използва боран или литиевоалуминиев хидрид. На специалиста в тази област са известни подходящи методи за междинно превръщане.

Междинните съединения с формула (IV) могат да се получат от междинни съединения с формула (II) чрез взаимодействие с ацетиленово съединение с формула $HC\equiv C-CH_2-Hal$ в присъствието на основа, като калиев карбонат, в подходящ разтворител, като диметилформамид, за предпочитане, при стайна температура, следвано от редуциране на полученото междинно ацетиленово съединение с амид с формула Hal-CO-NR^7R^8 в присъствието на подходящ катализатор, като бис-(трифенилфосфин)паладиев(II) хлорид, меден йодид и трифенилфосфин, в подходящ разтворител, като триетиламин, за предпочитане под обратен хладник.

Междинните съединения с формула (V) могат да се получат от съединение с формула (XI)



(XI)

в която Hal е халогенен атом, например, хлор, бром или йод и по-специално хлор, чрез взаимодействие с азид, като например натриев азид, в подходящ разтворител, като диметилсулфоксид при или под стайна температура.

Съединения с формула (XI) могат да се получат чрез прибавяне на капки на междинно съединение с формула (II) към дихалоацетилен с формула Hal-CH_2-C≡C-CH_2-Hal, в която Hal означава поотделно хлор, бром или йод и по-специално хлор. Реакцията протича в подходящ разтворител, като диметилформамид в присъствието на основа, като калиев карбонат.

Междинни съединения с формула (VI) могат да се получат от междинни съединения с формула (II) чрез взаимодействие със съединение с формула Hal-X-C(NH)NH_2, в която Hal и X имат по-горе дадените значения.

Междинни съединения с формула (VII) могат да се получат от междинни съединения с формула (II) чрез взаимодействие със съединение с формула Hal-X-C(NH)NHNH-Boc, в която Hal и X имат по-горе дадените значения и Boc е t-бутоксикарбонил, следвано от снемане на защита при киселинни условия.

Съединенията с формула (VIII) са търговски продукти или могат да се получат от търговски продукти по известни методи.

Съединенията с формула (IX) могат да се получат както е описано в J. Med. Chem., (1984) 27, 849.

Междинните съединения с формула (X) могат да се получат от съответния естер чрез обработване с хидразин. Реакцията протича в подходящ органичен разтворител, като алкохол, например етанол, при повишена температура.

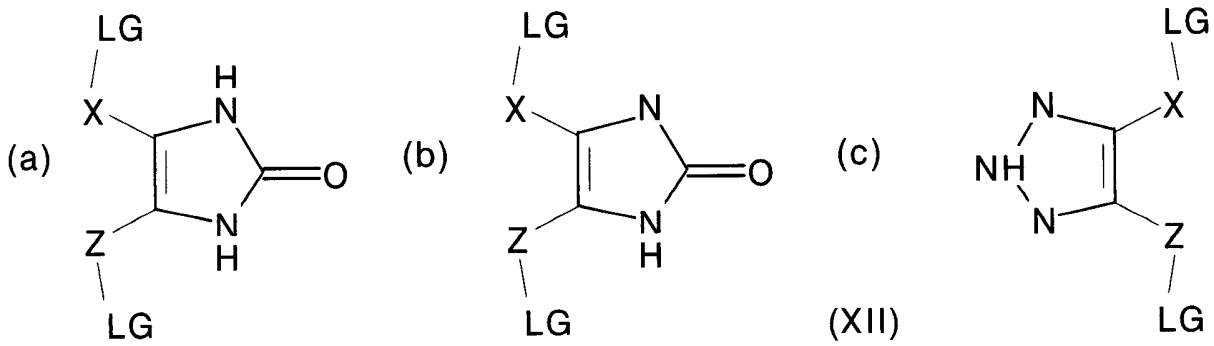
При съединения, в които R^6 е хетероцикъл, заместен с групата ZNR^7R^8, в която Z е CH_2, някои предпочитани съединения с формула (I) могат да се получат от съответно съединение, в което вместо групата ZNR^7R^8 има водороден атом. Така например, съединение с формула (I), в което R^6 е имидазолинонова група, заместена с остатъка $CH_2NR^7R^8$, може да се получи от съответно съединение, в което липсва частта $CH_2NR^7R^8$, чрез

взаимодействие с формалдехид и амин с формула NHR^7R^8 при обичайните условия на Манихова реакция, например в метанол при нагряване. По желание, може да се използва предварително приготвен реагент, като $R^7R^8N^+=CH_2I^-$ и третичен амин, като триетиламин, използван като киселинен акцептор.

Алтернативно, съединение с формула (I), в което R^6 е имидазолинонова група, в която отсъства $CH_2NR^7R^8$ частта, може да взаимодейства с параформалдехид и амин, например вторичен амин, такъв като пиролидин, за да се получи съединение, в което имидазолиноновия пръстен е заместен с $CH_2NR^7R^8$, където R^7, R^8 и азотният атом, с който те са свързани, образуват хетероалифатен пръстен, съдържащ от 4 до 7 пръстенни атома, който може по желание да съдържа кислороден пръстенен атом или втори азотен атом, който ще е част от група NH или NR^c, където R^c има дадените вече значения.

Тази реакция може да се осъществи по известен начин, като например, в подходящ разтворител, като алкохол, например метанол, при повишена температура до температурата на кипене на разтворителя.

Друг алтернативен метод за получаването на някои съединения с формула (I) включва реакция между междинно съединение с формула (II), както е определена по-горе, с едно от съединенията с формула (XII):



(XII)

в която LG поотделно могат да бъдат еднакви или различни и всяко LG е отцепваща се група, като алкил- или арилсулфонилокси група (т.е., мезилат или тозилат) или по-специално халогенен атом, (като например, бромен, хлорен или йоден) и X и Z имат значенията, определени им за формула (I), след което полученото съединение взаимодейства с амин NHR^7R^8, за да се получи групата ZNR^7R^8.

Тази реакция се осъществява в органичен разтворител, като диметилформамид, в присъствието на киселинен акцептор, като калиев карбонат.

Очевидно е, че когато е необходимо реактивоспособните групи могат да бъдат защитени. Така например, NH групите в имидазолинона с формула (XIIa) могат да бъдат защитени с всяка подходяща амино-защитна група, като например ацетилна група.

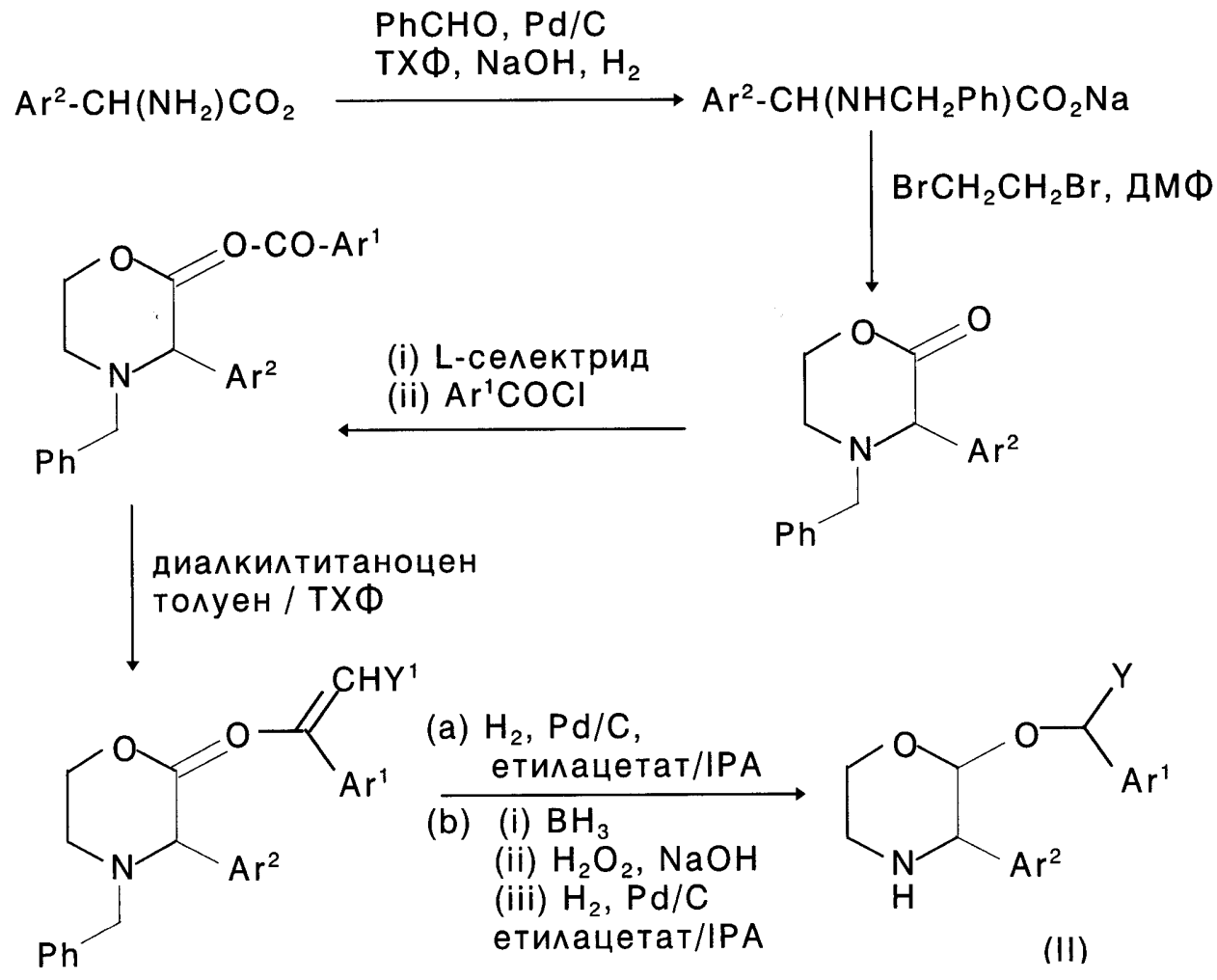
Предпочитаните фосфатни пролекарства на съединенията, съгласно изобретението, могат да се получат поетапно от съединение с формула (I), в което Y е, например, $-CH_2OH-$.

Така, хидроксисъединението първоначално се обработва с дибензилоксидиетиламинофосфин в подходящ разтворител, като тетрахидрофуран, за предпочитане, в присъствието на киселинен катализатор, като тетразол. Полученото съединение ($Y=CH_2OP(OCH_2Ph)_2$) се окислява, като се използва, например, 4-метилморфолин-N-оксид, за да се получи фосфат, защитен с дибензил. Защитата се отстранява чрез каталитично хидрогениране или преносно хидрогениране (катализатор Pd/C и амониев формиат), в подходящ разтворител, такъв като метанол, под обратен хладник, при което се получава желаното фосфатно пролекарство, което може да се превърне във всяка

желана солева форма като се приложат известните за целта начини.

Съгласно алтернативен двуетапен метод, хидроксисъединението с формула (I) може да взаимодейства с подходяща основа, като натриев хидрид, в тетрахидрофуран, след което се добавя тетрабензилпирофосфат и се получава фосфат, защитен с дибензил, от който може да бъде отстранена защитата по описания по-горе начин.

Съединенията с формула (II) могат да се получат, както е показано на следващата схема, в която Ar^1 означава фенилова група, заместена с R^1, R^2 и R^3; Ar^2 означава фенилова група, заместена с R^4, R^5 и Ph означава фенил.



L-селектрид е литиев три-вт.-бутилборохидрид.

В следните източници са описани методи, които могат да бъдат приложени от специалиста в тази област, при осъществяване на химичния синтез, изложен по-нататък, след запознаване на специалиста с настоящето описание:

(i) D.A. Evans et al., *J. Am. Chem. Soc.*, (1990) 112, 4011.

(ii) I. Yanagisawa et al., *J. Med. Chem.*,(1984) 27, 849.

(iii) R. Duschinsky et al., *J. Am. Chem. Soc.*, (1948) 70, 657.

(iv) F.N. Tebbe et al., *J. Am. Chem. Soc.*, (1978) 100, 3611.

(v) N.A. Petasis et al., *J. Am. Chem. Soc.*, (1990) 112, 6532.

(vi) K. Takai et al., *J. Org. Chem.*, (1987) 52, 4412.

Съгласно примерите, описани тук, се получават главно предпочитаните изомери. Нежеланите изомери се получават като второстепенни компоненти. По желание, те могат да се изолират и използват за получаване на различните стереоизомери по общоприетите за целта начини, например чрез хроматографиране, като се използва подходяща колона. За работещия в тази област е ясно, че независимо от това, че примерите са оптимизирани за получаване на предпочитаните изомери, като се направят промени в разтворителя, реагентите, хроматографията и т.н., по тези примери могат лесно да се получат другите изомери.

Обяснимо е, че съединенията с формула (I), в които R^6 включва като заместител =O или =S, могат да съществуват в тавтомерни форми. Всички тези тавтомерни форми, както и смеси от тях, се включват в обхвата на изобретението. Предпочитаният заместител в R^6 от =O или =S е =O.

Когато междинните съединения с формула (III) не са търговски продукти, те могат да се получат по методите, опи-

сани в примерите или като се използват алтернативни методи, които са лесно достъпни за специалиста в тази област.

При всеки от горните синтези може да се наложи и/или да се желае защита на чувствителни или реактивоспособни групи във всяка от участващите молекули в синтеза.Това може да се постигне посредством използваните в практиката защитни групи, като тези, описани в *Protective Groups in Organic Chemistry*, изд. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; и T.W. Greene и P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Jonh Wiley & Sons, 1991. Защитните групи могат да се отстранят в удобен следващ етап, като се използват известните методи за това.

Примерните съединения, съгласно изобретението, са изследвани по методите, описани в WO 93/01165, стр. 36 до 39. Установи се, че съединенията или когато става въпрос за пролекарства, изходните съединения, са активни с IC_{50} по отношение на NK_1 рецептор по-малко от 10 nM в споменатия тест.

ОПИСАНИЕ 1

(S)-(4-флуорфенил)глицин

Чрез хирален синтез:

Етап А:

3-(4-флуорфенил)ацетил-4-(S)-бензил-2-оксазолидинон

Изсушена в пещ, 1-литрова тригърлена колба, снабдена с преграда, отвор за приток на азот, термометър и магнитна бъркалка, се продухва с азот и се зарежда с разтвор на 5.09 g (33.0 mmola) 4-флуорфенилоцетна киселина в 100 мл безводен етер. Разтворът се охлажда до -10°C и се обработва последователно с 5.60 ml (40.0 mmola) триетиламин и с 4.30 ml (35.0 mmola) триметилацетилхлорид. Веднага се образува бяла

утайка. Получената смес се разбърква при -10°C в продължение на 40 минути, след което се охлажда до -78°C.

Изсушена в пещ, 250-милилитрова облодънна колба, снабдена с преграда и магнитна бъркалка, се продухва с азот и се зарежда с разтвор на 5.31 g (30.0 mmola) 4-(S)-бензил-2-оксазолидинон в 40 ml сух тетрахидрофуран. Разтворът се разбърква в баня сух лед/ацетон в продължение на 10 минути, след което към него се прибавят бавно 18.8 ml от 1.6M разтвор на n-бутиллитий в хексани. След 10 минути, към тази смес се прибавя в тригърлена колба, през канюла, разтвор на оксазолидинон, съдържащ литиев оксид. Охлаждащата баня се отстранява от получената смес и температурата се оставя да се повиши до -0°C. Реакционната смес се охлажда бързо със 100 ml наситен воден разтвор на амониев хлорид, прехвърля се в еднолитрова колба и етерът и тетрахидрофуранът се отстраняват във вакуум. Концентрираната смес се разделя между 300 ml метиленхлорид и 50 ml вода, след което слоевете се разделят. Органичният слой се промива със 100 ml 2N воден разтвор на солна киселина, 300 ml наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира във вакуум. След флаш хроматография върху 400 g силикагел, като се използват 3:2 об/об хексани/етер като елуент, се получават 8.95 g масло, което бавно се втвърдява при стоене. Прекристализация от 10:1 хексани/етер дава 7.89 g (83%) от съединението от заглавието под формата на бяло твърдо вещество: т.т. 64-66°C.

MS(FAB): m/z 314 (M^++H, 100%), 177 (M-$ArCH_2CO$+H, 85%).

^{1}НЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.76 (1H, dd, J=13.2, 9.2), 3.26 (dd, J=13.2, 3.2), 4.16-4.34 (4H, m), 4.65 (1H, m), 7.02-7.33 (9H, m).

Анализ: Изчислено за $C_{18}H_{16}FNO_3$: C, 69.00; H, 5.15; N, 4.47; F, 6.06;

Намерено: C, 68.86; H, 5.14; N, 4.48; F, 6.08.

Етап B:

3-((S)-азидо-(4-флуорфенил))ацетил-4-(S)-бензил-2-оксазолидинон

Изсушена в пещ, 1-литрова тригърлена колба, снабдена с преграда, отвор за приток на азот, термометър и магнитна бъркалка, се продухва с азот и се зарежда с разтвор на 58.0 ml 1M разтвор на калиев бис(триметилсилил)амид в толуен и 85ml тетрахидрофуран и тази смес се охлажда до -78°C. Изсушена в пещ, 250-милилитрова облодънна колба, снабдена с преграда и магнитна бъркалка, се продухва с азот и се зарежда с разтвор на 7.20 g (23.0 mmola) 3-(4-флуорфенил)ацетил-4-(S)-бензил-2-оксазолидинон (от етап A) в 40 ml тетрахидрофуран. Ацилоксазолидиноновият разтвор се разбърква в баня от сух лед/ацетон в продължение на 10 минути, след това се прибавя, през канюла, към разтвора на калиев бис(триметилсилил)амид с такава скорост, че вътрешната температура на сместа се поддържа под -70°C. Колбата с ацилоксазолидинона се изплаква с 15 ml тетрахидрофуран и промивният разтвор се прибавя, през канюла, към реакционната смес. Получената смес се разбърква при -78°C 30 минути. Изсушена в пещ, 250-милилитрова облодънна колба, снабдена с преграда и магнитна бъркалка, се продухва с азот и се зарежда с разтвор на 10.89 g (35.0 mmola) 2,4,6-триизопропилфенилсулфонилазид в 40 ml тетрахидрофуран. Азидният разтвор се разбърква в баня от сух лед/ацетон в продължение на 10 минути, след което се прибавя, през канюла, към реакционната смес с такава скорост, че вътрешната

температура на сместа се поддържа под -70°C. След 2 минути, реакционната смес се охлажда бързо с 6.0 ml ледена оцетна киселина, охлаждащата баня се отстранява и сместа се разбърква при стайна температура 18 часа. Охладената реакционна смес се разделя между 300 ml етилацетат и 300 ml 50% наситен воден разтвор на натриев бикарбонат. Органичният слой се отделя, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира във вакуум. След флаш хроматография върху 500 g силикагел, като се използва 2:1 об/об и след това 1:1 об/об хексани/метиленхлорид като елуент, се получават 5.45 g (67%) от съединението от заглавието, във вид на масло.

ИЧ спектър (чисто, cm^{-1}): 2104, 1781, 1702.

^{1}НЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.86 (1H, dd, J=13.2, 9.6), 3.40 (1H, dd, J=13.2, 3.2), 4.09-4.19 (2H, m), 4.62-4.68 (1H, m), 6.14 (1H, s), 7.07-7.47 (9H, m).

Анализ: Изчислено за $C_{18}H_{15}FN_4O_3$: C, 61.01; H, 4.27; N, 15.81; F, 5.36;

Намерено: C, 60.99; H, 4.19; N, 15.80; F, 5.34.

Етап C:

(S)-азидо-(4-флуорфенил)оцетна киселина

Разтвор на 5.40 g (15.2 mmola) 3-((S)-азидо-(4-флуорфенил))ацетил-4-(S)-бензил-2-оксазолидинон (от етап B) в 200 ml 3:1 об/об ТХФ/вода се разбърква на ледена баня в продължение на 10 минути. Прибавят се наведнъж 1.28 g (30.4 mmola) монохидрат на литиев хидроксид и получената смес се разбърква на студено 30 минути. Реакционната смес се разделя между 100 ml метиленхлорид и 100 ml 25% наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и слоевете се разделят. Водният слой се промива с 2 x 100 ml метиленхлорид и се подкиселява до pH 2 с

2N воден разтвор на солна киселина. Получената смес се екстрахира с 2 x 100 ml етилацетат; екстрактите се събират, промиват се с 50 ml наситен воден разтвор на натриев хлорид, сушат се над магнезиев сулфат и се концентрират във вакуум, като се получават 2.30 g (77%) от съединението от заглавието, във вид на масло, което се използва в следващия етап без допълнително пречистване.

ИЧ спектър (чисто, cm^{-1}): 2111, 1724.

^{1}НЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.06 (1H, s), 7.08-7.45 (4H, m), 8.75 (1H, br s).

Етап D:

(S)-(4-флуорфенил)глицин

Смес от 2.30 g (11.8 mmola) (S)-азидо-(4-флуорфенил)-оцетна киселина (от етап C), 250 mg катализатор 10% паладий върху въглерод и 160 ml 3:1 об/об вода/оцетна киселина се разбърква под водородна атмосфера в продължение на 18 часа. Реакционната смес се филтрува през Celite и колбата и уплътнената филтърна утайка се промиват добре с приблизително 1 L 3:1 об/об вода/оцетна киселина. Филтратът се концентрира във вакуум до обем около 50 ml. Прибавят се 300 ml толуен и сместа се концентрира до получаване на твърдо вещество. Твърдото вещество се суспендира в 1:1 об/об метанол/етер, филтрува се и се суши, при което се получават 1.99 g (100%) от съединението от заглавието.

^{1}НЯМР (400 MHz, D_2O +NaOD) δ 3.97 (1H, s), 6.77 (2H, app t, J=8.8), 7.01 (2H, app t, J=5.6).

Чрез разтваряне:

Етап A':

(4-флуорфенил)ацетилхлорид

Разтвор на 150 g (0.974 mola) 4-(флуорфенил)оцетна киселина и 1 ml N,N-диметилформамид в 500 ml толуен с температура 40°C се обработва с 20 ml тионилхлорид и сместа се загрява до 40°C.Прибавят се на капки допълнителни 61.2 ml тионилхлорид в продължение на 1.5 часа. След като приключи прибавянето, разтворът се нагрява при 50°C 1 час, разтворителят се отстранява във вакуум и остатъчното масло се отдестилира при понижено налягане (1.5 mmHg), за да се получат 150.4 g (89.5%) от съединението от заглавието, т.к.= 68-70°C.

Етап B":

метил 2-бром-3-(4-флуорфенил)ацетат

Смес от 150.4 g (0.872 mola) 4-(флуорфенил)ацетилхлорид (от етап A") и 174.5 g (1.09 mola) бром се облъчва с кварцова лампа при 40-50°C в продължение на 5 часа. Реакционната смес се прибавя на капки към 400 ml метанол и разтворът се разбърква 16 часа. Разтворителят се отстранява във вакуум и остатъчното масло се отдестилира при понижено налягане.(1.5 mmHg), при което се получават 198.5 g (92%) от съединението от заглавието, т.к.=106-110°C.

Етап C':

метил(±)-(4-флуорфенил)глицин

Разтвор на 24.7 g (0.1 mola) метил 2-бром-2-(4-флуорфенил)ацетат (от етап B') и 2.28 g (0.01 mola) бензилтриетиламониев хлорид в 25 ml метанол се обработва с 6.8 g (0.105 mola) натриев азид и получената смес се разбърква 20 часа при стайна температура. Реакционната смес се филтрува; филтратът се разрежда с 50 ml метанол и се хидрогенира в

присъствието на 0.5 g катализатор, 10% Pd/C, при налягане 50 psi (1 psi=6.9 kN/m^2) в продължение на 1 час. Разтворът се филтрува и разтворителят се отстранява във вакуум. Остатъкът се разделя между 10% воден разтвор на натриев карбонат и етилацетат. Органичната фаза се промива с вода, наситен воден разтвор на натриев хлорид, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира във вакуум, при което се получават 9.8 g от съединението от заглавието, във вид на масло.

Етап D':

метил (S)-(4-флуорфенил)глицинат

Разтвор на 58.4 g метил (±) 4-(флуорфенил)глицинат (от етап C') в 110 ml 7:1 об/об етанол/вода се смесва с разтвор на 28.6 g (0.0799 mola) O,O'-(+)-дибензоилвинена киселина ((+)-DBT) (28.6 g, 0.0799 mola) в 110 ml 7:1 об/об етанол/вода и получената смес се оставя да старее при стайна температура. След като завърши кристализацията, се прибавя етилацетат (220 ml), получената смес се охлажда до -20°C и се филтрува, при което се получават 32.4 g метил (S)-(4-флуорфенил)глицинат, (+)-DBT сол (ee=93.2%). Матерните разтвори се концентрират във вакуум и свободната основа се освобождава чрез разделяне между етилацетат и воден разтвор на натриев карбонат. Така полученият разтвор на свободна основа в 110 ml 7:1 об/об етанол/вода, се смесва с разтвор на 28.6 g (0.0799 mola) O,O'-(-)-дибензоилвинена киселина ((-)-DBT) (28.6 g, 0.0799 mola) в 110 ml 7:1 об/об етанол/вода и полученият разтвор се оставя да старее при стайна температура. След като завърши кристализацията, се прибавя етилацетат (220 ml), получената смес се охлажда до -20°C и се филтрува, при което се получават 47.0 g метил (R)-(4-флуорфенил)глицинат, (-)-DBT сол (ee=75.8%). Ма-

терните разтвори рециркулират и след добавяне на (+)-DBT, се получава втора порция от 7.4 g (S)-(4-флуорфенил)глицинат, (+)-DBT сол (ee=96.4%). Двата добива от (S)-амино естера (39.8 g) се събират в 200 ml 7:1 об/об етанол/вода, нагряват се 30 минути и се охлаждат до стайна температура. След добавяне на етилацетат, охлаждане и филтруване се получават 31.7 g (S)-(4-флуорфенил)глицинат, (+)-DBT сол (ee>98%). Енантиомерният излишък се определя чрез хирална (високоефективна течна хроматография (BETX) (Crownpak CR(+) 5% MeOH във водна $HClO_4$ pH21.5 ml/min 40°C 200 nm).

Смес от 17.5 g (S)-(4-флуорфенил)глицинат, (+)-DBT сол и 32 ml 5.5N солна киселина (32 ml) се нагрява под обратен хладник в продължение на 1.5 часа. Реакционната смес се концентрира във вакуум и остатъкът се разтваря в 40 ml вода. Водният разтвор се промива (3 x30 ml етилацетат) и слоевете се разделят. PH на водния слой се довежда до 7 с помощта на амониев хидроксид и утаеното твърдо вещество се филтрува, като се получават 7.4 g от съединението от заглавието (ee=98.8%).

ОПИСАНИЕ 2

4-бензил-3-(S)-(4-флуорфенил)-2-морфолинон

Етап А:

N-бензил-(S)-(4-флуорфенил)глицин

Разтвор на 1.87 g (11.05 mmola) (S)-(4-флуорфенил)глицин (от Описание 1) и 1.12 ml (11.1 mmola) бензалдехид в 11.1ml 1N воден разтвор на натриев хидроксид и 11 ml метанол се обработва със 165 mg (4.4 mmola) натриев борохидрид при температура 0°C. Охлаждащата баня се отстранява и получената

смес се разбърква при стайна температура 30 минути. Втора порция бензалдехид (1.12 ml (11.1 mmola)) и натриев борохидрид (165 mg (4.4 mmola)) се прибавя към реакционната смес и разбъркването продължава още 1.5 часа. Реакционната смес се разделя между 100 ml етер и 50 ml вода и слоевете се разделят. Водният слой се отделя и филтрува, за да се отстрани малкото количество от неразтворимо вещество. Филтратът се подкиселява до pH 5 с 2N разтвор на солна киселина и утаилото се твърдо вещество се филтрува, промива се добре с вода, след това с етер и се суши, за да се получат 1.95 g от съединението от заглавието.

^{1}H ЯМР (400 MHz, D_2O + NaOD) δ 3.33 (2H, AB q, J=8.4), 3.85 (1H, s), 6.79-7.16 (4H, m).

Етап B:

4-бензил-3-(S)-(4-флуорфенил)-2-морфолинон

Смес от 1.95 g (7.5 mmola) N-бензил-(S)-(4-флуорфенил)-глицин, 3.90 ml (22.5 mmola) N,N-диизопропилетиламин, 6.50 ml (75.0 mmola) 1,2-диброметан и 40 ml N,N-диметилформамид се разбърква при 100°C в продължение на 20 часа (при загряването се разтварят всички твърди вещества). Реакционната смес се охлажда и се концентрира във вакуум. Остатъкът се разделя между 250 ml етер и 100 ml 0.5N разтвор на калиев бисулфат и слоевете се разделят. Органичният слой се промива със 100 ml наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, 3 x 150 ml вода, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира във вакуум. След флаш хроматография върху 125 g силикагел, като се използва 3:1 об/об хексани/етер като елуент, се получават 1.58 g (74%) от съединението от заглавието във вид на масло.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.65 (1H, dt, J=3.2, 12.8), 3.00 (1H, dt, J=12.8, 2.8), 3.16 (1H, d, J=13.6), 3.76 (1H,d, J=13.6), 4.24 (1H, s), 4.37 (1H, dt, J=13.2, 3.2), 4.54 (1H, dt, J=2.8, 13.2), 7.07-7.56 (9H, m).

ОПИСАНИЕ 3

4-бензил-2-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)бензоилокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин

Разтвор на 2.67 g (10.0 mmola) 4-бензил-3-(S)-(4-флуорфенил)-2-морфолинон (Описание 2) в 40 ml сух тетрахидрофуран се охлажда до -78°C. Студеният разтвор се обработва с 12.5 ml 1.0M разтвор на L-Selectride® в тетрахидрофуран, като вътрешната реакционна температура се поддържа под -70°. Полученият разтвор се разбърква на студено 45 минути, след което се прибавят 3.60 ml (20 mmola) 3,5-бис(трифлуорметил)бензоилхлорид. Получената жълта смес се разбърква на студено 30 минути и реакционната смес се охлажда бързо с 50 ml наситен воден разтвор на натриев бикарбонат. Охладената смес се разделя между 300 ml етер и 50 ml вода и слоевете се разделят. Органичният слой се суши над магнезиев сулфат. Водният слой се екстрахира с 300 ml етер; екстрактът се суши и се събира със споменатия органичен слой. Събраните органични разтвори се концентрират във вакуум. След флаш хроматография върху 150 g силикагел, като се използва 37:3 об/об хексани/етер като елуент, се получават 4.06 g (80%) от съединението от заглавието във вид на твърдо вещество.

^{1}H ЯМР (200 MHz, $CDCl_3$) δ 2.50 (1H, dt, J=3.4, 12.0), 2.97 (1H, app d, J=12.0), 2.99 (1H, d, J=13.6), 3.72-3.79 (1H, m), 3.82 (1H, d, J=2.6), 4.00 (1H, d, J=13.6), 4.20 (dt, J=2.4, 11.6), 6.22 (1H, d,

J=2.6),7.22-7.37 (7H, m), 7.57 (2H, app d, J=6.8), 8.07 (1H, s), 8.47 (2H, s).

MS (FAB) m/z 528 (M+ H, 25%), 270 (100%).

Анализ: Изчислено за $C_{26}H_{20}F_7NO_3$: C, 59.21; H, 3.82; N, 2.66; F, 25.21.

Намерено: C, 59.06; H, 4.05; N, 2.50; F, 25.18.

ОПИСАНИЕ 4

4-бензил-2-(R)-(1-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етенилокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин

Етап А:

Диметилтитаносен

Разтвор на 2.49 g (10.0 mmola) титаноцендихлорид в 50 ml етер се обработва на тъмно при 0°C със 17.5 ml 1.4M разтвор на метиллитий в етер, като вътрешната температура се поддържа под 5°C. Получената жълто-оранжева смес се разбърква при стайна температура 30 минути и реакционната смес се охлажда бързо чрез бавно добавяне на 25 g лед. Охладената реакционна смес се разрежда с 50 ml етер и 25 ml вода и слоевете се разделят. Органичният слой се суши над магнезиев сулфат и се концентрира във вакуум, при което се получават 2.03 g (98%) от съединението от заглавието, под формата на чувствително към светлина твърдо вещество. Диметилтитаносенът може да се съхранява като разтвор в толуен при 0°C най-малко 2 седмици, без видимо химично разлагане.

^{1}H ЯМР (200 MHz, $CDCl_3$) δ 0.15 (6H, s), 6.06 (10H, s).

Етап В:

4-бензил-2-(R)-(1-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етенил-окси)-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин

Разтвор на съединението от Описание 3 (2.50 g, 4.9 mmola) и 2.50 g (12.0 mmola) диметилтитаносен (от етап А) в 35 ml 1:1 об/об ТХФ/толуен се разбърква на маслена баня при 80°С в продължение на 16 часа. Реакционната смес се охлажда и се концентрира във вакуум. След флаш хроматография върху 150 g силикагел, като се използва 3:1 об/об хексани/метиленхлорид като елуент, се получават 1.71 g (69%) от съединението от заглавието във вид на твърдо вещество. Аналитична проба се получава чрез прекристализация от изопропанол.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.42 (1H, dt, J=3.6, 12.0), 2.90 (1H, app d, J=12.0), 2.91 (1H, d, J=13.6), 3.62-3.66 (1H, m), 3.72 (1H, d, J=2.6), 3.94 (1H, d, J=13.6), 4.09 (1H, dt, J=2.4, 12.0), 4.75 (1H, d, J=3.2), 4.82 (1H, d, J=3.2), 5.32 (1H, d, J=2.6), 7.09 (2H, t, J=8.8), 7.24-7.33 (5H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.90 (2H, s).

MS (FAB) 526 (M+H, 75%), 270 (100%).

Анализ: Изчислено за $C_{27}H_{22}F_7NO_2$: C, 61.72; H, 4.22; N, 2.67; F, 25.31.

Намерено: C, 61.79; H, 4.10; N, 2.65; F, 25.27.

ОПИСАНИЕ 5

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)(4-флуорфенил)морфолин

Съединението от Описание 4 (4.0 g) се разтваря в етилацетат (50 ml) и изопропанол (16 ml). Към този разтвор се прибавя паладий върху въглен (1.5 g) и сместа се хидрогенира при 40 psi 36 часа. Катализаторът се отстранява чрез филтруване през Celite и разтворителите се отделят във вакуум. Остатъкът се пречиства чрез флаш хроматография върху сили-

циев диоксид, като се използва 100% етилацетат и след това 1-10% метанол в етилацетат. Това води до получаване на изомер А 500 mg (15%) и изомер В 2.6 g (80%) във вид на бистри масла, като изомер В кристализира при стоене. За съединението от заглавието е установено:

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.16 (3H, d, J=6.8MHz), 1.80 (1H, br s), 3.13 (1H, dd, J=3.2, 12.4MHz), 3.23 (1H, dt,J=3.6, 12.4Hz), 3.63 (1H, dd, J=2.4, 11.2Hz), 4.01 (1H, d, J=2.4Hz), 4.13(1H, dt, J=3.2, 12.0Hz), 4.42 (1H, d, J=2.4Hz), 4.19 (1H, q, J=6.8Hz), 7.04-7.09 (2H, m), 7.27-7.40 (4H, m), 7.73(1H, s).

MS (FAB) 438 (M+H, 75%), 180 (100%).

Получаване на HCl сол. Към разтвор на свободната основа (0.77 g) в диетилетер (10 ml) се прибавя 1M HCl в метанол (1.75 ml). Разтворът се изпарява до сухо и след прибавяне на допълнително количество диетилетер се образуват кристали. Разтворът се филтрува и остатъкът се промива с диетилетер, като се получава хидрохлоридната сол на съединението от заглавието. Т.т. 248-250°C.

Намерено: C, 50.46; H, 3.85; N, 3.01; Cl, 7.31.

За $C_{20}H_{18}F_7NO_2$.HCl е изчислено: C, 50.70; H, 4.04; N, 2.96; Cl, 7.48%.

ОПИСАНИЕ 6

4-бензил-3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(3-флуор-5-трифлуорметил)бензоилокси)морфолин

Съединението от заглавието се получава при взаимодействие на съединението от Описание 2 с 3-флуор-5-(трифлу-

орметил)бензоилхлорид, като се следва процедурата, описана в Описание 3.

^{1}H ЯМР (360 MHz, $CDCl_3$) δ 2.50 (1H, dt, J=3.3, 12.0), 2.96 (1H, d, J=12.0), 2.98 (1H, d, J=13.6), 3.75 (1H, dd, J=1.7, 11.5), 3.80 (1H, d, J=2.5), 3.92 (1H, d, J=13.6), 4.19 (1H, dt, J=2.1, 12.0), 6.20 (1H, d, J=2.5),6.99 (2H, t, J=8.7), 7.2-7.37 (5H, m), 7.51-7.55 (3H, m), 7.89 (1H, d, J=8.4), 8.09 (1H, s).

MS (Cl^+) m/z 478 (M^++1, 100%).

Анализ: Изчислено за $C_{26}H_{20}F_5NO_3$: C, 62.88; H, 4.23; N, 2.93.

Намерено: C, 62.59; H, 4.03; N, 3.07%.

ОПИСАНИЕ 7

4-бензил-3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(3-флуор-5-трифлуорметил)фенилетенилокси)морфолин

Съединението от заглавието се получава с добив 85% от съединението, получено в Описание 6, като се следва процедурата, описана в Описание 4.

^{1}H ЯМР (360 MHz, $CDCl_3$) δ 2.42 (1H, dt, J=3.6, 12.0), 2.90 (1H, d, J=12.0), 2.91 (1H, d, J=13.6), 3.60-3.62 (1H, m), 3.72 (1H, d, J=2.6), 3.92 (1H, d, J=13.6), 4.09 (1H, dt, J=2.4, 12.0), 4.67 (1H, d, J=2.9), 4.76 (1H, d, J=2.9), 5.28 (1H, d, J=2.6), 7.07 (2H, t, J=8.7),7.2-7.37 (7H, m), 5.53 (1H, s), 7.57-7.61 (2H, m).

MS (Cl^+) m/z 476 (M^++1, 100%).

ОПИСАНИЕ 8

3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(R)-(3-флуор-5-трифлуорметил)фенил)етокси)морфолин

Съединението от Описание 7 се хидрогенира, съгласно метода, представен в Описание 5. Получава се смес от два

епимерни продукта - изомер А и изомер В (основен продукт), във вид на бистри масла. Намерено е за съединението от заглавието:

^{1}H ЯМР (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (3H, d, J=6.6Hz), 1.91 (1H, s), 3.11 (1H, dd, J=3.2, 12.4Hz), 3.22 (1H, dt, J=3.6, 12.4Hz), 3.58-3.62 (1H, m). 4.01 (1H, d, J=2.3Hz), 4.11 (1H, dt, J=3.2, 12.0Hz), 4.41 (1H, d, J=2.3Hz), 4.80 (1H, q, J=6.6Hz), 6.41 (1H, d, J=9.2-Hz), 6.86 (1H, s), 7.02 (2H, t, J=8.7Hz), 7.08(2H, d, J=9.2Hz), 7.21-7.26 (2H, m).

MS (Cl^+) m/z 387 (M^++1, 100%).

Анализ: Изчислено за $C_{19}H_{18}F_5NO_2$: C, 58.91; H, 4.69; N, 3.62.

Намерено: C, 58.88; H, 4.81; N, 3.76%.

ОПИСАНИЕ 9

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорхенил)-4-(2,3-дихидро-2-оксо-1,3-имидазол-4-ил)метил-морфолин

Смес от съединението, получено в Описание 5 (1 g), N,N-диацетил-4-бромметил-2-имидазолинон (0.62 g) (получено по метода на Dolan и Dushinsky JACS 1948, 70, 657) и калиев карбонат (0.63 g) в 10 ml диметилформамид се разбърква при стайна температура 15 минути. Реакционната смес се разрежда с етилацетат (100 ml) и се промива с вода и със солен разтвор. Етилацетатният слой се суши над магнезиев сулфат и се изпарява във вакуум. Полученото масло се разтваря в етанол (10 ml), прибавя се 33% етанолен метиламин (1 ml) и сместа се разбърква при стайна температура 10 минути. Сместа се концентрира във вакуум, при което се получава твърдо вещество. След прекристализация от етилацетат/метанол се получава съединението от заглавието (0.63 g). Т.т. 192-194°C.

^{1}H ЯМР (360 MHz, DMSO-d_6) δ 1.35 (3H, d, J=6.5Hz), 2.25 (1H, dt, J=8.7Hz), 2.60 (1H, d, J=13.8Hz), 2.89 (1H, d, J=11.6Hz), 3.28-3.36 (2H, m), 3.62 (1H, d, J=10.2Hz), 4.1 (1H, t, J=10.0Hz), 4.31 (1H, d, J=2.7Hz), 4.92 (1H, q, J=6.5Hz), 5.97 (1H, s), 7.06 (2H, t, J=8.8Hz), 7.36 (2H, s), 7.65-7.85 (2H, m), 7.84 (1H, s), 9.58 (1H, s), 9.8 (1H, s).

ОПИСАНИЕ 10

3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(R)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(2,3-дихидро-2-оксо-1,3-имидазол-4-ил)метилморфолин

Съединението от заглавието се получава от съединението, получено в Описание 8, като се работи аналогично на Описание 9. Т.т. 209-210°C. $[\alpha]_D$=+92.8 (c=1.0, метанол).

^{1}H ЯМР (360 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (3H, d, J=6.5Hz), 2.24 (1H, dt, J=3.0, 11.9Hz), 2.60 (1H, d, J=13.9Hz), 3.61 (1H, d, J=11.2Hz), 4.1 (1H, t, J=11.0Hz), 4.29 (1H, d, J=2.3Hz), 4.8 (1H, q, J=6.5Hz), 6.00 (1H, s), 6.55 (1H, d, J=9.3Hz), 6.94 (2H, s), 7.11 (2H, t,J=8.7Hz), 7.39 (1H, d, J=8.4Hz), 7.51 (2H, s), 9.59 (1H, s), 9.84 (1H, s).

ОПИСАНИЕ 11

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(1,2,4-триазол-3-ил)метилморфолин

Разтвор на съединението, получено в Описание 5 (3.77 g) и калиев карбонат (3.59 g) в сух диметилформамид (7 ml) се разбъркват при стайна температура 10 минути. Прибавя се N-формил-2-хлорацетамидразон (получен, както е описано от I.Yanagisawa, *J. Med. Chem.* (1984), 27, 849) и реакционната смес се нагрява при 60°C 1 час. Температурата се повишава до

140°C в продължение на 2 часа. Сместа се охлажда и се разделя между етилацетат и вода и органичната фаза се промива с вода, със солен разтвор, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява като се получава кафяво масло. Остатъкът се пречиства чрез хроматографиране върху силициев диоксид, като се използва 1-5% метанол в дихлорметан. Получава се продуктът като бяла пяна (2.99 g).

^{1}H ЯМР (360 MHz, DMSO) δ 8.25 (1H,s), 7.85 (1H,s), 7.50 (2H, t), 7.37 (2H,s), 7.11 (2H, t, J=9.0Hz), 4.93 (1H, q, J=6.6Hz), 4.32 (1H, d, J=2.8Hz), 4.09 (1H, dt, J=11.5Hz), 3.63 (1H, d, J=14.1Hz), 3.59 (1H,d, J=3.0Hz), 3.17 (1H, d, J=14.0Hz), 2.49 (1H, dt, J=15.7Hz), 1.36 (3H, d, J=6.6Hz).

MS (Cl^+) m/z 519.

Анализ: Изчислено за $C_{23}H_{19}F_7N_4O_2$: C, 53.29; H, 4.08; N, 10.81.

Намерено: C, 52.92; H, 3.94; N, 10.33.

ОПИСАНИЕ 12

4-бензил-3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(3-трифлуорметил)бензоилоксиморфолин

Горното съединение се получава чрез взаимодействие на съединението, получено в Описание 2, с 3-(трифлуорметил)-бензоилхлорид, като се следва процедурата, описана в Описание 3.

^{1}H ЯМР (360 MHz, $CDCl_3$) δ 2.48 (1H, dt, J=12.0, 3.5), 2.94 (1H, d, J=13.6), 3.73 (1H, app.d, J=11.4), 3.78 (1H, d, J=2.7), 3.91 (1H, d, J=13.6), 4.21 (1H, dt, J=11.7,2.4), 6.20 (1H, d, J=2.8), 6.97 (2H, t, J=8.7), 7.25-7.37 (5H, m), 7.53 (2H, m), 7.61 (1H, t, J=7.8), 7.84 (1H, d, J=8.0), 8.21 (1H, d, J=7.8), 8.30 (1H, s).

MS (Cl^+) m/z 460 (M+1, 100%).

ОПИСАНИЕ 13

4-бензил-3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(3-(трифлуорметил)фенил)етенилокси)морфолин

Горното съединение се получава от съединението, получено в Описание 12, като се работи, както е дадено в Описание 4.
^{1}H ЯМР (360 MHz, $CDCl_3$) δ 2.40 (1H, dt, J=11.9, 3.6Hz), 2.87 (1H, app.d, J=11.8Hz), 2.89 (1H, d, J=13.5Hz), 3.62 (1H, app.d, J=11.5Hz), 3.70 (1H, d, J=2.7Hz), 3.91 (1H, d, J=13.5Hz), 4.12 (1H, dt, J=11.7, 2.4Hz), 4.62 (1H, d, J=2.7Hz), 4.74 (1H, d, J=2.7Hz), 5.30 (1H, d, J=2.7Hz), 7.07 (2H, t, J=8.7Hz), 7.21-7.32 (5H, m), 7.40 (1H, t, J=7.8Hz), 7.53-7.63 (4H, m), 7.74 (1H, s).
MS (Cl^+) m/z 458 (M+1, 100%).

ОПИСАНИЕ 14

3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(R)-(3-(трифлуорметил)-фенил)етокси)морфолин

Съединението, получено в Описание 13 се хидрогенира съгласно метода, илюстриран в Описание 5. Получава се смес от два епимерни продукта - изомер А и изомер В в приблизително равни количества, във вид на жълти масла. За съединението от заглавието (изомер В) е намерено:
^{1}H ЯМР (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 (3H, d, J=6.6), 3.11 (1H, dd, J=12.6, 2.9), 3.22 (1H, dt, J=12.4, 3.7), 3.60 (1H, dd, J=11.1, 2.8), 3.99 (1H, d, J=2.2), 4.13 (1H, dt, J=11.6, 3.2), 4.42 (1H, d, J=2.2), 4.81 (1H, q, J=6.6), 6.84 (1H, d, J=7.8), 6.96-7.03 (3H, m), 7.16-7.27 (3H, m), 7.38 (1H, d, J=7.5).
MS (Cl^+) m/z 370 (M+1, 100%).
Анализ: Изчислено за $C_{19}H_{19}F_4NO_2$: C, 61.77; H, 5.20; N, 3.79.
Намерено: C, 61.60; H, 5.16; N, 3.95%.

ОПИСАНИЕ 15

4-бензил-3-(S)-фенил-2-морфолинон

Етап А:

N-бензил-(S)-фенилглицин

Разтвор на 1.51 g (10.0 mmola) (S)-фенилглицин в 5 ml 2N воден разтвор на натриев хидроксид се обработва с 1.0 ml (10.0 mmola) бензалдехид и се разбърква при стайна температура 20 минути. Разтворът се разрежда с 5 ml метанол, охлажда се до 0°C и внимателно се обработва с 200 mg (5.3 mmola) натриев борохидрид. Охлаждащата баня се отстранява и реакционната смес се разбърква при стайна температура 1.5 часа. Реакционната смес се разрежда с 20 ml вода и се екстрахира с 2 x 25 ml метиленхлорид. Водният слой се подкиселява с концентрирана солна киселина до pH 6 и утаените твърди вещества се филтруват, промиват се с 50 ml вода, 50 ml 1:1 об/об метанол/етилов етер и 50 ml етер, след което се сушат и се получават 1.83 g (76%) от продукт с т.т. 230-232°C.

Анализ: Изчислено за $C_{15}H_{15}NO_2$: C, 74.66; H, 6.27; N, 5.86.

Намерено: C, 74.17; H, 6.19; N, 5.86.

Етап В:

4-бензил-3-(S)-фенил-2-морфолин

Смес от 4.00 g (16.6 mmola) N-бензил-(S)-фенилглицин (от етап А), 5.00 g (36.0 mmola) калиев карбонат, 10.0 ml 1,2-диброметан и 25 ml N,N-диметилформамид се разбърква при 100°C в продължение на 20 часа. Сместа се охлажда и се разделя между 200 ml етилов етер и 100 ml вода. Слоевете се разделят и органичният слой се промива с 3 x 50 ml вода, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира във вакуум. Оста-

тъкът се пречиства чрез флаш хроматография върху 125 g силикагел, елуиране първоначално с 9:1 об/об и след това с 4:1 хексани/етилов етер, при което се получават 2.41 g (54%) от продукта във вид на твърдо вещество, т.т. 98-100°C.

^{1}H ЯМР (360 MHz, $CDCl_3$) δ 2.54-2.68 (1H, m), 2.96 (1H, dt, J=12.8, 2.8), 3.14 (1H, d, J=13.3), 3.75 (1H, d, J=13.3), 4.23 (1H,s), 4.29-4.37 (1H, m), 4.53 (dt, J=3.2, 11.0), 7.20-7.56 (10H, m).

MS (FAB): m/z 268 (M+H, 100%).

Анализ: Изчислено за $C_{17}H_{17}NO_2$: C, 76.38; H, 6.41; N, 5.24.

Намерено: C, 76.06; H, 6.40; N, 5.78.

ОПИСАНИЕ 16

4-бензил-2-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)бензоилокси)-3-(S)-фенилморфолин

Разтвор на 2.67 g (10.0 mmola) от съединението, получено в описание 15, в 40 ml сух тетрахидрофуран се охлажда до -78°C. Студеният разтвор се обработва с 12.5 ml 1.0M разтвор на L-Selectride® в тетрахидрофуран, като вътрешната реакционна температура се поддържа под -70°C. Полученият разтвор се разбърква на студено 45 минути и към реакционната смес се добавят 3.60 ml (20.0 mmola) 3,5-бис(трифлуорметил)бензоилхлорид. Получената жълта смес се разбърква на студено 30 минути и реакционната смес се охлажда бързо с 50 ml наситен воден разтвор на натриев бикарбонат. Охладената смес се разделя между 300 ml етер и 50 ml вода, след което слоевете се разделят. Органичният слой се суши над магнезиев сулфат. Водният слой се екстрахира с 300 ml етер; екстрактът се суши и се събира със споменатия органичен слой. Събраните органични разтвори се концентрират

във вакуум. След флаш хроматография върху 150 g силикагел, елуиране с 37:3 об/об хексани/етер, се получават 4.06 g (80%) от съединението от заглавието във вид на твърдо вещество.

^{1}H ЯМР (200MHz ppm, $CDCl_3$) δ 2.50 (1H, dt, J=3.4, 12.0), 2.97 (1H, app d, J=12.0), 2.99 (1H, d, J=13.6), 3.72-3.79 (1H, m), 3.82 (1H, d, J=2.6), 4.00 (1H, d, J=13.6), 4.20(dt, J=2.4, 11.6), 6.22 (1H, d, J=2.6), 7.22-7.37 (7H, m), 7.57 (2H,app d, J=6.8), 8.07 (1H, s), 8.47 (2H, s).

Анализ: Изчислено за $C_{26}H_{21}F_6NO_3$: C, 61.29; H, 4.16; N, 2.57; F, 22.38.

Намерено: C, 61.18; H, 4.14; N, 2.70; F, 22.13.

ОПИСАНИЕ 17

4-бензил-2-(R)-(1-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етенилокси)-3-(S)-фенилморфолин

Разтвор на 2.50 g (4.9 mmola) от съединението, получено в Описание 16 и 2.50 g (12.0 mmola) диметилтитаноцен (Описание 4a) в 35 ml 1:1 об/об ТХФ/толуен се разбърква на маслена баня при 80°C 16 часа. Реакционната смес се охлажда и се концентрира във вакуум. След флаш хроматография върху 150 g силикагел, елуиране с 3:1 об/об хексани/метиленхлорид, се получават 1.71 g (69%) от съединението от заглавието във вид на твърдо вещество.

^{1}H ЯМР (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.42 (1H, dt, J=3.6, 12.0), 2.89 (app d, J=11.6), 2.92 (1H, d, J=13.6), 3.61-3.66 (1H, m), 3.73 (1H, d, J=2.8), 4.00 (1H, d, J=13.6), 4.09 (1H, dt, J=2.4, 11.6), 4.75 (1H, d, J=2.8), 4.79 (1H, d, J=2.8), 5.36 (1H, d, J=2.4), 7.23-7.41 (7H, m), 7.63 (1H, app d, J=7.2), 7.79 (1H, s), 7.91 (2H, s).

MS (FAB) m/z 508 (M+1, 25%).

Анализ: Изчислено за $C_{27}H_{23}F_6NO_2$: C, 63.90; H, 4.57; N, 2.76; F, 22.46.

Намерено: C, 63.71; H, 4.53; N, 2.68; F, 22.66.

ОПИСАНИЕ 18

2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-фенилморфолин

Смес от съединението, получено в Описание 17, (1.5 g) и 10% катализатор паладий върху въглерод (750 mg) в смес от изопропанол и етилацетат (25 ml, 3:2 об/об) се разбърква под водородна атмосфера в продължение на 48 часа. Катализаторът се отделя чрез филтруване през целит и реакционната колба и филтърът се промиват с етилацетат (500 ml). Филтратът се концентрира във вакуум и след флаш хроматография се получават епимер A (106 mg) и епимер B (899 mg) като бистри масла. Съединението от заглавието, епимер B има следните характеристики:

^{1}H ЯМР (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.46 (3H, d, J=6.8Hz), 1.92 (1H, brs), 3.13 (1H, dd, J=3.0, 12.6Hz), 3.24 (1H, dt, J=3.6, 12.6Hz), 3.62 (1H, dd, J=3.6, 11.2Hz), 4.04 (1H, d, J=2.4Hz), 4.14 (1H, dt, J=3.0, 11.2Hz), 4.48 (1H, d, J=2.4Hz), 4.90 (1H, q, J=6.8Hz), 7.21-7.32 (7H, m), 7.64 (1H, s).

MS (CI^+) m/z 420 (M^++1.20%), 178 (100%).

Анализ: Изчислено за $C_{20}H_{19}F_6NO_2$: C, 57.28; H, 4.57; N, 3.34; F, 27.18.

Намерено: C, 57.41; H, 4.61; N, 3.29; F, 27.23

ОПИСАНИЕ 19

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-фенил-4-(1,2,4-триазол-3-ил)метилморфолин

Това съединение се получава от съединението, получено в Описание 18, като се следва процедурата, описана в Описание 11.

MS (Cl^+) m/z 501 (M^++1, 100%).

ОПИСАНИЕ 20

4-бензил-2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин

Съединението от Описание 4 (12.8 g) се разтваря в тетрахидрофуран (50 ml) и сместа се охлажда в лед. Прибавя се на капки боран (49 ml от 1.0M разтвор в тетрахидрофуран) и реакционната смес се разбърква при стайна температура 3 часа. Разтворът се охлажда в лед и се прибавят на капки, внимателно, натриев хидроксид (120 ml, 1M) и водороден пероксид (36 ml, 30 тегл.%). Получената смес се разбърква 1 час, след което се разрежда с вода (200 ml) и се екстрахира с етилацетат (3 x 50 ml). Органичните екстракти се промиват с натриев сулфит и след това със солен разтвор. Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат и се изпарява като се получава бистро масло. Тънкослойна хроматография (ТСХ) (50:50 етилацетат/хексан) показва два основни продукта, които се разделят чрез флаш хроматография върху силициев диоксид, като се използва градиентно елуиране с 1-30% етилацетат в хексан. Второстепенният продукт се елуира първоначално (2.3 g), а основният продукт се елуира последен (8 g). Основният продукт се изолира във вид на бяло пенесто вещество.

^{1}H ЯМР (360 MHz, DMSO-d_6) δ 2.23-2.29 (1H, m), 2.73 (1H, d), 2.80 (1H, d, J=13.0Hz), 3.48 (1H, d, J=3.5Hz), 3.45-3.52 (2H, m), 3.56-3.65 (2H, m), 4.00-4.06 (1H, m), 4.37 (1H, d, J=3.0Hz), 4.81

(1H, t, J=6.0Hz), 4.92 (1H, t, J=5.5Hz), 7.14 (2H, t, J=9.0Hz), 7.23-7.33 (5H, m), 7.35 (2H, s, ArH), 7.57 (2H, t, ArH), 7.85 (1H, s, ArH).

MS (Cl^+) m/z 544 (M^++1, 100%).

ОПИСАНИЕ 21

2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-хидрокси-етокси-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин

Съединението, получено в Описание 20 (8 g), се разтваря в етилацетат (100 ml) и изопропанол (50 ml) и към разтвора се прибавя катализатор паладий върху въглерод (1.5 g). Сместа се хидрогенира при 40 psi в продължение на една нощ. Катализаторът се отделя чрез филтруване, а разтворителите се отстраняват във вакуум. Остатъкът се пречиства чрез флаш хроматография върху силициев диоксид, като се използва 1-10% метанол в дихлорметан като елуент. Продуктът се получава под формата на бял прах (5.7 g, 90%).

^{1}H ЯМР (360 MHz, $CDCl_3$) δ 2.68-2.73 (1H, m), 3.03-3.15 (1H, m), 3.43-3.65 (3H, m), 3.95 (1H, d, J=3.0Hz), 4.12-4.22 (1H, m), 4.40 (1H, d, J=3.0Hz), 4.89 (1H, t, J=7.0Hz), 6.99 (t, J=9.0Hz, ArH), 7.15 (2H, s, ArH), 7.26-7.31 (1H, m, ArH), 7.62 (1H, s, ArH).

MS (Cl^+) m/z 454 (M^++1, 100%).

ОПИСАНИЕ 22

3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(S)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)морфолин

Етап А:

4-бензил-3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(S)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)морфолин

Съединението, получено в Описание 7, (0.8 g) се разтваря в тетрахидрофуран (5ml) при стайна температура, след което се прибавя боран (5 ml, 1.0M разтвор в тетрахидрофуран). Разтворът се разбърква под азот в продължение на 30 мин, докато реагира цялото количество изходен продукт. Към студения разтвор се прибавят на капки водороден пероксид (5 ml, 29% вод.) и натриев хидроксид (10 ml, 4N) с бурно отделяне на газ. Получената смес се екстрахира с етилацетат, органичната фаза се промива с натриев бисулфит и солен разтвор, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява, при което се получава безцветно масло (1 g). Този продукт реагира в следващия етап без да се пречиства допълнително.

Етап В:

3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(S)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)морфолин

Съединението от етап (A) (1 g) се разтваря в етилацетат/2-пропанол (20 ml, 3:1) и към разтвора се добавя катализатор паладий върху въглерод (100 mg). Сместа се хидрогенира при 60 psi в продължение на 12 часа. Катализаторът се отстранява чрез филтруване и разтворителят се отделя във вакуум. Остатъкът се пречиства чрез хроматография при средно налягане върху силикагел (Lobar), като се използва 5% метанол в дихлорметан като елуент. Продуктът се прекристализира от етер. ^{1}H ЯМР (360 MHz, DMSO-d_6) δ 2.77-3.04 (3H, m), 3.36-3.51 (2H, m), 3.93 (1H, br s), 4.05-4.13 (1H, m), 4.36 (1H, d, J=2.0Hz), 4.72 (1H, t, J=5.0Hz), 4.98 (1H, t, J=7.0Hz), 6.66 (1H, d, J=9.2Hz),

6.89 (1H, s), 7.10 (2H, t, J=9.0Hz), 7.33-7.37 (2H, m), 7.41 (1H, d, J=9.0Hz).

MS (Cl^+) m/z 404 (M^++1, 100).

ОПИСАНИЕ 23

N-карбометокси-2-хлорацетамидразон

($ClCH_2C(=NH)NHNHCOOCH_3$)

Натриев метилат (20 ml, 1M) се прибавя към разтвор на хлорацетонитрил (54.1 g) в безводен метанол (100 ml) при 0°C. Сместа се разбърква при стайна температура 30 минути, след което се неутрализира с оцетна киселина (1.2 ml). Метилхидразинкарбоксилат (64.5 g, предварително дестилиран вакуумно) се разтваря в топъл диметилформамид (35 ml) и метанол (300 ml) и се прибавя към реакционната смес при 0°C. Сместа се разбърква 30 минути и образувалите се кристали се отделят чрез филтруване и промиване с етилацетат, при което се получава съединението от заглавието: т.т. 138-140°C.

ОПИСАНИЕ 24

2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)-3-(S)-фенилморфолин

Етап А:

4-бензил-2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил-2-хидроксиетокси)-3-(S)-фенилморфолин

Съединението от Описание 17 взаимодейства с диборан и след това с основен водороден пероксид, съгласно метода, описан в Описание 20. Това междинно съединение не се пречиства и се използва директно в следващия етап.

Етап В:

2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-хидрокси-етокси)-3-(S)-фенилморфолин

От съединението от етап (A), по-горе, се отстранява защитата чрез хидрогенолиза, както е описано в Описание 21, при което се получава съединението от заглавието във вид на бяло твърдо вещество.

^{1}H ЯМР (360 MHz, $CDCl_3$) δ 2.85 (1H, app d, J=11.0Hz), 3.15 (1H, dt, J=12.0, 3.5Hz), 3.58 (1H, dd, J=11.0, 3.0Hz), 3.63-3.71 (2H, m), 4.02 (1H, d, J=3.0Hz), 4.25 (dt,J=12.0, 3.0Hz), 4.53 (1H, d, J=3.0Hz), 4.93 (1H, t, J=5.0Hz), 7.22 (2H, s), 7.35 (5H, br s), 7.67 (1H, s).

MS (CI^+) m/z 436 (M^++1, 100%).

ОПИСАНИЕ 25

4-бензил-2-(R)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)бензоилокси)-3-(S)-фенилморфолин

Съединението, получено в Описание 15, взаимодейства последователно с L-Selectride и с 3-флуор-5-(трифлуорметил)-бензоилхлорид, съгласно метода, описан в Описание 3, при което се получава горното съединение под формата на бистро масло.

^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 2.47 (1H, dt, J=8.5, 2.5Hz), 2.93-2.97 (2H, m), 3.72-3.76 (1H, m), 3.79 (1H, d, J=3.0Hz), 3.97 (1H, d, J=9.5Hz), 4.17 (1H, dt, J=8.5, 2.5Hz), 6.22 (1H, d, J=3.0Hz), 7.19-7.35 (8H, m), 7.45-7.56 (3H, m), 7.88 (1H, brd), 8.09 (1H, s).

MS (CI^+) m/z 460 (M^++1, 100%).

ОПИСАНИЕ 26

4-бензил-2-(R)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)фенил)етенил-окси)-3-(S)-фенилморфолин

Съединението от Описание 25 взаимодейства с диметилтитаноцен, съгласно процедурата, описана в Описание 4. Получава се съединението от заглавието като бистро масло (66%).
^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 2.29-2.39 (1H, m), 2.79-2.86 (2H, m), 3.53-3.64 (2H, m), 3.92 (1H, d, J=13.5Hz),4.00-4.09 (1H, m), 4.61 (1H, d, J=3.0Hz), 4.66 (1H, d, J=3.0Hz), 5.25 (1H, d, J=3.0Hz), 7.14-7.35 (10H, m), 7.47 (1H, s), 7.56 (2H, brd).
MS (Cl^+) m/z 460 (M^++1, 100%).

ОПИСАНИЕ 27

2-(R)-(1-(S)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)фенил-2-хидроксиетокси)-3-(S)-фенилморфолин

Етап А:

4-бензил-2-(R)-(1-(S)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)фенил-2-хидроксиетокси)-3-(S)-фенилморфолин

Съединението, получено в описание 26, взаимодейства последователно с диборан и с основен водороден пероксид, съгласно метода, илюстриран в Описание 20, при което се получава бистро масло.
MS (Cl^+) m/z 476 (M+1, 100%).

Етап В:

2-(R)-(1-(S)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)фенил-2-хидроксиетокси)-3-(S)-фенилморфолин

От съединението, получено в етап (А), се отстранява защитата, като се прилага методът, илюстриран в Описание 21. Получава се съединението от заглавието във вид на бяло твърдо вещество.

Анализ: Изчислено за $C_{19}H_{19}F_4NO_3$: C, 59.22; H, 4.97; N, 3.63.

Намерено: C, 59.18; H, 5.12; N, 3.62.

MS (Cl^+) m/z 386 (M+1, 100%).

ОПИСАНИЕ 28:

4-бензил-3-(S)-фенил-2-(R)-(3-(трифлуорметил)бензоилокси)морфолин

Получава се от съединението от Описание 15, като се следва метода, илюстриран в Описание 3.

^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 2.47 (1H, dt), 2.89-2.99 (2H, m), 3.69-3.82 (2H, m), 3.98 (1H, d), 4.23 (1H, dt), 6.22 (1H, d), 7.22-7.40 (8H, m), 7.54-7.66 (3H, m), 7.83 (1H, d), 8.22 (1H, d), 8.31 (1H, s).

ОПИСАНИЕ 29:

4-бензил-3-(S)-фенил-2-(R)-(1-(3-(трифлуорметил)фенил)-етенилокси)морфолин

Получава се от съединението от Описание 28, като се следва метода, илюстриран в Описание 4.

^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 2.41 (1H, dt), 2.84-2.96 (2H, m), 3.58-3.66 (1H, m), 3.72 (1H, d), 3.99 (1H, d), 4.13 (1H, dt), 4.63 (1H, d), 4.72 (1H, d),5.34 (1H, d), 7.21-7.43 (9H, m), 7.50-7.68 (4H, m), 7.75 (1H, s).

ОПИСАНИЕ 30:

3-(S)-фенил-2-(R)-(1-(S)-3-(трифлуорметил)фенил-2-хидроксиетокси)морфолин

Етап А:

4-бензил-3-(S)-фенил-2-(R)-(1-(S)-3-(трифлуорметил)фенил-2-хидроксиетокси)морфолин

Получава се от съединението от Описание 29, като се работи по метода, илюстриран в Описание 20.

Етап В:

3-(S)-фенил-2-(R)-(1-(S)-3-(трифлуорметил)фенил-2-хидроксиетокси)морфолин

Този етап се осъществява без пречистване на съединението от заглавието, като се следва метода, илюстриран в Описание 21.

^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 2.81-2.90 (1H, br d), 3.16 (1H, dt), 3,54-3.68 (3H, m), 4.02 (1H, d), 4.28 (1H, dt), 4.53 (1H,d), 4.85-4.92 (1H, m), 6.85 (1H, d), 6.99 (1H, s), 7.15-7.24 (1H, m), 7.34-7.45 (6H, m).

ПРИМЕР 1

2(R)-(1-(R)-(3,5-бис-(трифлуорметил)фенил)етокси-4-(2,3-дихидро-5-_N,N-диметиламинометил)-2-оксо-1,3-имидазол-4-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин

Съединението, получено в Описание 9 (0.35 g) се обработва с N,N-диметилметиленамониев йодид (0.48 g) и триетиламин (111μl) в тетрахидрофуран (10 ml) и сместа се нагрява под обратен хладник 4 час. Разтворителят се отстранява във вакуум и остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силициев диоксид, като се използва 1-10% метанол в дихлорметан като елуент, при което се получава съединението от заглавието (0.2 g).

^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 9.72 (1H, s), 9.68 (1H, s), 7.86(1H, s), 7.50-7.60 (2H, m), 7.36 (2H, s), 7.07(2H, t, J=8.8Hz), 4.96-4.89 (1H, q, J-6.5Hz), 4.31 (1H, d, J=2.7Hz), 4.08 (1H, t, J=10.1Hz), 3.62 (1H, d, J=10.1Hz), 3.34 (2H, s), 3.24 (1H, d, J=13.6Hz), 3.00

(1H, d, J=13.4Hz), 2.85 (1H, d, J=11.1Hz), 2.62 (1H, d, J=13.6Hz), 2.25 (1H, t, J=11Hz), 2.01 (6H, s), 1.35 (3H, d, J=6.5Hz).
MS (Cl^+) m/z (M+1).

ПРИМЕР 2:

4-(2,3-дихидро-5-(N,N-диметиламинометил)-2-оксо-1,3-имидазол-4-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(R)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)фенил)етокси)морфолин

Получава се от съединението от Описание 10, като се работи аналогично на пример 1.
^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 (3H, d, J=6.2Hz), 2.22 (6H, s), 2.78 (1H, d, J=14Hz), 2.92 (1H, d, J=11.2Hz), 3.14 (2H, app. q, J=14Hz), 3.34 (1H, d, J=2.8Hz), 3.46 (1H, d, J=11.2Hz), 3.60 (1H, d, J=10Hz), 4.22 (2H, m), 4.26 (1H, d, J=2.8Hz), 4.74 (1H, q, J=6.2Hz), 6.32 (1H, d, J=8.4Hz), 6.72 (1H, s), 7.06 (3H, t, J=8.4Hz), 7.36 (2H, br s), 8.70 (1H, br s), 9.20 (1H, br s).

ПРИМЕР 3:

3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(R)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(2,3-дихидро-2-оксо-5-пиролидинометил-1,3-имидазол-4-ил)метилморфолин

Смес от съединението, получено в Описание 10, (0.1 g), параформалдехид (0.012 g) и пиролидин (0.04 ml) в метанол (2 ml) се нагрява при 90°C в продължение на 1 час. Допълнително количество параформалдехид (12 mg) се прибавя към сместа и нагряването продължава още 30 минути. Сместа се охлажда и разтворителят се отстранява във вакуум. Остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силициев диоксид, като се използват 0.05% воден разтвор на амоняк и 5% метанол в

дихлорметан. Продуктът се получава като пенесто вещество и се пречиства по-нататък като хидрохлоридна сол. Т.т. 157-159°.
^{1}H ЯМР (250 MHz, (свободна база) $CDCl_3$) δ 1.40 (3H, t J=6.2Hz), 1.72 (4H, br s), 2.41 (4H, br s), 2.76 (1H, d, J=12.9Hz), 2.92 (1H, d, J=11.2Hz), 3.14-3.50 (5H, m), 3.62 (1H, d, J=11.2Hz), 4.16 (1H, d, J=12.9Hz), 4.26 (1H, d, J=2.8Hz), 4.71 (1H, q, J=6.2Hz), 6.30 (1H, d, J=8.4Hz), 6.75 (1H, s), 7.06 (3H, t, J=8.4Hz), 7.34 (2H, br s), 8.86 (1H, br s), 9.14 (1H, br s).
MS (Cl^+) m/z 567 (M^++H).

ПРИМЕР 4:

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3(S)-(4-флуорфенил)-4-(2,3-дихидро-2-оксо-5-пиролидинометил-1,3-имидазол-4-ил)метилморфолин

Разтвор на съединението от Описание 5 (1.5 g) в безводен диметилформамид (15 ml) се прибавя на капки в продължение на 5 минути, при разбъркване, към разтвор на 4,5-бис(бромметил)-1,3-диацетил-2-имидазолинон (1.8 g) (получен по метода на Dolan и Dushinsky *JACS* (1948) 70, 657) в диметилформамид (10 ml), съдържащ калиев карбонат, (1.4 g) при охлаждане с лед. Реакционната смес се разбърква 10 минути и се прибавя наведнъж пиролидон (1.1 g), като разбъркването продължава 20 минути. Реакционната смес се разрежда с вода (250 ml) и се екстрахира с етилацетат (3 x 50 ml). Събраните органични екстракти се промиват с вода (2 x 50 ml) и със солен разтвор (1 x 50 ml), след което сушат над калиев карбонат и се концентрират във вакуум. Остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силициев диоксид, като се използва градиентно елуиране със смеси от дихлорметан (100%) и ди-

хлорметан/метанол/воден разтвор на амоняк (85:15:0.5), при което се получава горното съединение като пяна.

^{1}H ЯМР (360 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (2H, br s), 7.84 (1H, s), 7.53 (2H, br t), 7.36 (2H, s), 7.06 (2H, t, J=8.7Hz), 4.94-4.90 (1H, q, J=6.5Hz), 4.31 (1H, d, J=2.68.Hz), 4.07 (1H, t, J=11.4Hz), 3.61 (1H, d, J=11.20Hz), 3.34 (1H, J=2.7Hz), 3.27 (1H, d, J=13.7Hz), 3.17 (1H, d, J=13.4Hz), 3.00 (1H, d, J=13.4Hz), 2.86 (1H, d, J=11.6Hz), 2.62 (1H, d, J=13.6Hz),2.40-2.20 (5H, m), 1.64-1.58 (2H, m), 1.35 (3H, d, J=6.5Hz).

MS (Cl^+) m/z 615 (M^++H).

Съединения 5 до 11 в таблица 1 се получават като се работи аналогично на пример 4 и се използват подходящи морфолин, 4,5-бис(бромметил)-1,3-диацетил-2-имидазолинон и амин.

ПРИМЕР 12:

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси-4-(5-(диметиламинометил)1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин

Метод А

а) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-пропаргилморфолин

Пропаргилбромид (1.9 ml) се прибавя, при разбъркване, към смес от съединението от Описание 5 (5 g) и калиев карбонат (4,76 g) в сух диметилформамид при 23°C. След 15 минути, реакционната смес се разрежда с вода (250 ml) и се екстрахира с етилацетат (3 x 100 ml). Събраните органични фази се промиват със солен разтвор (1 x 100 ml) и се сушат над калиев карбонат, след което се концентрират до получаване на масло. Последното се пречиства чрез хроматография върху

силициев диоксид, като се използва етилацетат в хексан (1:9 и след това 1:4) като елуент, за да се получи съединението от заглавието като масло.

^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (3H, d J=6.6Hz), 2.21 (1H, s), 2.84 (1H, d, J=11.1Hz), 2.97 (1H, td, J=3.2, 11.7Hz), 3.26 (2H, d, J=1.8Hz), 3.62 (1H, d, J=2.2Hz), 3.71 (1H, dd, J=2.3, 11.1Hz), 4.33 (2H, m), 4.89 (1H, q, J=6.6Hz), 7.03 (2H, t, J=8.6Hz), 7.18 (2H, s), 7.38 (2H, br s), 7.63 (1H, s).

MS (Cl^+) m/z 476 (MH, 100%).

b) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(4-диметиламино-4-оксо-бут-2-инил)-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин

Смес от N,N-диметилакарбамоилхлорид (0.195 ml), меден йодид (2 mg), бис(трифенилфосфин)паладиев (II) хлорид (2 mg), трифенилфосфин (3 mg) и съединението, получено в етап (a), по-горе, (1 g) в триетиламин (4 ml) се нагрява при 90°C в продължение на 5 часа в инертна атмосфера. Сместа се охлажда до 23°C и се прибавя метанол (1 ml), след което разтворителят се отстранява във вакуум. Остатъкът се разделя между вода и етилацетат и слоевете се разделят. Водната фаза се екстрахира с етилацетат (2 x 20 ml). Събраните органични фази се промиват с вода и със солен разтвор, сушат се над магнезиев сулфат и се концентрират, след което остава масло. Остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силициев диоксид, като се използва етилацетат в хексан (1:1) и след това етилацетат като елуент, при което се получава съединението от заглавието като масло.

^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 (3H, d J=6.6Hz), 2.84-3.06 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.44 (2H, s), 3.64 (1H, br s), 3.73

(1H, dd, J=2.0, 11.1Hz), 4.33 (2H, m), 4.88 (1H, q, J=6.6Hz), 7.03 (2H, t, J=8.7Hz), 7.17 (2H, s,), 7.38 (2H, br s), 7.63 (1H, s).
MS (CI^+) m/z 547 (MH, 100%).

c) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси-4-(5-(диметиламинометил)1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-(4-флуор-фенил)морфолин

Смес от съединението, получено в етап (b), по-горе, (1.1 g) и натриев азид (0.65 g) в диметилсулфоксид (7.5 ml) се нагрява при 70°C в продължение на 17 часа. Сместа се охлажда до 23°C и излишният диметилсулфоксид се отстранява чрез дестилация във вакуум. Остатъкът се разделя между солен разтвор и етилацетат. Слоевете се разделят и органичният слой се промива със солен разтвор (2 x 20 ml), след което се суши над магнезиев сулфат и се концентрира до получаване на масло. Последното се пречиства чрез хроматография върху силициев диоксид, като се използва етилацетат в хексан (1:2 и след това 1:1) и след това етилацетат като елуент, при което се получава съединението от заглавието под формата на светложълта пяна

^{1}H ЯМР (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (3H, d J=6.6Hz), 2.64 (1H, m), 2.90 (1H, d, J=11.6Hz), 3.09 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.65 (3H, m), 3.92 (1H, d, J=15.5Hz), 4.27 (1H, td, J=2.1, 9.5Hz), 4.35 (1H, d, J=2.6Hz), 4.89 (1H, q, J=6.6Hz), 7.01 (2H, t, J=8.7Hz), 7.16 (2H, s), 7.39 (2H, br s), 7.64 (1H, s).
m/z 590 (MH, 100%).

d) 2-(R)-(1-(R)-3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-(диметиламинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-(4-флуор-фенил)морфолин

Литиево-алуминиев хидрид (0.47 ml, 1M разтвор в тетрахидрофуран) се прибавя на капки към разтвор на съединението, описано в етап (c), по-горе, (0.11 g) в сух тетрахидрофуран (1 ml) в инертна атмосфера при 23°C. След 30 минути се прибавят последователно натриев хидроксид (10 капки, 1M) и вода (5 капки). След това се прибавя етилацетат (50 ml) и получената смес се филтрува през филтърен слой от Hyflo. Филтратът се концентрира във вакуум и остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силициев диоксид, като се използва етилацетат в метанол (9:1, след това 4:1) като елуент, при което се получава съединението от заглавието под формата на пяна.

^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (3H, d J=6.6Hz), 2.25 (6H, s), 2.57 (1H, td, J=3.4, 8.55Hz), 2.90 (1H, d, J=11.7Hz), 3.25 (1H, d, J=14.0Hz), 3.43 (1H, d, J=13.6Hz), 3.45 (1H, d, J=2.2Hz), 3.53 (1H, d, J=13.6Hz), 3.61 (1H, d, J=11.2Hz), 3.78 (1H, d, J=14.0Hz), 4.22 (1H, t, J=9.3Hz), 4.32 (1H, d, J=2.2Hz), 4.86 (1H, q, J=6.6Hz), 7.06 (2H, t, J=8.7Hz), 7.16 (2H, s), 7.48(2H, br s), 7.63 (1H, s).

m/z 576 (MH).

Метод B

2-(R)-1-(R)-(3,5бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(4-хлоробут-2-инил)морфолин

a) Разтвор на продукта от Описание 5 (свободна основа, 5 g) в N,N-диметилформамид (20 ml) се прибавя бавно към нагрят (50°C) разтвор на 1,4-дихлорбут-2-ин (2.2 ml) и калиев карбонат (4.8 g) в N,N-диметилформамид (20 ml). Разтворът се нагрява още 5 часа при 50°C и разтворителят се отстранява във вакуум. Към остатъка се прибавя вода (400 ml) и продуктът

се екстрахира с етилацетат (3 x 150 ml). Събраната органична фаза се промива с вода и с наситен солен разтвор, след което се суши над магнезиев сулфат. Разтворителят се отстранява във вакуум и остатъкът се хроматографира върху силикагел (елуиране с 10% етилацетат в петролев етер с т.к. 60-80°C, при което се получава съединението от заглавието.

^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (3H, d J=6.6Hz), 2.80 (1H, app t, J=10.8Hz), 2.87 (1H, td, J=3.5, 11.7Hz), 3.22 (2H, t, J=1.9Hz), 3.52 (1H, d, J=1.9Hz), 3.52 (1H, d, J=2.8Hz), 3.68 (1H, d, J= 2.8Hz), 4.00 (2H, t, J=1.9Hz), 4.22-4.32 (2H, m), 4.81 (1H, q, J= 6.6Hz), 6.96 (2H, t, J=8.7Hz), 7.10 (2H, s), 7.31 (2H, br s), 7.56 (1H, s).

m/z (Cl^+) 524 (M+H, 100%).

b) N-(4-азидобут-2-инил)-2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3(S)-(4-флуорфенил)морфолин

Към разтвор на 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(4-хлорбут-2-инил)морфолин (4 g) в диметилсулфоксид (17 ml) се прибавя натриев азид (0.562 g). Разтворът се разбърква 20 часа, след което се прибавят воден разтвор на амониев хлорид и етилацетат. Органичната фаза се промива двукратно с вода, с наситен солен разтвор и се суши над магнезиев сулфат. Разтворителят се отстранява във вакуум и остатъкът се хроматографира върху силикагел (елуиране с 20% етилацетат в петролев етер с т.к. 60-80°C), при което се получава съединението от заглавието.

^{1}H ЯМР (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (3H, s, J=6.6Hz), 2.87 (1H, app t, J=10.2Hz), 2.98 (1H, td, J=3.6, 11.7Hz), 3.35 (2H, t, J=1.9Hz), 3.61 (1H, d, J=2.8Hz), 3.72 (1H, dq, J=1.4, 10.0Hz), 3.92 (2H, t, J=1.9Hz), 4.00 (2H, t, J=1.9Hz), 4.30-4.40 (2H, m), 4.89 (1H, q, J=

6.6Hz), 7.03 (2H, t, J=8.7Hz), 7.17 (2H, s), 7.27 (2H, br s), 7.63 1H, s).

c) Диметиламин (приблизително 10 ml) се кондензира при -80°C в тръба под налягане и към него се прибавя разтвор на N-(4-азидобут-2-инил)-2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин (3.2 g) в диоксан (15 ml). Тръбата се заварява и разтворът се нагрява при 90°C в продължение на 16 часа. Разтворът се изпарява до сухо и остатъкът се хроматографира върху силикагел (елуиране с 5% метанол в дихлорметан, съдържащ 0.25% амоняк (спец. тегло 0.88) и фракциите, съдържащи желаният продукт, се изпаряват във вакуум, като се получава съединението от заглавието. Към разтвор на този остатък в диетилетер се прибавя 1M разтвор на солна киселина в метанол. Разтворът се изпарява до сухо и се разтваря повторно в диетилетер, като се получават кристали от хидрохлоридната сол на горното съединение с т.т. 194-198°C, $[\alpha]^{22}_D$ + 65.0° (c=0.5, H_2O). Установено е, че кристалите са стабилни най-малко 5 дни при 40°C; при относителна влажност 75% при 40°C; при 80°C; и при 2000 лукса.

ПРИМЕР 13:

2-(R)-(1-(R)-(3,5-(бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(N-(2-метиламиноетил)-1,2,4-триазол-3-ил)метилморфолин: Региоизомер B

a) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(N-карбометоксиметил-1,2,4-триазол-3-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин

Съединението от Описание 11 (2.94 g), калиев карбонат (2.03 g) и метилбромацетат (0.74 ml) се нагряват 45 мин в

диметилформамид. Реакционната смес се разделя между етилацетат и вода, промива се със солен разтвор, суши се над магнезиев сулфат и се пречиства върху силициев диоксид, като се използват смеси от бензин/етилацетат. Получават се два продукта: изомер А и изомер В, във вид на бяло пенесто вещество.

Изомер А: ^{1}H ЯМР (360 MHz, DMSO) δ 7.89 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.84 (3H, s), 7.33-7.30 (3H, m, J=10.1), 5.26 (1H, d, J=17.8), 5.07 (1H, d, J=17.8), 4.96 (1H, q, J=6.5), 4.39 (1H, d, J=2.8), 4.04 (1H, br t, J=10.1Hz), 3.72 (3H, s), 3.58 (2H, d, J=14.0), 3.51 (1H, d, J=2.8), 3.20 (1H, d, J=14.0), 2.55 (1H, d, J=11.5, 2.37 (1H, br t, J=3.5), 1.40 (3H, d, J=6.6).

Изомер В: ^{1}H ЯМР (360 MHz, DMSO) δ 8.43 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=1.4), 7.37 (2H, s), 7.31-7.25 (3H, m, J=3.2), 5.16 (2H, s), 4.91 (1H, q, J=6.5), 4.35 (1H, d, J=2.8), 4.08 (1H, br t, J=10.1), 3.69 (3H, s), 3.60 (1H, d, J=8.8), 3.55 (1H, d, J=2.7Hz), 3.30 (1H, d, J=8.7), 3.08 (1H, d, J=13.7), 2.95 (1H, d, J=11.5), 2.47 (1H, br t, J=3.4), 1.35 (3H, d, J=6.5).
MS (Cl^+) m/z 573 (M+1).

b) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(N-(N'-метилкарбоксамидо)-1,2,4-триазол-3-ил)метилморфолин

Монометиламин-газ барботира през разтвор на съединението, получено в етап (а), по-горе, (375 mg изомер В) в метанол (25 ml) в продължение на 10 минути, след което системата се херметизира за 16 часа. Реакционната смес се изпарява, разтваря се отново в етилацетат и се концентрира във вакуум до получаване на бяло твърдо вещество (374 mg).

^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.45 (2H, br s), 7.33 (2H, s), 7.31 (1H, br s), 7.13 (2H, br s), 4.85 (1H, q, J=6.5Hz), 4.76 (2H, s), 4.37 (1H, br s), 4.36 (1H, br s), 3.85 (1H, d), 3.66 (1H, br s), 3.63 (1H, br s), 3.49 (1H, d), 3.03 (1H, br s), 2.82 (3H, d), 2.80 (1H, br s), 1.46 (3H, d).
MS (Cl^+) 573 (M^++1).

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(N-(2-метиламиноетил)-1,2,4-триазол-3-ил)метилморфолин2

Студен разтвор на съединението от етап (b), по-горе, (302 mg) в тетрахидрофуран (5 ml) и боран-тетрахидрофуранов комплекс (1.59 ml, 1M) се разбърква 60 минути, след което се нагрява при 60°C още 60 минути. Реакционната смес се изпарява и се разтваря отново в метанол с калиев карбонат, след което се загрява до температурата на кипене на разтворителя 30 минути. Сместа се излива в етилацетат, промива се двукратно с вода и след това със солен разтвор, суши се над магнезиев сулфат. След пречистване върху силициев диоксид, елуиране със смеси от метанол/дихлорметан, се получава съединението от заглавието във вид на безцветно масло (54 mg).
^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.39 (2H, br s), 7.29-7.23 (3H, m, J=2.6), 7.06 (2H, s), 4.77 (1H, q, J=6.6), 4.29 (1H, d, J=2.9), 4.25 (1H, br, t, J=2.6), 4.13 (2H, t, J=5.7), 3.76 (1H, d, J=14.2), 3.57 (1H,t, J=3.5), 3.53 (1H, d, J=2.8), 3.31 (1H, d, J=14.1), 2.95 (1H, t, J=9.3),2.92 (2H, t, J=5.9), 2.56 (1H, br t, J=3.5), 2.36 (3H, s), 2.16 (1H, br s), 1.37 (3H, d, J=6.6)
MS (Cl^+) 558 (M^++1).

Съединенията, съгласно примери от 14 до 21, в таблица 2 се получават по аналогичен начин, на този, описан в пример 12, метод В, като се използват N-(4-азидобут-2-инил)морфолин и съответният амин.

ПРИМЕР 22

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-фенил-4-(1-(2-пиролидиноетил)-1,2,4-триазол-3-ил)метил-морфолин

а) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(1-(2-оксо-2-пиролидиноетил)-1,2,4-триазол-3-ил)метил-3-(S)-фенилморфолин

Разтвор на съединението, получено в Описание 19 (2.86 g), калиев карбонат (2.37 g) и I-бромацетилпиролидон (1.21 g) се нагряват при 60°C в диметилформамид (15 ml). Сместа се охлажда и се разделя между вода и етилацетат. Органичната фаза се промива с вода, със солен разтвор и се суши над магнезиев сулфат. Разтворителят се отстранява във вакуум и остатъкът се пречиства върху силициев диоксид, като се използва 1.5% метанол в дихлорметан като елуент. Получават се два продукта - изомер А и изомер В.

Изомер А (Алкилиране на второ място в 1,2,4-триазола): ^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.39-7.30 (5H,m), 7.16 (2H, s), 5.00 (1H, d, J=16.4Hz), 4.88 (1H, q, J=6.6Hz), 4.67 (1H, d, J=16.4Hz), 4.35 (1H, d, J=2.8Hz), 4.20 (1H, br, t,J=11.6Hz), 3.77 (1H, d, J=14.4Hz), 3.62 (1H, dd, J=11.3Hz), 3.51-3.44 (4H, m), 3.39 (1H, s), 3.33 (1H, d, J=14.4Hz), 2.90 (1H, d, J=11.4Hz), 2.74 (1H, br t, J=11.8Hz), 2.12-2.02 (2H, m), 1.97-1.86 (2H, m), 1.45 (3H, d, J=6.6Hz).

Изомер В (Алкилиране на първо място в 1,2,4-триазола): ^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.47 (2H, br s), 7.36-7.27 (3H, m), 7.14 (2H, s), 4.89 (2H, s), 4.85 (1H, q, J=6.6Hz), 4.36 (1H, d, J=2.8Hz), 4.31 (1H, br, t,J=11.4Hz), 3.86 (1H, d, J=14.0Hz), 3.60 (1H, dd, J=11.3Hz), 3.59 (1H, d, J=2.7Hz), 3.53-3.48 (4H, m), 3.35 (1H, d, J=14.1Hz), 3.03 (1H, d, J=11.8Hz), 2.60 (1H, br t, J=11.9Hz), 2.08-2.00 (2H, m), 1.94-1.84 (2H, m), 1.44 (3H, d, J=6.6Hz).

b)2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-фенил-4-(1-(2-пиролидиноетил)-1,2,4-триазол-3-ил)метилморфолин

Към разтвор на съединението, получено в етап (a), по-горе, (изомер В) в тетрахидрофуран (5 ml) се прибавя литиево-алуминиев хидрид (1.0М разтвор в тетрахидрофуран,1.9 ml) при температура 5°C. Сместа се затопля до стайна температура и се разбърква в продължение на 1 час. След това, сместа се охлажда бавно с натриев хидроксид и вода и се филтрува през целит, за да се отстранят неорганичните вещества. Филтратът се изпарява и се пречиства върху силициев диоксид, като се използва 10% метанол в дихлорметан като елуент. Получава се жълто масло.

^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.49 (2H, br s), 7.37-7.31 (3H, m), 7.13 (2H, s), 4.85 (1H, q, J=6.6Hz), 4.36 (1H, d, J=2.8Hz), 4.33-4.24 (1H, m), 4.22 (2H, t, J=6.5Hz), 3.86 (1H, dd, J=14.1Hz), 3.63 (1H, d, J=9.2Hz), 3.60 (1H, d, J=2.9Hz), 3.38 (1H, dd, J=14.0Hz), 3.00 (1H, d, J=11.7Hz), 2.89 (2H, t, J=6.6Hz), 2.59 (1H, br t, J=11.9Hz), 2.59-2.49 (4H, m), 1.79 (4H, m), 1.43 (3H, d, J=6.5Hz).

ПРИМЕР 23

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-фенил-4-(2-(2-пиролидиноетил)-1,2,4-триазол-3-ил)метилморфолин

Съединението, описано в пример 22(a) (изомер A), взаимодейства съгласно метода, описан в пример 22(b), при което се получава съединението от заглавието във вид на жълто масло.

^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (1H, s, CH), 7.53-7.48 (2H, m, PhH), 7.38-7.34 (3H, m), 7.17 (2H, s), 4.88 (1H, q, J=6.5Hz), 4.36 (1H, d, J=2.9Hz), 4.34-4.20 (1H, m), 4.23-4.07 (3H, m), 3.83 (1H, d, J=14.0Hz), 3.66 (1H, m), 3.42 (1H, d, J=2.8Hz), 3.27 (1H, d, J=14.1Hz), 2.88-2.73 (1H, m), 2.88-2.73 (2H, m), 2.88-2.73 (1H, m), 2.50 (3H, br s), 1.73 (4H, br s), 1.4 (4H, d, J=6.6Hz).

ПРИМЕР 24

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(5-морфолинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метилморфолин

Това съединение се получава по метода, описан в пример 12 (метод A) и се пречиства чрез хроматография върху силициев диоксид, като се използва етилацетат, петролев етер (60-80°C) и метанол (3:10:0, след това 1:0:0 и 9:0:1) като елуент. Съединението от заглавието се получава във вид на бяло пенесто вещество.

^{1}H ЯМР (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (3H, d, J=6.6Hz), 2.43 (4H, m), 2.57 (1H, dd, J=11.9, 3.4Hz), 2.90 (1H, d, J=11.6Hz), 3.27 (1H, d, J=14.1Hz), 3.46-3.67 (8H, m), 3.82 (1H, d, J=14.1Hz), 4.23 (1H, m), 4.32 (1H, d, J=2.8Hz), 4.87 (1H, m), 7.06 (2H, t, J=8.7Hz), 7.16 (2H, s), 7.48 (2H, br s), 7.64 (1H, s).

MS (ES^+) m/z 618 (MH^+, 54%).

Съединенията, съгласно примери от 25 до 27 в таблица 2, се получават по аналогичен начин на този, описан в пример 12, метод В, като се използват N-(4-азидобут-2-инил)морфолин и съответният амин.

ПРИМЕР 28

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(2-хлор-5-морфолинометил-1,3-имидазол-4-ил)-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин

Продуктът, получен в пример 7, (0.2 g) и фосфорен оксихлорид (0.5 ml) се нагряват под обратен хладник в продължение на 20 часа. Сместа се охлажда и се разделя между дихлорметан и воден разтвор на калиев карбонат. Органичният слой се промива с вода, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява във вакуум. Продуктът се пречиства чрез хроматография върху силициев диоксид, като се използва 100% етилацетат, следвано от 5% метанол:95% етилацетат, при което се получава съединението от заглавието във вид на масло.
MS (ES^+) m/z 651 (MH^+, 100%).

ПРИМЕР 29

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-N,N-диметиламинометил)имидазол-4-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин

Хидрохлорид на 4,5-бис(хлорметил)имидазол (GB-2,068,362-A) взаимодейства със съединението, получено в Описание 5, по метода, илюстриран в пример 4, при което се

получава съединението от заглавието във вид на бяло твърдо вещество.

^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (3H, d, J=6Hz), 2.19 (3H, s), 2.46-2.62 (1H, m), 2.92-3.07 (2H, m), 3.25-3.44 (3H, m), 3.56-3.70 (2H, m), 4.16-4.33 (2H, m), 4.85 (1H, q, J=6Hz), 7.07-7.17 (4H, m).

MS (ES) m/z 575 ($M+1^+$, 100%).

ПРИМЕР 30

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-N,N-диметиламинометил)-1,2,4-триазол-3-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин

3,5-бис(хлорметил)триазол (*J.Het.Chem.* (1986) 23, 361-368) взаимодейства със съединението, получено в Описание 5, по метода, илюстриран в пример 4, при което се получава съединението от заглавието във вид на твърдо вещество.

^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1.27 (3H, d, J=6.6Hz), 2.15 (6H, s, CH_3), 2.43 (1H, dt, J=11.7, 3.2Hz), 2.79-2.83 (1H, m), 3.16 (1H, d, J=14.5 Hz), 3.38 (1H, d, J=2.8 Hz), 3.43-3.48 (1H, m), 3.48 (2H, s, CH_2), 3.63 (1H, d, J=14.5 Hz), 4.12 (1H, dt, J=11.7, 3.2Hz), 4.15 (1H, d, J=2.8 Hz), 4.69 (1H, q, J=6.6 Hz), 6.85 (2H, t, J= 8.75Hz), 6.97 (2H, s), 7.27 (2H, br t), 7.45 (1H, s).

MS (ES) m/z 576 (M^++1, 100%).

Съединенията, съгласно примери 31 до 37 в таблица 2, се получават по аналогичен начин на този, описан в пример 12, метод B, като се използват съответният N-(4-азидобут-2-инил)-морфолин и съответният амин.

Съединенията, съгласно примери 38 до 41 в таблица 1, се получават по аналогичен начин на този, описан в пример 4, ка-

то се използват съответният морфолин, 4,5-бис(бромметил)-1,3-диацетил-2-имидазолинон и съответният амин.

ПРИМЕР 42:

2-(R)-(1-(R)-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(2,3-дихидро-2-оксо-5-тиоморфолинометил-1,3-имидазол-4-ил)метилморфолин S-оксид

Съединението, получено в пример 38 (67 mg, 1 екв.) се разтваря в CF_3CO_2H (0.3 ml) под N_2, след което се охлажда до 0°C и се прибавя разтвор на CF_3CO_3H (2M в CF_3CO_2H; 57 µl; 1.1 екв.). След разбъркване при 0°C в продължение на 1 час, се отстранява разтворителят във вакуум и остатъкът се разтваря в EtOAc, след което се промива с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, суши се над калиев карбонат и се концентрира, като остава жълта пяна. Последният продукт се пречиства чрез колонна хроматография, като се използва $MeOH/CH_2Cl_2/NH_3$ (3:97:0.25) като елуент, за да се получи съединението от заглавието във вид на бяло твърдо вещество.
^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 9.48 (1H, s), 8.66 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.40 (2H, m), 7.14 (2H, s), 7.06 (2H, t, J=8.6Hz), 4.87 (1H, q, J=6.5Hz), 4.30 (1H, d, J=2.7Hz), 4.23 (1H, t, J=10.0Hz), 3.65 (1H, d, J=9.6Hz), 3.45 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.36 (1H, d, J=2.7 Hz), 3.30 (1H, d, J=14Hz), 3.20 (1H, d, J=14Hz), 3.05-2.60 (9H, m), 2.36 (1H, m), 1.46 (3H, d, J=6.6 Hz).

Съединенията, съгласно примери от 43 до 62 в таблица 2, се получават по аналогичен начин на този, описан в пример 12, метод B, като се използват N-(4-азидобут-2-инил)морфолин и съответният амин.

ПРИМЕР 63

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(1-(2-(N,N-диизопропиламино)етил-1,2,4-триазол-3-ил)метил-3-(S)-фенил-морфолин

(a) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(1-(2-хидроксиетил)-1,2,4-триазол-3-ил)метил-3-(S)-фенилморфолин

Съединението, получено в Описание 19, (3.90 g, 7.8 mM) се нагрява (60°C) в диметилформамид (20 ml), съдържащ 2-бромметанол (1.66 ml, 23.4 mM) и калиев карбонат (3.23 g, 23.4 mM) в продължение на 2 часа. Реакционната смес се излива в етилацетат и се промива с вода и със солен разтвор, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Двата изомера се пречистват и разделят върху силициев диоксид при елуиране със смеси метанол/дихлорметан (3.06g).
MS (ES^+) m/z 545.

(b) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-фенил-4-(1-(2-тозилоксиетил)-1,2,4-триазол-3-ил)метил-морфолин

Алкохолът от етап (a), по-горе, (1.81 g, 3.22 mM) се разтваря в дихлорметан (20 ml) и се прибавят тозилхлорид (1.84 g, 9.66 mM) и триетиламин (1.34 ml,9.66 mM), след което реакционната смес се разбърква при стайна температура 18 часа. Разтворителят се отстранява и остатъкът се разтваря отново в етилацетат, промива се с вода и със солен разтвор, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Продуктът се пречиства върху силициев диоксид, елуиране със смеси метанол/-дихлорметан (1.87 g).

(c) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(1-(2-(N,N-диизопропиламино)етил)-1,2,4-триазол-3-ил)метил-3-(S)-фенилморфолин

Тозилатът от етап (b), по-горе, (0.29 g, 0.41 mM) се разтваря в диметилформамид (5 ml) и се прибавят дипропиламин (0.18 ml, 1.24 mM) и триетиламин (0.18 ml, 1.24 mM), след което реакционната смес се нагрява в херметизирана тръба в продължение на 18 часа. Остатъкът се разтваря в етилацетат, промива се с вода и със солен разтвор, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Продуктът се пречиства върху силициев диоксид, елуиране със смеси метанол/дихлорметан, при което се получава съединението от заглавието (0.095 g).

^{1}H ЯМР (360 MHz, d_6-DMSO) δ 8.31 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.46-7.42 (2H, m), 7.36 (2H, s), 7.32-7.22 (3H, m), 4.89-4.92 (1H, q, J=6.5Hz), 4.34 (1H, d, J=2.8Hz), 4.18-4.04 (3H, m), 3.60-3.56 (3H, m), 3.09 (1H, d, J=13.6Hz), 3.94 (1H, d, J=11.5Hz), 2.71 (2H, t, J=5.8Hz), 2.44-2.40 (1H, m), 2.30 (4H, t, J=7.0Hz), 1.34 (3H, d, J=6.5Hz), 1.32-1.20 (4H, m), 0.73 (6H, t, J=7.4Hz).

M/S$^+$ 628.

Съединенията, получени съгласно примери 64 до 74 в таблица 3, се получават по аналогичен начин на този, описан в пример 63, като се използват съответният 1,2,4-триазол-3-илметилморфолин и съответният амин.

ПРИМЕР 75

2-(R)-(1-(R)-3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси-4-(5-(N,N-диметиламинометил)-1,2,4-триазол-3-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин

(a) 2-(R)-(1-(R)-3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(1-(тетрахидро-2-пиранил)-5-(N,N-диметиламинометил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метилморфолин

Съединението, получено в Описание 5 (1 g, 2.28 mM) се разтваря в изопропанол (20 ml), прибавят се 3,5-бис(хлорметил)-1-(тетрахидро-2-пиранил)-1H-1,2,4-триазол (1.14 g, 4.57 mM) (получен по метода на Bradshaw, *J.Het.Chem.* (1986), 23, 361) и калиев карбонат (0.95 g, 6.84 mM) и реакционната смес се загрява до 60°C в продължение на 18 часа. След това се прибавя диметиламин (3 екв.) и реагентите се прехвърлят в херметизирана тръба и се нагряват още 18 часа. Разтворителите се отстраняват и остатъкът се пречиства върху силициев диоксид, елуиране със смеси метанол/дихлорметан-амоняк, при което се получава съединението от заглавието (0.62 g)

(b) 2-(R)-(1-(R)-3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-(N,N-диметиламинометил)-1,2,4-триазол-3-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин

Защитеният амин от етап (a), по-горе, (0.62 g,0.94 mM) се разтваря в метанол (15 ml), обработва се със солна киселина в метанол (1N, 25 ml) и се разбърква при стайна температура в продължение на 1 час. Разтворителят се отстранява и остатъкът се пречиства върху силициев диоксид, елуиране със смеси от метанол-дихлорметан-амоняк, при което се получава съединението от заглавието (0.48 g).

^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (1H, s), 7.30-7.22 (2H, m), 6.97 (2H, s), 6.85 (2H, t, J=8.7Hz), 4.72-4.66 (1H, q, J=6.5Hz), 4.15 (1H, d, J=2.8Hz), 4.15-4.07 (1H, m), 3.63 (1H, d, J=14.4Hz), 3.48 (4H, s), 3.44-3.41 (1H, m), 3.38 (1H, d, J=2.8Hz), 3.16 (1H, d,

J=14.5Hz), 2.81 (1H, d, J=11.1Hz), 2.50-2.39 (1H, m), 2.15 (6H, s) и 1.27 (3H, d, J=6.6 Hz).

M/S ES^+ 576.

ПРИМЕР 76

4-(5-(N,N-диметиламинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(R)-(3-метилтио-5-(трифлуорметил)-фенил)етокси)морфолин

Съединението, получено в пример 57, (270 mg, 0.51 mmola) се загрява до 120°C с натриев тиометилат (178 mg, 2.55mmola) в безводен диметилформамид (10 ml) в продължение на 2 до 5 часа. Охладеният разтвор се разрежда с вода (150 ml), екстрахира се с етилацетат (4 x 40 ml), суши се над магнезиев сулфат и се концентрира във вакуум, като се получава сурово масло (372 mg), което се пречиства чрез флаш хроматография върху силикагел в 5-10% метанол/дихлорметан до получаване на съединението от заглавието във вид на вискозна смолиста/стъкловидна маса (170 mg, 60%).

^{1}H ЯМР (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1.31 (3H, d, J=6.6Hz), 2.17 (6H, s), 2.28 (3H, s), 2.47 (1H, dt, J=12.1, 3.4Hz), 2.82 (1H, d, J=11.6Hz), 3.14 (1H, d, J=13.9Hz), 3.35 (2H, m), 3.46 (1H, d, J=13.5Hz), 3.52 (1H, dd, J=11.2, 1.9Hz), 3.70 (1H, d, J=13.9Hz), 4.14 (1H, dt, J=11.6Hz), 4.26 (1H, d, J=2.7Hz), 4.66 (1H, q, J=6.5Hz), 6.64 (2H, s), 6.99 (2H, t, J=8.6Hz), 7.11 (1H, s), 7.41 (2H, br s), 10.0-10.8 (1H, vbr s).

MS (ES^+) m/z 554 (M+1, 100%).

ПРИМЕР 77

3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(R)-(3-метилтио-5-(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-пиролидинометил-1,2,3-триазол-4-ил)метилморфолин

Съединението от заглавието се получава, под формата на пенесто вещество, от съединението, получено в пример 18, съгласно метода, описан в пример 76 (620 mg,81%).

^{1}H ЯМР (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (3H, d, J=6.6Hz), 1.79 (4H, br s), 2.36 (3H, s), 2.5-2.6 (5H, m), 2.87 (1H, d, J=11.7Hz), 3.23 (1H, d, J=13.9Hz), 3.43 (1H, d, J=2.8Hz), 3.57-3.64 (2H, m), 3.71 (1H, d, J=13.7Hz), 3.78 (1H, d, J=14.0Hz), 4.21 (1H, m), 4.33 (1H, d, J=2.8Hz), 4.74 (1H, q, J=6.5Hz), 6.71 (2H, s), 7.06 (2H, t, J=8.5Hz), 7.19 (1H, s), 7.47 (2H, br s).

MS (ES^+) m/z 580 (M+1, 100%).

ПРИМЕР 78

3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(R)-(3-метилтио-5-(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-морфолинометил-1,2,3-триазол-4-ил)метилморфолин

Съединението от заглавието се получава, под формата на пенесто вещество, от съединението, получено в пример 19, съгласно метода, описан в пример 76 (126 mg, 66%).

^{1}H ЯМР (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (3H, s, J=6.6Hz), 2.37 (3H, s), 2.32-2.49 (4H, m), 2.54 (1H, dt, J=11.9, 3.4Hz), 2.90 (1H, d, J=11.7Hz), 3.25 (1H, d, J=13.9Hz), 3.48 (1H, d, J=13.5Hz), 3.57-3.68 (7H, m), 3.82 (1H, d, J=14.1Hz), 4.23 (1H, m), 4.35 (1H, q, J=2.8Hz), 4.75 (1H, q, J=6.5Hz), 6.71 (2H, s), 7.06 (2H, t, J=8.7Hz), 7.19 (1H, s), 7.49 (2H, br s).

MS (ES^+) m/z 596 (M+1, 55%), 203 (100%).

ПРИМЕР 79

4-(5-(N,N-диметиламинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метил-2-(R)-(1-(R)-(3-метилтио-5-(трифлуорметил)фенил)етокси)-3(S)-фенилморфолин

Съединението от заглавието се получава, под формата на пенесто вещество, от триазола, получен в пример 102, съгласно метода, описан в пример 76 (116 mg, 36%).

^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39 (3H, d, J=6.5Hz), 2.24 (6H, s), 2.32 (3H, s), 2.59 (1H, dt, J=11.8, 3.3Hz), 3.25 (1H, d, J=13.8Hz), 3.38-3.44 (2H, m), 3.52 (1H, d, J=13.6Hz), 3.62 (1H, dd, J=11.2, 1.8Hz), 3.81 (1H, d, J=13.9Hz), 4.23 (1H, m), 4.39 (1H, d, J=2.6Hz), 4.75 (1H, q, J=6.5Hz), 6.71 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.34-7.41 (3H, m), 7.49 (2H, br s).

MS (ES^+) m/z 536 (M+1, 100%).

ПРИМЕР 80

4-(5-(N,N-диметиламинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(R)-(3-трет.-бутилтио-5-(трифлуорметил)фенил)етокси)фенилморфолин

Съединението от заглавието се получава, под формата на пенесто вещество, от съединението, получено в пример 57, съгласно метода, описан в пример 76 (117 mg, 68%).

^{1}H ЯМР (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1.19 (9H, s), 1.42 (3H, d, J=6.6Hz), 2.23 (6H, s), 2.57 (1H, dt, J=12.0, 3.5Hz), 2.92 (1H, d, J=11.6Hz), 3.24 (1H, d, J=13.9Hz), 3.39-3.44 (2H, m), 3.51 (1H, d, J=14.8Hz), 3.62 (1H, m), 3.80 (1H, d, J=13.9Hz), 4.23 (1H, m), 4.41 (1H, d, J=2.7Hz), 4.77 (1H, q, J=6.5Hz), 6.89 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.31-7.35 (3H, m), 7.46 (2H, br s), 7.51 (1H, s).

MS (ES^+) m/z 578 (M+1, 100%).

ПРИМЕР 81

4-(5-(N,N-диметиламинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(R)-(3-метилсулфинил-5-(трифлуорметил)фенил)етокси)морфолин

Тиоетерът, получен в пример 76, (155 mg, 0.28 mmola) се разтваря в трифлуороцетна киселина (800 µl), охладена до 0°C и се обработва с 2.0M разтвор на трифлуорпероцетна киселина в трифлуороцетна киселина (153 µl,0.308 mmola), при разбъркване в продължение на 30 минути. Реакционната смес се излива в 0.5M разтвор на натриев бикарбонат (50 ml), екстрахира се с дихлорметан (3 x 15 ml), суши се над магнезиев сулфат и се концентрира във вакуум. Полученото сурово твърдо вещество (200 mg) се пречиства чрез флаш хроматография върху силикагел в 8%метанол/дихлорметан, при което се получава съединението от заглавието под формата на неразделени стереоизомери, като бяло пенесто вещество (81 mg, 51%).

^{1}H ЯМР (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 и 1.46 (3H общо, 2 x d, J=6.6Hz), 2.24 (6H, s), 2.56 (1H, m), 2.59 и 2.62 (3H общо, 2 x s), 2.88 (1H, d, J=11.9Hz), 3.23 и 3.26 (1H общо, 2 x d, J=13.9Hz), 3.42-3.55 (3H, m), 3.62 (1H, br d, J=11.3Hz), 3.75 и 3.79 (1H общо, 2 x d, J=14.4Hz),. 4.22 (1H, m), 4.32 и 4.35 (1H общо 2 x d, J=2.7Hz), 4.89 (1H, m), 6.85 (1/2H, s), 7.04-7.13 (3H, m), 7.24 (1/2H, s), 7.50 (2H, br s), 7.73 и 7.75 (1H общо, 2 x s);

MS (ES^+) m/z 570 (M+1, 100%).

ПРИМЕР 82

3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(R)-(3-метилсулфинил-5-(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-пиролидинометил-1,2,3-триазол-4-ил)метилморфолин

Съединението от заглавието се получава под формата на смес от неразделени стереоизомери, като пенесто вещество и се използва съединението, получено в пример 77 като се прилага методът, описан в пример 81 (90 mg, 63%).

^{1}H ЯМР (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 и 1.46 (3H общо, 2 x d, J=6.6), 1.86 (4H, br s), 2.50-2.60 (1H, m), 2.59 и 2.62 (3H общо, 2 x s), 2.70-2.90 (5H, m), 3.24 и 3.26 (1H, 2 x d, J=14.0), 3.46 (1H, d, J<2), 3.62 (1H, br d, J=11.2), 3.71-3.86 (3H, m), 4.20 (1H, m), 4.32 и 4.35 (1H общо 2 x d, J=2.7), 4.89 (1H, m), 6.89 (1/2H, s), 7.03-7.13 (3H, m), 7.25 (1/2H, s), 7.49 (2H, br s), 7.73 и 7.75 (1H общо, 2 x s);

MS (ES^+) m/z 596 (M+1, 100%).

ПРИМЕР 83

3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(R)-(3-метилсулфинил-5-(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-морфолинометил-1,2,3-триазол-4-ил)метилморфолин

Съединението от заглавието се получава под формата на смес от неразделени стереоизомери, като пенесто вещество. Използва се съединението, получено в пример 78 като се прилага методът, описан в пример 81 (113 mg, 92%).

^{1}H ЯМР (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1.3 и 1.41 (3H общо, 2 x d, J=6.6), 2.54 и 2.57 (3H общо, 2 x s), 2.54-2.65 (1H, m), 2.82-2.89 (1H, m), 3.05-3.25 (4H, vbr s), 3.35 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.72 и 3.74 (1H, 2 x d, J=14.5), 3.85-4.22 (6H, m), 4.29 и 4.33 (1H, 2 x d, J=2.5), 4.81 (1H, m), 6.99-7.09 (3.05H, m), 7.30 (1/2H, s), 7.42 (2H, br s), 7.64 и 7.66 (1H общо, 2 x s);

MS (ES^+) m/z 612 (M+1, 100%).

ПРИМЕР 84

3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(R)-(3-метилсулфонил-5-(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-морфолинометил-1,2,3-триазол-4-ил)метилморфолин

Сулфоксидът, получен в пример 83 (78 mg, 0.128 mmola) се разтваря в трифлуороцетна киселина (500 µl), охладена до 0°C и се обработва с 2.0M разтвор на трифлуорпероцетна киселина в трифлуороцетна киселина (70 µl, 0.140 mmola), при разбъркване в продължение на 2 часа и 30 минути. След това се добавя още един еквивалент трифлуороцетна киселина (70 µl, 0.140 mmola) и продуктът се пречиства след 3 часа, като се следва метода, описан в пример 81, при което се получава съединението от заглавието във вид на пенесто вещество (27 mg, 34%).

^{1}H ЯМР (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (3H, d, J=6.6Hz), 2.38-2.45 (4H, m), 2.57 (1H, dt, J=11.9, 3.5), 2.90 (1H, d, J=11.7Hz), 2.96 (3H, s), 3.26 (1H, d, J=14.0Hz), 3.46-3.51 (2H, m), 3.56-3.68 (6H, m), 3.79 (1H, d, J=14.1Hz), 4.22 (1H, m), 4.35 (1H, d, J=2.8Hz), 4.90 (1H, q, J=6.8Hz), 7.07 (2H, t, J=8.6Hz), 7.17 (1H, s), 7.50 (2H, br d), 7.67 (1H, s), 7.97 (1H, s).

MS (ES^+) m/z 628 (M+1, 100%).

ПРИМЕР 85

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-4-флуорфенил)-4-(2-(5-((S)-(+)-2-метоксиметилпиролидинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)етил)морфолин

Етап А

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(бут-3-инил)-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин

Разтвор, получен в Описание 5 (1.24 g; 1 екв.), 3-бутин-1-ол-тозилат (1.43 g, 2.5 екв.), калиев карбонат (1.32 g, 3.7 екв) и натриев йодид (кат.) в сух диметилформамид (7 ml) се нагряват при 100°C в продължение на 12 часа. След охлаждане до стайна температура, реакционната смес се разделя между вода и етилацетат. Слоевете се разделят и водната фаза се екстрахира с етилацетат двукратно. Събраните органични фази се сушат над магнезиев сулфат и се концентрират, остатъкът се пречиства чрез хроматография (хексани/етилацетат 9:1→4:1), при което се получава съединението от заглавието във вид на бистро безцветно масло.

MS m/z 490 (MH^+).

Етап B

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(4-хидроксибут-3-инил)морфолин

Ацетиленът от етап A (1.2 g; 1.0) се разтваря в сух тетрахидрофуран (5 ml), след което се охлажда до -78°C и се прибавя n-BuLi (2.5M в хексан; 1 ml; 1.05 екв.). Реакционната смес се разбърква при -78°C в продължение на 1 час, след което се пропуска HCHO-газ да барботира през разтвора до насищането на последния. Реакционната смес се затопля до стайна температура и се разбърква 1 час. Следва обработване с амониев хлорид/етилацетат и пречистване върху силикагел (хексани/етилацетат 9:1→4:1), при което се получава съединението от заглавието във вид на бистро гъсто масло.

MS m/z 520 (MH^+).

Етап C

2-((R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси-4-(4-хлоробут-3-инил)-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин

Алкохолът от етап B (0.42 g; 1 екв) се разтваря в сух тетрахидрофуран (5 ml) под азот и се прибавят последователно трифосген (84 mg; 0.35 екв.) и пиридин (128 µl; 2.0 екв.). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 30 минути, след което се разрежда с етилацетат и се промива с вода и със солен разтвор. Следва сушене над магнезиев сулфат и концентриране до жълто масло. Последното се пречиства чрез хроматография (хексани/етилацетат 9:1→4:1), при което се получава съединението от заглавието във вид на бистро гъсто масло.
MS m/z 538, 540 (MH^+).

Етап D

N-(4-азидобут-3-инил)-2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин

Хлоридът от етап C (0.23 g; 1 екв.) и NaN_3 (31 mg; 1 екв.) в диметилсулфоксид (0.8 ml) се разбъркват при стайна температура в продължение на 14 часа. Обработване с амониев хлорид/етилацетат дава съединението от заглавието във вид на масло, което се използва без допълнително пречистване.

Етап E

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(2-(5-((S)-(+)-2-метоксиметилпиролидинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)етил)морфолин

Разтвор на азида от етап D (0.205 g; 1 екв.) и (S)-(+)-2-метоксиметилпиролидин (114 µl; 3 екв.) се нагряват при 80°C под азот, разтворителят се отстранява във вакуум и остатъкът

се пречиства чрез хроматография, като се използват CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 (98:2:0.1 и след това 97:3:0.1) за елуиране и се получава съединението от заглавието във вид на бяло пенесто вещество.

^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (1H, s), 7.24 (2H, m), 7.14 (2H, s), 6.95 (2H, t, J=8.7Hz), 4.87 (1H, q, J=6.5Hz), 4.30 (2H, m), 3.95 (1H, d, J=14Hz), 3.70 (1H, dd, J=11.3Hz), 3.53-3.34 (7H, m), 3.19 (1H, d, J=11.6Hz), 2.86-2.56 (6H, m), 2.29 (1H, m), 2.09 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.70 (3H, m), 1.45 (3H, d, J=6.5Hz).

MS m/z=660.

ПРИМЕР 86

2-(R-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)-4-(5-(N,N-диметиламинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин

Етап А

2-(R-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-трет.-бутилдиметилсилилоксиетокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин

Продуктът от Описание 21 (2 g) се разтваря в безводен дихлорметан (16 ml), под азот и се охлажда до 0°C. След това се прибавят 2,6-лутидин (0.5 ml) и трет.-бутилдиметилтрифлуорметансулфонат (1.0 ml) и сместа се разбърква 15 минути. Реакционната смес се промива с вода и със солен разтвор, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява във вакуум. Пречистване с колона от силициев диоксид и елуиране с 20%-50% етилацетат/бензин дава съединението от заглавието във вид на безцветно масло.

^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 0.04 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.87 (9H, s), 3.15-3.36 (2H, m), 3.64-3.70 (2H, m), 3.90-3.96 (1H, m), 4.10 (1H,

d, J=2.2Hz), 4.22-4.53 (1H, m), 4.53 (1H, d, J=2.2Hz), 4.91 (1H, t, J=5.9Hz), 7.04-7.14 (2H, m), 7.29-7.36 (4H, m), 7.74 (1H, br, s). MS m/z=567.

Етап B

2-(R-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-трет.-бутил-диметилсилилоксиетокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(4-хлорбут-2-инил)морфолин

Съединението от заглавието се получава във вид на бистро масло като се работи аналогично на етап (a) от пример 12, метод B и се използва продуктът, получен в етап A, по-горе. ^{1}H ЯМР (360 MHz, $CDCl_3$) δ 0.00 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.91 (9H, s), 2.95-3.09 (2H, m), 3.40 (2H, br s), 3.72-3.83 (3H, m), 4.01 (1H, dd, J=10.2, J=5.5Hz), 4.25 (2H, m), 4.50 (2H, m), 4.9 (1H, t, J=5.9Hz), 7.15 (2H, t, J=8.7Hz), 7.29 (2H, s), 7.52 (2H, br, s), 7.76 (1H, s).

Етап C

2-(R-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-трет.-бутил-диметилсилилоксиетокси)-4-(5-(N,N-диметиламинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин

Съединението от заглавието се получава като се работи аналогично на етапи (b) и (c) от пример 12, метод B и се използва продуктът, получен в етап B, по-горе.
^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 0.02 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.88 (9H, s), 2.30 (6H, s), 2.60-2.70 (1H, m), 2.93-2.98 (1H, br d, J=11.6Hz), 3.30 (1H, d, J=13.8Hz), 3.48-3.63 (3H, m), 3.68-3.74 (2H, m), 3.84-3.97 (2H, m), 4.33-4.41 (1H, m), 4.46 (1H, d,J=2.8Hz), 4.90 (1H, t, J=5.6Hz), 7.16 (2H, t, J=8.7Hz), 7.25 (2H, br, s), 7.59 (2H, vbr m), 7.74 (1H, br s).

Етап D

2-(R-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)-4-(5-(N,N-диметиламинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин

Продуктът от етап C, по-горе, (0.2 g) се разбърква в безводен тетрахидрофуран (2 ml) с тетрабутиламониев флуорид (1.0M) в тетрахидрофуран (0.42 ml) в продължение на 30 минути. Сместа се разделя между разтвор на амониев хлорид и етилацетат и органичният слой се промива с вода и със солен разтвор, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява във вакуум. След пречистване върху гравитационна колона от силициев диоксид и при елуиране с 4-10% MeOH/0.1% NH_4OH/-дихлорметан се получава съединението от заглавието.
^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 2.26 (6H, s), 2.51 (1H, m), 3.09 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.51-3.63 (4H, m), 3.78 (2H, d, J=13.8Hz), 4.30-4.36 (2H, m), 4.88 (1H, m), 7.07-7.10 (4H, m), 7.50 (2H, vbr s), 7.59 (1H, br s).

ПРИМЕР 87

2-(R-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-N-етил-N-изопропиламинометил)-1(или 2, или 3)-метил-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-фенилморфолин

Продуктът от пример 101 (2 g) се разтваря в N,N-диметилформамид (4 ml) при стайна температура под азот. Прибавя се йодметан и след това натриев хидрид (60%) (14 mg) и сместа се разбърква 16 часа. Реакционната смес се разделя между етилацетат и вода и органичният слой се промива двукратно с вода и след това със солен разтвор, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява във вакуум. След пречистване върху гравитационна колона от силициев диоксид и при елуиране със

100% етилацетат, следвано от 10% метанол/0.1% NH_4OH/дихлорметан, се получава съединението от заглавието.

^{1}H ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 0.85 (9H, m), 1.44 (3H, d, J=6.6Hz), 2.25-2.40 (2H, m), 2.57-2.68 (1H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 2.96 (1H, br d, J=13.5Hz), 3.15 (1H, d, J=13.5Hz), 3.38 (1H, d, J=2.7Hz), 3.44 (2H, s), 3.60-3.73 (2H, m), 4.07 (3H, s), 4.18 (1H, m), 4.35 (1H, d, J=2.8Hz), 4.83 (1H, m), 7.15 (2H, br s), 7.33 (3H, m), 7.48 (2H, vbr s), 7.61 (1H, br s).

MS (ES^+) m/z=613 (MH^+,100%).

ПРИМЕР 88

2-(R-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(2,3-дихидро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-ил)метилморфолин

Съединението, получено в Описание 6 (0.5 g), N-карбометокси-2-хлорацетамидразон (Описание 23) (182 g) и калиев карбонат (0.3 g) се суспендират в диметилформамид (3.6 ml) и сместа се загрява до 60°C в продължение на 2 часа. След това, сместа се загрява до 140°C още 2 часа. Сместа се охлажда и неорганичните вещества се отстраняват чрез филтруване през целит. Разтворителят се отстранява във вакуум ацеотропно с ксилен. Остатъкът се пречиства чрез флаш хроматография върху силициев диоксид, като се използва 1-10% метанол в дихлорметан. Получава се съединението от заглавието под формата на бял прах (300 mg).

^{1}H ЯМР (360 MHz, DMSO-d_6) δ 2.38-2.41 (1H, m), 2.78 (1H, d, J=14.0Hz), 2.81-2.84 (1H, m), 3.36 (1H, d, J=14.0Hz), 3.45-3.48 (1H, m), 3.52 (1H, d, J=3.0Hz), 3.58-3.61 (2H, m), 4.81 (1H, t, J=6.0Hz), 4.88 (1H, br t), 7.09 (2H, t, J=9.0Hz), 7.33 (2H, s), 7.50 (2H, br t), 7.85 (1H, s), 11.26 (1H, s), 11.30 (1H, s).

MS (Cl^+) m/z 551 (M^+1, 10%), 454 (M^+-CH_2триазолон, 20).

ПРИМЕР 89

2-(R-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-хидрокси-етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(1,2,4-триазол-3-ил)метил-морфолин

Съединението от Описание 6 (270 mg), безводен калиев карбонат (250 mg) и N-формил-2-хлорацетамидхидразон (92 mg) (получен по метода на I. Yanagisawa, *J. Med. Chem.* (1984), 27, 849) се нагряват при 60°C в безводен диметилформамид в продължение на 1 час и след това при 140°C 2 часа. Реакционната смес се охлажда и се разрежда с вода (100 ml). Продуктът се екстрахира с етилацетат (3 x 50 ml) и органичният слой се промива със солен разтвор, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява във вакуум. Остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силициев диоксид, елуиране със 7% метанол в дихлорметан. Получава се съединението от заглавието (200 mg, 60%) във вид на бяло твърдо вещество.

^{1}H ЯМР (360 MHz, DMSO-d_6) δ 2.47 (1H, t, J=9.0Hz), 2.89 (1H, d, J=11.0Hz), 3.18 (1H, d, J=14.0Hz), 3.44-3.49 (1H, m), 3.55-3.61 (4H, m), 3.64 (1H, d, J=6.0Hz), 4.25 (1H, t, J=11.0Hz), 4.34 (1H, d, J=3.0Hz), 4.81 (1H, t, J=5.0Hz), 7.11 (2H, t, J=9.0Hz), 7.34 (2H, s), 7.52 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.19 (1H, br s).

MS (Cl) m/z 535 (M+1, 10%).

ПРИМЕР 90

4-(2,3-дихидро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(S)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)морфолин

Съединението, получено в Описание 22 (350 mg), N-карбометокси-2-хлорацетамидразон (Описание 23) (150 mg) и калиев карбонат (150 mg) в диметилформамид се нагряват при 60°C в продължение на 3 часа докато се изразходват всички изходни вещества. След това, сместа се нагрява при 140°C още 3 часа. Сместа се охлажда и неорганичните вещества се отстраняват чрез филтруване през целит. Остатъкът се изпарява, като се използва ксилен за ацеотропно отделяне на остатъчния диметилформамид. Остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силициев диоксид, като се използва 1-10% метанол в дихлорметан като елуент. Получава се съединението от заглавието под формата на пореста вещество, което се прекристализира от етер.

^{1}H ЯМР (360 MHz, DMSO-d_6) δ 2.34-2.46 (1H, m), 2.74-2.84 (2H, m), 3.34-3.43 (3H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 4.21-4.31 (2H, m), 4.68 (1H, t, J=5.0Hz), 4.90 (1H, t, J=7.0Hz), 6.54 (1H, d, J=9.0Hz), 6.88 (1H, s), 7.14 (t, J=9.0Hz), 7.42 (1H, d, J=9.0Hz), 7.44 (2H, m).

ПРИМЕР 91

4-(2,3-дихидро-2-оксо-1,3-имидазол-4-ил)метил-2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил-2-хидроксиетокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин

Смес от съединението, получено в Описание 6 (2 g), 4-бромметил-1,3-диацетил-2-имидазолон (1.38 g) (получен по метода на Dolan и Dushinsky, *JACS* (1948) 70, 657) и калиев карбонат (1.2 g) в диметилформамид (14 ml) се разбърква при стайна температура 30 минути, докато цялото количество изходен морфолин взаимодейства. Сместа се разрежда с вода (150 ml) и се екстрахира с етилацетат (3 x 50 ml). Събраните

екстракти се промиват със солен разтвор и органичният разтворител се изпарява във вакуум. Остатъчното масло се разтваря в етанол (20 ml) и се прибавя метиламин (2 ml от 8M разтвор в етанол). Разтворът се разбърква 1 час и разтворителят се отстранява във вакуум. Остатъчното масло се пречиства върху силициев диоксид, като се използва 1-10% метанол в дихлорметан като елуент. Получава се желаният продукт като бяло пореста вещество (2 g, 83%). Това вещество по-нататък се обработва с метанолен хлороводород, при което се получава бяло твърдо вещество, което се прекристализира от вода.

^{1}H ЯМР (360 MHz, DMSO-d_6) δ 2.22-2.34 (1H, m), 2.62 (1H, d, J=14.0Hz), 2.89 (1H, app d, J=11.0Hz), 3.26 (1H, d, J=14.0Hz), 3.38 (1H, d, J=3.0Hz), 3.43-3.50 (1H, m), 3.57-3.62 (2H, m), 4.19-4.28 (1H, m), 4.32 (1H, d, J=3.0Hz), 4.81 (1H, t, J=5.5Hz), 4.93 (1H, t, J=6.0Hz), 6.00 (1H, s), 7.09 (1H, t, J=9.0Hz), 7.33 (2H, s), 7.54 (2H, br t), 7.86 (1H, s), 9.63 (1H, s), 9.83 (1H, s).

MS (CI) m/z 550 (M+1, 20%), 454 (80) 116(100).

ПРИМЕР 92

4-(2,3-дихидро-2-оксо-5-пиролидинометил-1,3-имидазол-4-ил)метил-2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил-2-хидроксиетокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин

Смес от съединението, получено в Описание 6 (1.8 g), 4,5-бис(бромметил)-1,3-диацетил-2-имидазолон (2.20 g) (получен по метода на Dolan и Dushinsky, *JACS* (1948) 70, 657) и калиев карбонат в диметилформамид (13 ml) се разбърква при стайна температура 10 минути, докато цялото количество от изходни продукти взаимодейства. Към получената кафява смес се прибавя на капки пиролидин (1.65 ml, излишък), което води до

протичане на екзотермична реакция. Разтворителят се отстранява във вакуум, а остатъкът се екстрахира с етилацетат (3 x 50 ml) и се промива със солен разтвор. Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат и разтворителят се изпарява във вакуум. Кафявият остатък се пречиства чрез C_{18} силикагел-обратнофазова хроматография при средно налягане, като се използва като елуент 30% ацетонитрил в 0.1% воден разтвор на трифлуороцетна киселина. Получава се продуктът от заглавието като жълтеникаво-кафяво твърдо вещество.

^{1}H ЯМР (360 MHz, DMSO-d_6) δ 1.61 (4H, br s), 2.26-2.30 (5H, m), 2.66 (1H, d, J=14.0Hz), 2.83-2.87 (1H, br d), 3.02 (1H, d, J=13.5Hz), 3.15 (1H, d, J=13.5Hz), 3.23 (1H, d, J=14.0Hz), 3.37 (1H, d, J=3.0Hz), 3.42-3.47 (1H, m), 3.57-3.60 (2H, m), 4.17-4.24 (1H, m), 4.32 (1H, d, J=3.0Hz), 4.79 (1H, t, J=5.5Hz), 4.89 (1H, t, J=5.5Hz), 7.08 (2H, t, J=9.0Hz), 7.32 (2H, s), 7.56 (2H, mc), 7.85 (1H, s), 9.61 (1H, s), 9.65 (1H, s).

MS (Cl^+) m/z 633 (M^++1), 454 (50%).

ПРИМЕР 93

2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-фосфорил-оксиетокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(2,3-дихидро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-ил)метилморфолин

Съединението от пример 88 (200 mg) в сух тетрахидрофуран (1 ml) се обработва с дибензилоксидиетиламинофосфин (200 mg) и тетразол (100 mg). Реакционната смес се разбърква в продължение на 2 часа, след което се обработва с още 100 mg дибензилоксидиетиламинофосфин и след 1 час с тетразол (100 mg). Реакционната смес се разбърква още 1 час, след което се прибавя 4-метилморфолин-N-оксид (1.0 g) и разбъркването продължава още 16 часа. Реакционната смес се

излива в разтвор на калиев карбонат и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрува се, изпарява се и се пречиства чрез хроматография върху силикагел, като се използва като елуент метанол/-дихлорметан (4:96), при което се получава масло. Последното се разтваря в метанол (2 ml) и се прибавят амониев формиат (100 mg) и паладиев хидроксид (20% върху въглен). Реакционната смес се загрява до температурата на кипене на разтворителя 1 час, след което се филтрува, изпарява и суши сублимационно от ацетонитрил/вода, за да се получи амониевата сол на съединението от заглавието (93 mg).

^{1}H ЯМР (360 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.53 (2H, s), 7.36 (2H, m), 7.06 (2H, t, J=7.2Hz), 4.96 (1H, t, J=5.4Hz), 4.34 (1H, d, J=3.6Hz), 4.29 (1H, t, J=11.2Hz), 3.92-3.85 (1H, m), 3.68-3.63 (1H, m), 3.62-3.55 (1H, m), 3.49 (1H, d, J=3.6Hz), 3.38 (1H, d, J=14.4Hz), 2.82-2.79 (1H, m), 2.77 (1H, d, J=14.4Hz), 2.41-2.35 (1H, m),

MS (ES^+) 631 (M+H).

ПРИМЕР 94

2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-фосфорилоксиетокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(1,2,4-триазол-3-ил)метилморфолин

Амониевата сол на съединението от заглавието се получава от съединението от пример 89, като се работи по метода, описан в пример 93.

^{1}H ЯМР (250 MHz, D_6-DMSO + 0.1% TFA) δ 8.74 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.68 (2H, br s), 7.54 (2H, s), 7.30 (2H, t, J=8.7Hz), 5.16 (1H, dd, J=7Hz и 5Hz), 4.72 (1H, d, J=1Hz), 4.66 (1H, d, J=1Hz), 4.42

(1H, t, J=11Hz), 3.95-4.27 (3H, m), 3.72 (1H, d, J=11Hz) и 3.41-3.55 (1H, m).

ПРИМЕР 95

4-(2,3-дихидро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(S)-фенил-2-(R)-(1-(S)-(3-(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)морфолин

Получава се от съединението от Описание 30, като се следва метода, илюстриран в пример 88.

MS (Cl^+) m/z 465 ($(M+1)^+$, 71%).

ПРИМЕР 96

4-(2,3-дихидро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-ил)метил-2-(R)-(1-(S)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)-3-(S)-фенилморфолин

Съединението от Описание 27 (600 mg), N-карбометокси-2-хлорацетамидразон (271 mg) и калиев карбонат (258 mg) взаимодействат в диметилформамид съгласно метода, описан в пример 88. Получава се горният продукт като бяло твърдо вещество, което се прекристализира от етер/хексан (220 mg, 30%).

^{1}H ЯМР (360 MHz, DMSO-d_6) δ 2.38 (1H, m), 2.78 (1H, d, J=14.0Hz), 2.84 (1H, s), 3.38-3.39 (2H, m), 3.45 (1H, d, J=14.0Hz), 3.50 (1H, d, J=3.0Hz), 3.56 (1H, d, J=11.0Hz), 4.26 (1H, t, J=11.0Hz), 4.34 (1H, d, J=3.0Hz), 4.68 (1H, t, J=6.0Hz), 4.85 (1H, t, J=6.0Hz), 6.40 (1H, d, J=9.0Hz), 6.96 (1H, s), 7.33 (3H, m), 7.36 (1H, d, J=9.0Hz), 7.49 (2H, m).

MS (Cl^+) m/z 483 (M+1, 20%).

ПРИМЕР 97

4-(2,3-дихидро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-ил)метил-2-(R)-(1-(S)-3-флуор-5-(трифлуорметил)фенил)-2-фосфорилоксиетокси)-3-(S)-фенилморфолин

Амониевата сол на горното съединение се получава от съединението от пример 96, като се работи по метода, описан в пример 93.

^{1}H ЯМР (360 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (1H, s), 7.49-7.29 (5H, m), 7.38 (1H, d, J=10.8Hz), 6.96 (1H, s), 6.45 (1H, d, J=10.8Hz), 4.84 (1H, d, J=7.28Hz), 4.34 (1H, d, J=3.6Hz), 4.28 (1H, t, J=10.8Hz), 3.80-3.76 (1H, m), 3.57 (1H, d, J=3.6Hz), 3.57-3.49 (2H, m), 3.47 (1H, d, J=14.4Hz), 2.83-2.76 (1H, m), 2.78 (1H, d, J=14.4Hz), 2.46-2.36 (1H, m).

ПРИМЕР 98

2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)-4-(2,3-дихидро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-ил)метил-3-(S)-фенилморфолин

Съединението от Описание 17 взаимодейства с N-карбометокси-2-хлорацетамидразон (Описание 23) и калиев карбонат съгласно метода, описан в пример 88. Получава се горният продукт като бяло твърдо вещество.

^{1}H ЯМР (360 MHz, DMSO-d_6) δ 2.42 (1H, dt, J=12.0, 3.5Hz), 2.76 (1H, d, J=14.0Hz), 2.83 (1H, d, J=12.0Hz), 3.39 (1H, d, J=14.0Hz), 3.44-3.47 (1H, m), 3.50 (1H, d, J=3.0Hz), 3.60 (2H, m), 4.22-4.28 (1H, m), 4.40 (1H, d, J=3.0Hz), 4.77-4.83 (2H, m), 7.25-7.34 (3H, m), 7.41 (2H, s), 7.48-7.50 (2H, m), 7.82 (1H, s), 11.20 (1H, s), 11.25 (1H, s).

MS (CI) m/z 533 (M+1, 30%) 434 (20), 117 (100).

ПРИМЕР 99

2(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил-2-фосфорил-оксиетокси)-4-(2,3-дихидро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-ил)метил-3-(S)-фенилморфолин

Амониевата сол на горното съединение се получава от съединението от пример 98, като се работи по метода, описан в пример 93.

^{1}H ЯМР (360 MHz, d_6-DMSO) δ 11.26 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.48-7.24 (7H, m), 4.95 (1H, t, J=5.4), 4.39 (1H, d, J=3.6), 4.29 (1H, t, J=11.2), 3.92-3.89 (1H, m), 3.60-3.64 (1H, m), 3.55-3.59 (1H, m), 3.48 (1H, d, J=3.6), 3.42 (1H, d, J=14.4), 2.84-2.79 (1H, m), 2.78 (1H, d, J=14.4), 2.42 (1H, m).

ВЕТХ върху колона от Zorbax Z-Ph (250 x 4.6 mm i.d. 5μM), елуиране с 40% ацетонитрил в 25 mM KH_2PO_4 с 0.2% триетиламин (pH 3.0), скорост на потока 1 мл/мин, УВ детектор 210 nM. Време на задържане 4.68 мин.

ПРИМЕР 100

3-(S)-фенил-4-(1,2,4-триазол-3-ил)-2-(R)-(1-(S)-3-(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)морфолин

Получава се хидрохлоридна сол на горното съединение от съединението от Описание 30, като се работи по метода, илюстриран в пример 89.

MS (ES^+) m/z 449 ($(M+1)^+$100%).

Съединенията, съгласно примери 101 и 102 в таблица 2 се получават аналогично на метода, описан в пример 12, Метод В, като се използват съответният N-(4-азидобут-2-инил)морфолин и съответният амин.

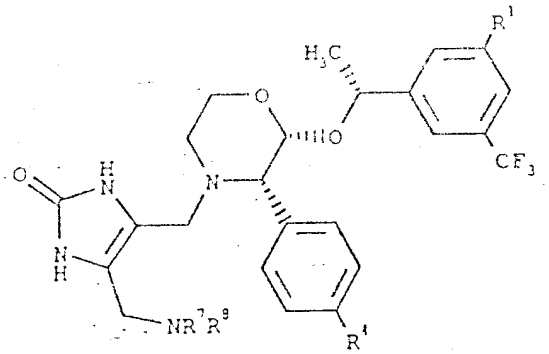


ТАБЛИЦА 1

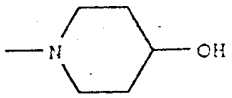
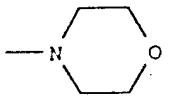
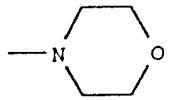
Пр. No.	R^1	R^4	$-NR^7R^8$	ДАННИ
5	CF_3	F		MS (CI^+) m/z 635 (M^++H). Анал. Изчисл. за $C_{30}H_{31}F_7N_4O_2$: C, 54.89; H, 5.24; N, 8.38. Намерено: C, 54.63; H, 5.32; N, 8.38%.
6	F	F		^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (1H, br s), 8.17 (1H, br s), 7.37 (2H, br m), 7.04-7.11 (3H, m), 6.77 (1H, s), 6.33 (1H, d, J=9.0Hz), 4.75 (1H, m), 4.17-4.30 (2H, m), 3.58-3.69 (5H, m), 3.44 (1H, d, J=14.0Hz), 3.38 (1H, d, J=3.0Hz), 3.13 (2H, dd, J=19.91, 14.0Hz), 2.91 (1H, d, J=11.5Hz), 2.75 (1H, d, J=14.01Hz), 2.34 (5H, m), 1.41 (3H, d, J=6.5Hz). MS (CI^+) m/z 583.
7	CF_3	F		^{1}H NMR (360MHz, DMSO) δ 9.71 (1H, s), 9.65 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.55 (2H, br s), 7.37 (2H, s), 7.07 (2H, t, J=8.85Hz), 4.91 (1H, m), 4.31 (1H, d, J=2.83Hz), 4.07 (1H, m), 3.61 (1H, br d, J=10.76Hz), 3.51 (4H, m), 3.36 (1H, d, J=2.70Hz), 3.27 (1H, d, J=10.34Hz), 3.08 (1H, d, J=13.6Hz), 2.93 (1H, d, J=13.6Hz), 2.86 (1H, d, J=11.51Hz), 2.61 (1H, d, J=13.6Hz), 2.27 (5H, m), 1.35 (3H, d, J=6.55Hz). MS (CI^+) m/z = 633.

ТАБЛИЦА 1 (ПРОДЪЛЖЕНИЕ)

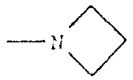
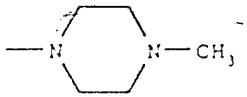
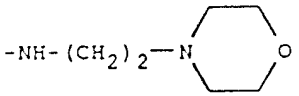
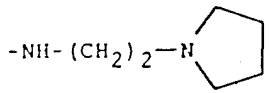
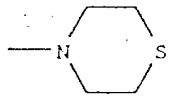
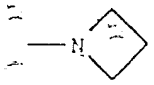
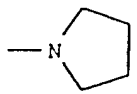
Пр. No.	R^1	R^4	$-NR^7R^8$	ДАННИ
8	CF_3	F		^1H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (1H, br s), 8.14 (1H, br s), 7.64 (1H, s), 7.38 (2H, br s), 7.09 (4H, m), 4.86 (1H, m), 4.22 (2H, m), 3.64 (1H, d, J=9.34Hz), 3.38 (2H, m), 3.16 (6H, m), 2.93 (1H, d, J=11.28Hz), 2.75 (1H, d, J=11.3Hz), 2.36 (1H, m), 2.05 (2H, m), 1.45 (3H, d, J=6.59Hz). MS (CI^+) m/z 603.
9	CF_3	F		^1H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.38 (2H, m), 7.06 (4H, m), 4.86 (1H, m), 4.28 (1H, d, J=2.8Hz), 4.19 (1H, d, J=11.47Hz), 3.64 (1H, d, J=9.41Hz), 3.38 (2H, m), 3.13 (2H, dd, J=13.61, 17.28Hz), 2.92 (1H, d, J=11.5Hz), 2.73 (1H, d, J=11.5Hz), 2.28-2.40 (12H, m), 1.45 (3H, d, J=6.6Hz). MS (CI^+) m/z 646
10	CF_3	F		^1H NMR (250MHz, DMSO) δ 10.52 (½H, s), 9.87 (½H, s), 9.80 (½H, s), 9.66 (½H, s), 8.32 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.53 (2H, br s), 7.37 (2H, br s), 7.09 (2H, m), 4.93 (1H, m), 4.32 (1H, d, J=2.76Hz), 4.02 (2H, m), 3.62 (1H, d, J=11.78Hz), 3.52 (5H, m), 3.26 (2H, m), 2.86 (1H, m), 2.59 (1H, m), 2.31 (6H, m), 1.97 (3H, d, J=7.37Hz), 1.36 (3H, d, J=6.24Hz). MS (CI^+) m/z 676
11	CF_3	F		^1H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (1H, s), 7.39 (2H, br s), 7.12 (2H, s), 7.04 (2H, m), 4.86 (1H, m), 4.28 (1H, d, J=2.7Hz), 4.18 (1H, m), 4.10 (1H, s), 3.67 (1H, s), 3.60 (1H, m), 3.39 (2H, m), 2.36-2.92 (10H, m), 2.07 (1H, s), 1.95 (4H, m), 1.45 (3H, d, J=6.53Hz).

ТАБЛИЦА 1 (ПРОДЪЛЖЕНИЕ)

Пр.No.	R^1	R^4	$-NR^7R^8$	ДАННИ
38	CF_3	F		^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 (1H, s), 8.94 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.71 (2H, br m), 7.13 (2H, s), 7.06 (2H, t, J=8.7Hz), 4.86 (1H, q, J=6.4Hz), 4.30 (1H, d, J=2.8Hz), 4.24 (1H, m), 3.64 (1H, d, J=9.6Hz), 3.43 (1H, d, J=14Hz), 3.37 (1H, d, J=2.8Hz), 3.20 (1H, d, J=14Hz), 3.10 (1H, d, J=14Hz), 2.95 (1H, d, J=11.3Hz), 2.75 (1H, d, J=14Hz), 2. 62 (8H, s), 2.35 (1H, m), 1.49 (3H, d, J=6.4Hz). MS m/z 647 (MH^+).
39	F	F		^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 10.06 (1H, s), 8.85 (1H, s), 7.40 (2H, br s), 7.08 (3H, t, J=8.7Hz), 6.77 (1H, s), 6.33 (1H, d, J=8.7Hz), 4.75 (1H, q, J=6.4Hz), 4.29 (1H, d, J=2.8Hz), 4.22 (1H, m), 3.62 (1H, d, J=9.8Hz), 3.49 (1H, d, J=14Hz), 3.38 (1H, d, J=2.8Hz), 3.16 (5H, m), 2.96 (1H, d, J=11.4Hz), 2.81 (1H, d, J=14Hz), 2.40 (1H, m), 2.05 (2H, m), 1.40 (3H, d, J=6.4Hz). MS m/z 553 (MH^+).
40	F	F	$-N(CH_3)_2$	^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (3H, d, J=6.6Hz), 2.20 (6H, s), 2.34 (1H, m), 2.75 (1H, d, J=14.1Hz), 2.92 (1H, d, J=11.4Hz), 3.09 (2H, m), 3.37 (1H, d, J=2.8Hz), 3.44 (1H, d, J=14.1Hz), 3.62 (1H, m), 4.22-4.29 (2H, m), 4.75 (1H, m), 6.33 (1H, d, J=9.0Hz), 6.77 (1H, s), 7.08 (3H, m), 7.37 (2H, br s), 8.18 (1H, s), 8.92 (1H, s). MS (ES^+) m/z 540.
41	F	F		^{1}H NMR (360MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (2H, br s), 7.07 (3H, t, J=8.5Hz), 6.77 (1H, s), 6.33 (1H, d, J=8.5Hz), 4.76 (1H, q, J=6.4Hz), 4.28 (1H, d, J=2.7Hz), 4.22 (1H, m), 3.62 (1H, d, J=9.8Hz), 3.49 (1H, d, J=14Hz), 3.37 (1H, d, J=2.8Hz), 3.28 (2H, s), 2.91 (1H, d, J=7.9Hz), 2.75 (1H, d, J=9.7Hz), 2.45 (4H, m), 2.33 (1H, m), 1.74 (4H, m), 1.41 (3H, d, J=6.4Hz).

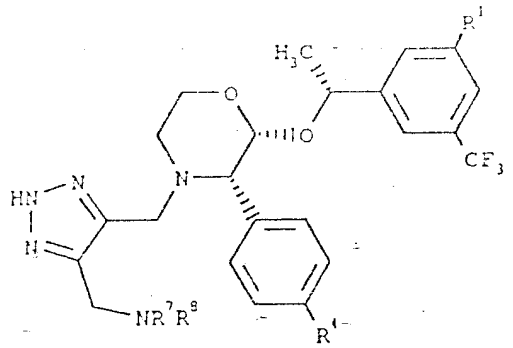


ТАБЛИЦА 2

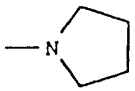
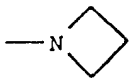
Пр. No.	R^1	R^4	$-NR^7R^8$	ДАННИ
14	CF_3	F	$-NHCH_3$	HRMS (EI$^+$) (намер. M$^+$, 561.1975. $C_{25}H_{26}F_7N_5O_2$, определ. M$^+$, 561.1975). Анализ Изчисл. за: $C_{25}H_{26}F_7N_5O_2.0.5H_2O$: C, 52.54; H, 4.94; N, 12.25; Намерено: C, 52.67; H, 4.64; N, 12.08%.
15	CF_3	F	$-NH_2$	MS m/z (Cl$^+$) 548 (M+H).
16	CF_3	F		Анализ Изчислено за: $C_{28}H_{30}F_7N_5O_2$: C, 55.90; H, 5.03; N, 11.64; Намерено: C, 55.71; H, 4.86; N, 11.53%. MS m/z (Cl$^+$) 602 (M+H).
17	F	F		^{1}H NMR (360MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (3H, d, J=6.6), 2.13 (2H, qn, J=7.1), 2.55 (2H, dt, J=12.0, 3.4), 2.88 (1H, d, J=11.7), 3.22-3.45 (5H, m), 3.57-3.66 (4H, m), 3.80 (1H, d, J=14.0), 4.20 (1H, dt, J=11.6, 2.1), 4.32 (1H, d, J=2.9), 4.76 (1H, q, 6.5), 6.39 (1H, d, J=8.9), 6.80 (1H, s), 7.05-7.12 (3H, m), 7.48 (2H, br s). MS (Cl$^+$) m/z 538 (M+1, 100%).

ТАБЛИЦА 2 (ПРОДЪЛЖЕНИЕ)

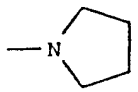
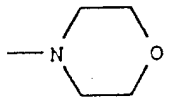
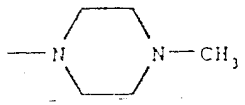
Пр. No.	R^1	R^4	$-NR^7R^8$	ДАННИ
18	F	F		^{1}H NMR (360MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (3H, d, J=6.6), 1.81 (4H, br s), 2.53-2.61 (5H, m), 2.89 (1H, d, J=11.7), 3.27 (1H, d, J=14.0), 3.45 (1H, d, J=2.8), 2.59-3.63 (1H, m), 3.63 (1H, d, J=13.7), 3.73 (1H, d, J=13.7), 3.83 (1H, d, J=14.0), 4.21 (1H, dt, J=11.6, 2.1), 4.32 (1H, d, J=2.8), 4.76 (1H, q, J=6.5), 6.37 (1H, d, J=9.1), 6.80 (1H, s), 7.05-7.10 (3H, m), 7.46 (2H, br s). MS (CI^+) 552 (M+1, 100%).
19	F	F		^{1}H NMR (360MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (3H, d, J=6.6), 2.4-2.5 (4H, m), 2.56 (1H, dt, J=11.9, 3.4), 2.90 (1H, d, J=11.6), 3.30 (1H, d, J=14.1), 3.48-3.52 (2H, m), 3.58-3.71 (6H, m), 3.85 (1H, d, J=14.2), 4.23 (1H, dt, J=11.6, 2.3), 4.33 (1H, d, J=2.8), 4.77 (1H, q, J=6.5), 6.37 (1H, d; J=8.8), 6.80 (1H, s), 7.05-7.10 (3H, m), 7.46 (2H, br s). MS (CI^+) m/z 568 (M+1, 100%).
20	H	F	$-N(CH_3)_2$	^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (3H, d, J=6.5), 2.25 (6H, s), 2.55 (1H, dt, J=11.8, 3.4), 2.91 (1H, d, J=11.6), 3.23 (1H, d, J=13.9), 3.41-3.64 (4H, m), 3.80 (1H, d, J=13.9), 4.24 (1H, t, J=11.5), 4.33 (1H, d, J=2.7), 4.77 (1H, q, J=6.5), 6.80 (1H, d, J=7.7), 6.95 (1H, s), 7.06 (2H, t, J=8.7), 7.16 (1H, t, J=7.7), 7.36 (1H, d, J=7.8), 7.48 (2H, br s), 9.3-9.9 (1H, br s). MS (CI^+) 508 (M+1, 100%).
21	CF_3	F		^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (1H, s), 7.48 (2H, br s), 7.15 (2H, s), 7.05 (2H, t, J=8.7Hz), 4.86 (1H, q, J=6.6Hz), 4.30 (1H, d, J=2.7Hz), 4.21 (1H, br t, J=11.4Hz), 3.77 (1H, d, J=13.9Hz), 3.67 (1H, d, J=14.0Hz), 3.65 (1H, m), 3.56 (1H, d, J=14.0Hz), 3.43 (1H, d, J=2.7Hz), 3.20 (1H, d, J=13.9Hz), 2.85 (1H, d, J=11.5Hz), 2.56-2.48 (9H, m), 2.31 (3H, s), 1.42 (3H, d, J=6.6Hz).

ТАБЛИЦА 2 (ПРОДЪЛЖЕНИЕ)

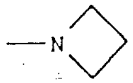
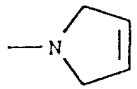
Пр. No.	R^1	R^4	$-NR^7R^8$	ДАННИ
25	CF_3	F		^{1}H NMR (360MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (3H, d, J=6.6Hz), 2.14 (2H, m), 2.55 (1H, dd, J=3.4, 11.9Hz), 2.87 (1H, d, J=11.9Hz), 3.21-3.44 (6H, m), 3.58-3.67 (3H, m), 3.75 (1H, d, J=14.0Hz), 4.2 (1H, t, J=9.3Hz), 4.31 (1H, d, J=2.8Hz), 4.85 (1H, m), .06 (2H, t, J=8.7Hz), 7.16 (1H, s), 7.47 (2H, br s), 7.63 (1H, s).
26	CF_3	F		^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (3H, J=6.7Hz), 2.57 (1H, dd, J=3.4, 11.9Hz), 2.90 (1H, d, J=11.6Hz), 3.23 (1H, d, J=3.9Hz), 3.45-3.66 (6H, m), 3.75-3.84 (3H, m), 4.08-4.26 (1H, m), 4.31 (1H, d, J=2.8Hz), 4.86 (1H, m), 5.78 (2H, s), 7.05 (2H, t, J=8.7Hz), 7.15 (2H, s), 7.47 (2H, brt), 7.64 (1H, s).
27	CF_3	F	$-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$	^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (3H, d, J=6.58Hz), 2.73 (5H, m), 2.95 (1H, d, J=11.8Hz), 3.23 (1H, d, J=13.9Hz), 3.37 (6H, s), 3.41-3.49 (5H, m), 3.63-3.86 (4H, m), 4.18 (1H, t, J=11.5Hz), 4.30 (1H, d, J=2.8Hz), 4.84 (1H, m), 7.06 (2H, t, J=8.7Hz), 7.14 (2H, s), 7.45 (2H, br t), 7.63 (1H, s). MS (ES^+) m/z 664 (MH^+, 100%).
31	CF_3	H	$-N(CH_3)CH_2CH(OCH_3)_2$	^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 (3H, d, J=6.5Hz), 2.17 (3H, s), 2.53 (2H, d, J=5.0Hz), 2.60-2.73 (1H, br dt), 2.95 (1H, br d), 3.30 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.31 (1H, d, J=14.0Hz), 3.44 (1H, d, J=2.7Hz), 3.56 (1H, d, J=2.0Hz), 3.64 (1H, br d), 3.82 (1H, d, J=14.0Hz), 4.20-4.29 (1H, br t), 4.36 (1H, d, J=2.7Hz), 4.47 (1H, t, J=5.0Hz), 4.85 (1H, q, J=6.5Hz), 7.14 (2H, s), 7.27-7.38 (3H,m), 7.45 (2H, br s), 7.61 (1H, s). MS (ES) m/z 632 (M++1, 100%)

ТАБЛИЦА 2 (ПРОДЪЛЖЕНИЕ)

Пр. No.	R^1	R^4	$-NR^7R^8$	ДАННИ
32	CF_3	H	$-NH(CH_2)_2OCH_3$	^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (3H, d, J=6.5Hz), 2.50 (1H, dt, J=3.4, 12.0Hz), 2.79-2.87 (3H, m), 3.16 (1H, d, J=14.0Hz), 3.35 (3H, s), 3.41 (1H, d, J=2.7Hz), 3.51-3.67 (3H, m), 3.75-3.87 (3H, m), 4.24 (1H, br t), 4.36 (1H, d, J=2.7Hz), 4.87 (1H, q, J=6.5Hz), 7.16 (2H, s), 7.33-7.39 (3H, m), 7.46 (2H, m), 7.61 (1H, s). MS (ES) m/z 588 (M^++1, 100%).
33	CF_3	H	$-N(CH_3)(CH_2)_2OCH_3$	^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 (3H, d, J=6.5Hz), 2.24 (3H, s), 2.58 (2H, t, J=3.5Hz), 2.65 (1H, br t), 2.94 (1H, br d), 3.29 (1H, d, J=9.5Hz), 3.36 (3H, s), 3.43 (1H, d, J=2.0Hz), 3.49 (2H, t, J=3.5Hz), 3.56 (2H, s), 3.63 (1H, dd, J=1.3, 7.75Hz), 3.80 (1H, d, J=9.5Hz), 4.23 (1H, dt, J=1.5, 8.0Hz), 4.36 (1H, d, J=2.0Hz), 4.84 (1H, q, J=6.5Hz), 7.15 (2H, s), 7.32-7.36 (3H, m), 7.45 (2H, m), 7.61 (1H, s). MS (ES) m/z 602 (M^++1, 100%).
34	CF_3	H	$-N[CH(CH_3)_2](CH_2)_2OCH_3$	^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 0.99 (3H, d, J=6.5Hz), 1.02 (3H, d, J=6.5Hz), 1.43 (3H, d, J=6.5Hz), 2.64-2.71 (3H, m), 2.91-2.98 (2H, m), 3.26(1H, d, J=14.0Hz), 3.39 (6H, s), 3.43 (1H, d, J=2.6Hz), 3.49-3.81 (3H, m), 4.22 (1H, dt, J=2.0, 11.5Hz), 4.35 (1H, d, J=2.6Hz), 4.86 (1H, q, J=6.5Hz), 7.14 (2H, s), 7.31-7.35 (3H, m), 7.45 (2H, m), 7.61 (1H, s). MS (ES) m/z 630 (M^++1, 100%).

ТАБЛИЦА 2 (ПРОДЪЛЖЕНИЕ)

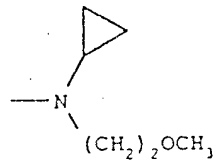
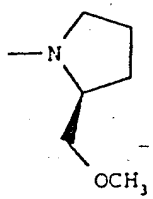
Пр.No.	R^1	R^4	$-NR^7R^8$	ДАННИ
35	CF_3	H		^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 0.29-0.42 (4H, m), 1.43 (3H, d, J=6.5Hz), 1.63 (1H, br qn), 2.72 (2H, t, J=5.0Hz), 2.7-2.74 (1H, m), 3.02-3.07 (1H, m), 3.27-3.37 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.43 (1H, d, J=2.8Hz), 3.55 (2H, t, J=5.0Hz), 3.62-3.70 (3H, m), 3.82 (1H, d, J=14.0Hz), 4.25 (1H, br t), 4.34 (1H, d, J=2.8Hz), 4.84 (1H, q, J=6.5Hz), 7.13 (2H, s), 7.33-7.36 (3H, m), 7.43 (2H, m), 7.61 (1H, s). MS (ES) m/z 628 (M^++1, 100%).
36	CF_3	H	$-N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$	^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 0.85 (6H, t, J=7.25Hz), 1.14-1.38 (9H, m), 1.44 (3H, d, J=6.5Hz), 2.34 (4H, br t), 2.63-2.73 (2H, m), 2.97 (1H, m), 3.34 (1H, d, J=14.0Hz), 3.41-3.47 (3H, m), 3.64 (1H, dd, J=2.0, 11.0Hz), 3.79 (1H, d, J=14.0Hz), 4.26 (1H, br t), 4.35 (1H, d, J=2.8Hz), 4.84 (1H, q, J=6.5Hz), 7.14 (2H, s), 7.32-7.35 (3H, m), 7.43 (2H, m), 7.61 (1H, s).
37	CF_3	H	$-N[CH(CH_3)_2]_2$	^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 1.01 (12H, d, J=7.25Hz), 1.43 (3H, d, J=6.5Hz), 2.68 (1H, dt, J=3.5, 12.5Hz), 2.92-3.02 (3H, m), 3.32 (1H, d, J=14.0Hz), 3.44 (1H, d, J=2.8Hz), 3.48 (1H, br d), 3.52-3.72 (2H, m), 3.77 (1H, d, J=14.0Hz), 4.24 (1H, br t), 4.36 (1H, d, J=2.8Hz), 4.85 (1H, q, J=6.5Hz), 7.14 (2H, s), 7.32-7.35 (3H, m), 7.45 (2H, m), 7.61 (1H, s).
43	CF_3	F		^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (3H, d, J=6.6Hz), 1.52-1.92 (4H, m), 2.26 (1H, m), 2.61-2.77 (2H, m), 2.93 (2H, m), 3.26 (2H, d, J=14.0Hz), 3.36 (5H, m), 3.61-3.89 (4H, m), 4.23 (1H, m), 4.30 (1H, d, J=2.8Hz), 4.86 (1H, m), 7.06 (2H, t, J=8.8Hz), 7.15 (2H, s), 7.46 (2H, br s), 7.63 (1H, s). MS (ES^+) m/z 645.

ТАБЛИЦА 2 (ПРОДЪЛЖЕНИЕ)

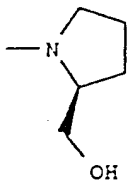
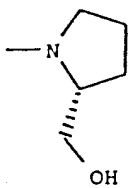
Пр. No.	R^1	R^4	$-NR^7R^8$	ДАННИ
44	CF_3	F	$-N[CH(CH_3)_2]_2$	^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 1.30 (6H, d, J=6.5Hz), 1.31 (6H, d, J=6.5Hz), 1.75 (3H, d, J=6.6Hz), 2.95 (1H, m), 3.20-3.31 (3H, m), 3.57 (1H, d, J=14.1Hz), 3.78 (2H, m), 3.92-4.05 (3H, m), 4.53 (1H, m), 4.62 (1H, d, J=2.80Hz), 5.17 (1H, m), 7.35 (2H, t, J=8.7Hz), 7.46 (2H, s), 7.76 (2H, m), 7.94 (1H, s). MS (ES^+) m/z 631.
45	CF_3	F	$-N(CH_2CH_2CH_3)CH_2CH_2OH$	^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (1H, s), 7.49 (2H, br s), 7.17 (2H, s), 7.06 (2H, t, J=8.7Hz), 4.86 (1H, q, J=6.5Hz), 4.31 (1H, d, J=2.7Hz), 4.26 (1H, t, J=9.6Hz), 3.74 (1H, d, J=13.7Hz), 3.60 (5H, m), 3.44 (1H, d , J=2.7Hz), 3.15 (1H, d, J=13.7Hz), 2.96 (1H, d, J=11.7Hz), 2.68-2.49 (5H, m), 1.56-1.42 (5H, m), 0.87 (3H, t, J=7.3Hz). MS m/z 634 (MH^+).
46	CF_3	F		^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (1H, s), 7.57 (2H, br s), 7.15 (2H, s), 7.06 (2H, t, J=8.7Hz), 4.86 (1H, q, J=6.5Hz), 4.30 (2H, m), 3.82 (2H, m), 3.64 (2H, d, J=13.5Hz), 3.44 (1H, d, J=2.6Hz), 3.32 (2H, m), 3.15-3.03 (3H, m), 2.88 (1H, m), 2.66-2.47 (2H, m), 1.87 (1H, m), 1.81-1.64 (3H, m), 1.43 (3H, d, J=6.5Hz). MS m/z 632 (MH^+).
47	CF_3	F		^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (1H, s), 7.57 (2H, br s), 7.15 (2H, s), 7.06 (2H, t, J=8.7Hz), 4.86 (1H, q, J=6.5Hz), 4.32 (1H, d, J=2.7Hz), 4.22 (1H, m), 3.88 (1H, d, J=14.1Hz), 3.74 (1H, d, J=14.0Hz), 3.64-3.54 (3H, m), 3.44 (2H, m), 3.20 (1H, d, J=14Hz), 3.00-2.81 (3H, m), 2.55 (1H, m), 2.34 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.71 (3H, m), 1.44 (3H, d, J=6.5Hz). MS m/z 632 (MH^+).

ТАБЛИЦА 2 (ПРОДЪЛЖЕНИЕ)

Пр. No.	R^1	R^4	$-NR^7R^8$	ДАННИ
48	CF_3	F	$-N[CH(CH_3)_2]CH_2CH_2OH$	^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (1H, s), 7.49 (2H, br s), 7.27 (2H, s), 7.06 (2H, t, J=8.7Hz), 4.86 (1H, q, J=6.5Hz), 4.31 (1H, d, J=2.7Hz), 4.14 (1H, m), 3.76-3.43 (7H, m), 3.17 (1H, d, J=13.8Hz), 3.04-2.89 (2H, m), 2.75-2.53 (3H, m), 1.43 (3H, d, J=6.5Hz), 1.5 (6H, d, J=6.6Hz). M/S m/z 634 (MH^+).
49	CF_3	F	$-N(CH_3)C(CH_3)_3$	^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (1H, s), 7.45 (2H, br s), 7.15 (2H, s), 7.05 (2H, t, J=8.74Hz), 4.87 (1H, q, J=6.58Hz), 4.31 (1H, d, J=2.79Hz), 4.23 (1H, m), 3.75 (1H, d, J=14.16Hz), 3.64 (1H, m), 3.54 (1H, d, J=14.40Hz), 3.48 (1H, d, J=14.40Hz), 3.46 (1H, d, J=2.79Hz), 3.32 (1H, d, J=14.16Hz), 2.94 (1H, d, J=11.73Hz), 2.65 (1H, td, J=10.33, 3.51Hz), 2.09 (3H, s), 1.45 (3H, d, J=6.58Hz), 1.15 (9H, s). M/S (ES^+) 618.
50	CF_3	F	2,5-диметилпиролидино	MS (ES^+) m/z 629 (MH^+, 100%)
51	CF_3	F	$-N(CH_2CH_3)_2$	^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 1.00 (6H, t, J=7.2Hz), 1.44 (3H, d, J=6.6Hz), 2.46-2.55 (4H, m), 2.62 (1H, m), 2.91 (1H, d, J=11.7Hz), 3.27 (1H, d, J=14.0Hz), 3.46 (1H, d, J=2.7Hz), 3.56 (2H, s), 3.62 (1H, m), 3.77 (1H, d, J=14.1Hz), 4.24 (1H, m), 4.31 (1H, d, J=2.8Hz), 4.86 (1H, m), 7.05 (2H, t, J=8.7Hz), 7.15 (2H, s), 7.47 (2H, br s), 7.64 (1H, s). MS (ES^+) m/z 603
52	CF_3	H	$-N(CH_3)_2$	Анализ Изчислено за: $C_{26}H_{29}N_5O_2F_6.HCl.H_20$: C, 51.03; H, 5.27; N, 11.44. Намерено: C, 51.21; H, 5.24; N, 11.10%. M.pt. 127-129°C.

ТАБЛИЦА 2 (ПРОДЪЛЖЕНИЕ)

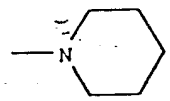
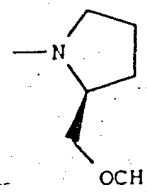
Пр. No.	R^1	R^4	$-NR^7R^8$	ДАННИ
53	CF_3	H	$-N(CH_2CH_3)_2$	^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 1.03 (6H, t, J=7.1Hz), 1.44 (3H, d, J=6.6Hz), 2.51-2.70 (5H, m), 2.93 (1H, d, J=11.6Hz), 3.32 (1H, d, J=14.1Hz), 3.44 (1H, d, J=2.7Hz), 3.57-3.66 (3H, m), 3.80 (1H, d, J=14.1Hz), 4.24 (1H, m), 4.35 (1H, d, J=2.7Hz), 4.85 (1H, m), 7.14 (2H, s), 7.27 (1H, s), 7.34 (3H, m), 7.45 (2H, br s), 7.61 (1H, s). MS (ES^+) m/z 585.
54	CF_3	H	$-N(CH_2CH_2CH_3)_2$	^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 0.82 (6H, t, J=7.4Hz), 1.35-1.46 (7H, m), 2.36 (4H, m), 2.66 (1H, m), 2.95 (1H, d, J=11.6Hz), 3.35 (1H, d, J=14.2Hz), 3.44 (1H, d, J=2.78Hz), 3.53 (2H, s), 3.64 (1H, m), 3.78 (1H, d, J=14.3Hz), 4.26 (1H, m), 4.35 (1H, d, J=2.8Hz), 4.85 (1H, m), 7.14 (2H, s), 7.33 (3H, m), 7.43 (2H, br s), 7.61 (1H, s). MS (ES^+) m/z 613.
55	CF_3	H		^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 1.44-1.56 (9H, m), 2.35 (4H, m), 2.61 (1H, m), 2.92 (1H, d, J=11.7Hz), 3.29 (1H, d, J=14.0Hz), 3.40-3.56 (3H, m), 3.83 (1H, d, J=14.0Hz), 4.24 (1H, m), 4.36 (1H, d, J=2.8Hz), 4.86 (1H, m), 7.15 (2H, s), 7.34 (3H, m), 7.47 (2H, br s), 7.61 (1H, s). MS (ES^+) m/z 597.
56	CF_3	H		^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (3H, d, J=6.6Hz), 1.52-1.91 (4H, m), 2.28 (1H, m), 2.66-2.75 (2H, m), 2.93 (2H, m), 3.28-3.43 (7H, m), 3.62 (2H, m), 3.80 (2H, d, J=14.2Hz), 4.22 (1H, m), 4.35 (1H, d, J=2.7Hz), 4.85 (1H, m), 7.14 (2H, s), 7.33 (3H, m), 7.44 (2H, br s), 7.61 (1H, s). MS (ES^+) m/z 627.

ТАБЛИЦА 2 (ПРОДЪЛЖЕНИЕ)

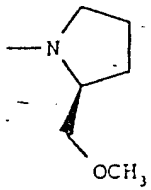
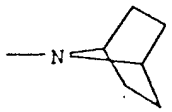
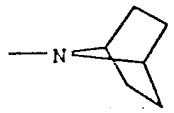
Пр. No.	R^1	R^4	$-NR^7R^8$	ДАННИ
57	F	F	$-N(CH_3)_2$	^{1}H NMR (360MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (3H, d, J=6.5Hz), 2.24 (6H, s), 2.57 (1H, m), 2.89 (1H, d, J=11.8Hz), 3.27 (1H, d, J=14.0Hz), 3.46 (2H, s), 3.52-3.63 (2H, m), 3.82 (1H, d, J=14.1), 4.22 (1H, t, J=10.4Hz), 4.76 (1H, m), 6.37 (1H, d, J=8.9Hz), 6.80 (1H, s), 7.05-7.10 (3H, m), 7.46 (2H, br s).
58	F	F	$-N(CH_2CH_3)_2$	^{1}H NMR (360MHz, $CDCl_3$) δ 1.01 (6H, t, J=7.1Hz), 1.39 (3H, d, J=6.6Hz), 2.48-2.63 (5H, m), 2.91 (1H, d, J=11.8Hz), 3.30 (1H, d, J=14.1Hz), 3.46 (1H, d, J=2.8Hz), 3.57 (2H, s), 3.60-3.63 (1H, m), 3.81 (1H, d, J=14.1Hz), 4.20-4.26 (1H, m), 4.32 (1H, d, J=2.8Hz), 4.76 (1H, m), 6.36 (1H, d, J=8.9Hz), 6.80 (1H, s), 7.04-7.09 (3H, m), 7.46 (2H, br s).
59				^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (2H, br s), 7.37 (3H, t, J=3.28Hz), 7.03 (1H, d, J=8.27Hz), 6.81 (1H, s), 6.23 (1H, d, J=9.32Hz), 4.76 (1H, q, J=6.57Hz), 4.34 (1H, d, J=2.80Hz), 4.22 (1H, m), 3.87-3.59 (4H, m), 3.43-3.32 (8H, m), 2.94 (2H, m), 2.72 (2H, m), 2.29 (2H, q, J=8.54Hz), 1.92-1.53 (4H, m), 1.39 (3H, d, J=6.59Hz).
60			$-N[CH(CH_3)_2]_2$	^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (2H, br s), 7.37 (3H, t, J=2.99Hz), 7.03 (1H, d, J=8.29Hz), 6.82 (1H, s), 6.23 (1H, d, J=9.08Hz), 4.76 (1H, q, J=6.55Hz), 4.35 (1H, d, J=2.83Hz), 4.24 (1H, td, J=1.60Hz, 2.31Hz), 3.82 (1H, d, J=14.20Hz), 3.68 (1H, d, J=13.92Hz), 3.63 (1H, m), 3.50 (1H, d, J=13.92Hz), 3.46 (1H, m), 3.36 (1H, d, J=14.20Hz), 2.97 (3H, m), 2.68 (1H, td, J=12.01Hz, 3.47Hz), 1.39 (3H, d, J=6.55Hz). MS m/z (ES^+) 564.

ТАБЛИЦА 2 (ПРОДЪЛЖЕНИЕ)

Пр. No.	R^1	R^4	$-NR^7R^8$	ДАННИ
61				^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (2H, br s), 7.36 (3H, t, J=3.01Hz), 7.03 (1H, d, J=8.29Hz), 6.81 (1H, s), 6.23 (1H, d, J=9.11Hz), 4.76 (1H, q, J=6.62Hz), 4.33 (1H, d, J=2.79Hz), 4.22 (1H, m), 3.85 (1H, d, J=14.06Hz), 3.62 (1H, m), 3.52 (2H, d, J=2.09Hz), 2.65 (1H, td, J=10.34Hz, 3.54Hz), 1.79 (4H, br m), 1.37 (8H, m). MS m/z (ES$^+$) 560.
62				^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (1H, s), 7.42 (2H, br s), 7.32 (3H, m), 7.13 (2H, s), 4.84 (1H, q, J=6.5Hz), 4.34 (1H, d, J=2.8Hz), 4.23 (1H, m), 3.81 (1H, d, J=14Hz), 3.63 (1H, dd, J=2.0, 11.2Hz), 3.48 (2H, s), 3.40 (1H, d, J=2.8Hz), 3.25 (1H, d, J=14Hz), 3.22 (2H, t, J=4.2Hz), 2.96 (1H, d, J=11.7Hz), 2.64 (1H, m), 1.76 (4H, m), 1.43 (3H, d, J=6.5Hz), 1.35 (4H, m). MS m/z 610 (MH$^+$).
101	CF_3	F	$-N[CH(CH_3)_2]CH_2CH_3$	^{1}H NMR (250MHz,$CDCl_3$) δ 0.87-0.95 (9H, m), 1.36 (3H, d, J=6.6Hz), 2.36-2.44 (2H, m), 2.61 (1H, dt, J=12.0Hz, 3.5Hz), 2.83-2.91 (2H, m), 3.28 (1H, d, J=14.1Hz), 3.37-3.45 (3H, m), 3.57 (1H, m), 3.72 (1H, d, J=14.1Hz), 4.17 (1H, dt, J=11.7Hz, 2.4Hz), 4.29 (1H, d, J=2.8Hz), 4.78 (1H, q, J=6.6Hz), 7.07 (2H, s), 7.24-7.29 (3H, m), 7.37 (2H, vbr s), 7.54 (1H, s). MS (ES$^+$) m/z 599 (MH$^+$, 100%).
102	F	H	$-N(CH_3)_2$	^{1}H NMR (360MHz,$CDCl_3$) δ 1.39 (3H, d, J=6.6Hz), 2.25 (6H, s), 2.60 (1H, dt, J=11.9, 3.5Hz), 2.91 (1H, d, J=11.5Hz), 3.31 (1H, d, J=14.0Hz), 3.41-3.63 (4H, m), 3.87 (1H, d, J=14.0Hz), 4.23 (1H, br t, J=11.6Hz), 4.35 (1H, d, J=2.8Hz), 4.76 (1H, q, J=6.5Hz), 6.27 (1H, d, J=9.2Hz), 6.83 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=8.3Hz), 7.34-7.40 (4H, m), 7.47 (2H, br s). MS (ES$^+$) m/z 508 (M+1, 100%).

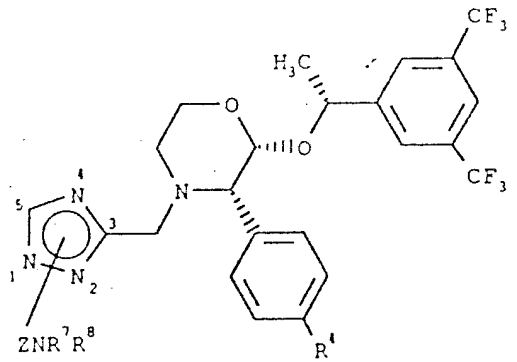


ТАБЛИЦА 3

Пр. No.	R^4	$-ZNR^7R^8$	ДАННИ
64	H	2 - $(CH_2)_2-N$	^{1}H NMR (360MHz, d_6-DMSO) δ 7.80 (2H, s), 7.54-7.48 (2H, m), 7.42 (2H, s), 7.36-7.28 (3H, m), 4.92-4.98 (1H, q, J=6.5Hz), 4.38 (1H, d, J=2.7Hz), 4.18-4.00 (3H, m), 3.70 (1H, d, J=14.0), 3.61 (1H, d, J=9.9Hz), 3.54 (1H, d, J=2.7Hz), 3.17 (1H, d, J=14.0Hz), 3.80-3.70 (1H, m), 2.58-2.50 (2H, m), 2.20-2.16 (4H, m), 1.37 (3H, d, J=6.5Hz), 1.32-1.28 (6H, m). M/S* 612.
65	H	1 - $(CH_2)_2-N$	^{1}H NMR (360MHz, DMSO) δ 8.35 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.46-7.40 (2H, m), 7.36 (2H, s), 7.32-7.22 (3H, m), 4.89-4.93 (1H, (1H, q, J=6.5), 4.34 (1H, d, J=2.8), 4.19 (2H, t, J=6.2), 4.09 (1H, t, J=11.2), 3.60-3.52 (3H, m), 3.09 (1H, d, J=13.6), 2.93 (1H, d, J=11.7), 2.61 (2H, t, J=6.4), 2.50-2.38 (1H,m), 2.36-2.32 (4H, m), 1.44-1.40 (6H, m), 1.34 (3H, d, J=6.5). M/S+1 612.
66	H	2 - $(CH_2)_2$-N$(CH_2CH_2CH_3)_2$	^{1}H NMR (360MHz, d_6-DMSO) δ 7.84 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.45-7.49 (2H, m), 7.42 (2H, s), 7.32-7.31 (3H, m), 4.92-4.98 (1H, q, J=6.5Hz), 4.38 (1H, d, J=2.7Hz), 4.07-4.11 (1H, m), 3.88-3.95 (2H, m), 3.68 (1H, d, J=14.2Hz), 3.61 (1H, d, J=11.4Hz), 3.53 (1H, d, J=2.7Hz), 3.20 (1H, d, J=14.2Hz), 2.80 (1H, d, J=11.4Hz), 2.65-2.49 (3H, s), 2.17 (4H, t, J=7.1Hz), 1.37 (3H, d, J=6.5Hz), 1.18-1.12 (4H, m), 0.67 (6H, t, J=7.2Hz). MS* 628.

ТАБЛИЦА 3 (ПРОДЪЛЖЕНИЕ)

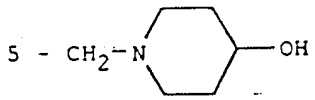
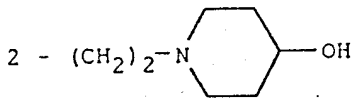
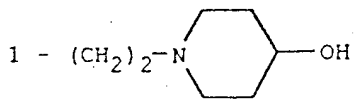
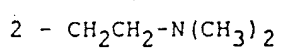
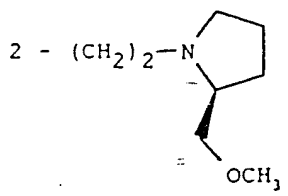
Пр. No.	R^4	$-ZNR^7R^8$	ДАННИ
67	H	5 - CH_2-N($CH_2CH_2CH_3$)$_2$	^{1}H NMR (250MHz,$CDCl_3$) δ 7.61 (1H, s), 7.48-7.40 (2H, m), 7.38-7.30 (3H, m), 7.13 (2H, s), 4.88-4.83 (1H, q, J=6.5Hz), 4.36 (1H, d, J=2.8Hz), 4.30 (1H, t, J=11.5Hz), 3.83 (1H, d, J=14.5Hz), 3.65-3.62 (1H, d, J=11.2Hz), 3.55 (1H, d, J=2.7Hz), 3.53 (1H, d, J=14.4Hz), 3.00 (1H, d, J=11.6Hz), 2.66-2.57 (1H, dxt, J=3.5 and 11.9Hz), 2.43 (4H, t, J=7.42Hz), 1.54-1.40 (9H, m), 0.87 (6H, t, J=7.3Hz). M/S ES$^+$ 614.
68	H	1 - CH_2CH_2-N(CH_3)$_2$	^{1}H NMR (250MHz,$CDCl_3$) δ 8.01 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.41-7.35 (2H, m), 7.29-7.19 (3H, m), 7.06 (2H, s), 4.79-4.75 (1H, q, J=6.5Hz), 4.29 (1H, d, J=2.80Hz), 4.29-4.19 (1H, m), 4.10 (2H, t, J=6.4Hz), 3.76 (1H, d, J=14.1Hz), 3.57-3.52 (2H, m), 3.26 (1H, d, J=14.1Hz), 2.92 (1H, d, J=11.8Hz), 2.63 (2H, t, J=6.3Hz), 2.52 (1H, dt, J=3.5 and 11.9Hz), 2.18 (6H, s), 1.36 (3H, d, J=6.6Hz). M/S ES$^+$ 572.
69	F		^{1}H NMR (250MHz,$CDCl_3$) δ 7.34 (1H, s), 7.18-7.08 (2H, m), 6.85 (2H, s), 6.74 (2H, t, J=8.7Hz), 4.60-4.55 (1H, q, J=6.4Hz), 4.03 (1H, d, J=2.8Hz), 4.04-3.94 (1H, m), 3.48 (1H, d, J=14.8Hz), 3.50-3.34 (4H, m), 3.26 (1H, d, J=2.8Hz), 3.03 (1H, d, J=14.7Hz), 2.66 (1H, d, J=11.7Hz), 2.58-2.42 (2H, m), 2.31 (1H, dt, J=3.4 and 11.9Hz), 2.08-1.94 (2H, m), 1.64-1.54 (2H, m), 1.40-1.24 (2H, m), 1.17 (3H, d, J=6.6Hz). M/S ES$^+$ 614.
70	H		^{1}H NMR (250MHz,$CDCl_3$) δ 7.80 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.58-7.42 (2H, m), 7.40-7.36 (3H, m), 7.15 (2H, s), 4.90-4.85 (1H, q, J=6.5Hz), 4.36 (1H, d, J=2.8Hz), 4.27-3.95 (3H, m), 3.82 (1H, d, J=14.0Hz), 3.64-3.60 (2H, m), 3.40 (1H, d, J=2.8Hz), 3.24 (1H, d, J=14.0Hz), 2.89 (1H, d, J=11.9Hz), 2.72-2.61 (5H, m), 2.09 (2H, t, J=9.5Hz), 1.80-1.62 (3H, m), 1.44 (3H, d, J=6.6Hz), 1.43-1.35 (2H, m). M/S ES$^+$ 628.

ТАБЛИЦА 3 (ПРОДЪЛЖЕНИЕ)

Пр. No.	R^4	$-ZNR^7R^8$	ДАННИ
71	H		^{1}H NMR (250MHz,$CDCl_3$) δ 8.11 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.50-7.44 (2H, m), 7.38-7.30 (3H, m), 7.13 (2H, s), 4.86-4.81 (1H, q, J=6.5Hz), 4.40-4.14 (4H, m), 3.83 (1H, d, J=14.2Hz), 3.78-3.60 (4H, m), 3.36 (1H, d, J=13.9Hz), 3.98 (1H, d, J=11.8Hz), 2.84-2.52 (5H, m), 2.34-2.18 (1H, m), 1.96-1.44 (5H, m), 1.44 (3H, d, J=6.5Hz). M/S ES$^+$ 628.
72	F		^{1}H NMR (250MHz,$CDCl_3$) δ 7.80 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.52-7.42 (2H, m), 7.18 (2H, s), 7.07 (2H, t, J=8.7Hz), 4.91-4.86 (1H, q), 4.32 (1H, d, J=2.8Hz), 4.24-4.06 (3H, m), 3.76 (1H, d, J=14.0Hz), 3.64-3.60 (1H, m), 3.44 (1H, d, J=2.8Hz), 3.24 (1H, d, J=13.9Hz), 2.82-2.60 (4H, m), 2.25 (6H, s), 1.62-1.56 (6H, m), 1.46 (3H, d, J=6.6Hz). M/S ES$^+$ 660.
73	F		^{1}H NMR (250MHz,$CDCl_3$) δ 8.07 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.50-7.40 (2H, m), 7.15 (2H, s), 7.03 (2H, t, J=8.8Hz), 4.87-4.83 (1H, q, J=6.6Hz), 4.35-4.25 (2H, m), 4.17 (2H, t, J=6.4Hz), 3.77 (1H, d, J=14.1Hz), 3.62-3.58 (2H, m), 3.34 (1H, d, J=14.1Hz), 3.00 (1H, d, J=11.6Hz), 2.70 (2H, t, J=6.4Hz), 2.66-2.52 (2H, m), 2.25 (6H, s), 1.43 (3H, d, J=6.6Hz). M/S ES$^+$ 590.
74	F		^{1}H NMR (360MHz,$CDCl_3$) δ 7.81 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.52-7.42 (2H, m), 7.16 (2H, s), 7.06 (2H, t, J=8.7Hz), 4.90-4.86 (1H, q, J=6.6Hz), 4.32 (1H, d, J=2.8Hz), 4.24 (1H, m), 4.10-4.02 (2H, m), 3.74 (1H, d, J=14.0Hz), 3.62-3.58 (1H, m), 3.46 (1H, d, J=2.8Hz), 3.30-3.28 (5H, m), 3.06-3.02 (2H, m), 2.88 (1H, m), 2.80-2.58 (4H, m), 2.22-2.18 (1H, m), 1.82-1.78 (1H, m), 1.70-1.58 (4H, m), 1.46 (3H, d, J=6.6Hz). M/S ES$^+$ 590.

Следващите примери илюстрират фармацевтични състави, съгласно изобретението.

ПРИМЕР 103А Таблетки, съдържащи 1-25 mg съединение

	количество в mg		
съединение с формула (I)	1.0	2.0	25.0
микрокристална целулоза	20.0	20.0	20.0
модифицирано хранително царевично нишесте	20.0	20.0	20.0
лактоза	58.5	57.5	34.5
магнезиев стеарат	0.5	0.5	0.5

ПРИМЕР 103В Таблетки, съдържащи 26-100 mg съединение

	количество в mg		
съединение с формула (I)	26.0	50.0	100.0
микрокристална целулоза	80.0	80.0	80.0
модифицирано хранително царевично нишесте	80.0	80.0	80.0
лактоза	213.5	189.5	139.5
магнезиев стеарат	0.5	0.5	0.5

Съединение с формула (I)р целулоза, лактоза и част от царевичното нишесте се смесват и се гранулират с 10% слепваща маса от царевично нишесте. Получените гранули се пресяват, сушат и се смесват с остатъка от царевичното нишесте и с магнезиевия стеарат. Получените гранули се пре-

сват в таблетки, съдържащи 1.0 mg, 2.0 mg, 25.0 mg, 26.0 mg, 50.0 mg и 100 mg активно съединение в таблетка.

ПРИМЕР 104 Парентерална инжекция

	количество
Съединение с формула (I)	1 до 100 mg
Монохидрат на лимонена киселина	0.75 mg
Натриев фосфат	4.5 mg
Натриев хлорид	9.0 mg
Инжекционна вода	до 10 ml

Натриевият фосфат, монохидратът на лимонената киселина и натриевият хлорид се разтварят в част от водата. Съединението с формула (I) се разтваря или суспендира в разтвора и съставът се долива до определения обем.

ПРИМЕР 105 Форма за локално приложение

	количество
Съединение с формула (I)	1-10 g
Емулгиращ се восък	30 g
Течен парафин	20 g
Бял мек парафин	до 100 g

Белият твърд парафин се загрява до стапяне. Добавят се течният парафин и емулгиращият се восък, след което се разбъркват до разтваряне. Добавя се съединението с формула (I) и се разбърква непрекъснато до диспергирането му. Сместа се охлажда до втвърдяване.

ПРИМЕР 106A Инжекционна форма (повърхностноактивен агент)

Съединение с формула (I)	до 10 mg/kg
Tween 80™	до 2.5%

[в 5% воден манитол(изотоничен)]

Съединението с формула (I) се разтваря директно в разтвор на търговския продукт Tween 80™ (полиоксиетиленсорбитан моноолеат) и 5% воден манитол (изотоничен).

ПРИМЕР 106B Инжекционна форма (емулсия)

Съединение с формула (I)	до 30 mg/ml
Intralipid™ (10-20%)	

Съединението с формула (I) се разтваря директно в търговския продукт Intralipid™ (10 или 20%), като се образува емулсия.

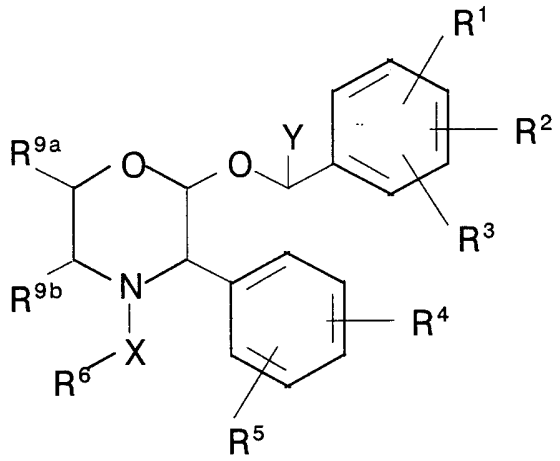
ПРИМЕР 106C Алтернативна инжекционна форма (емулсия)

Съединение с формула (I)	0.1-10 mg
Соево масло	100 mg
Яйчен фосфолипид	6 mg
Глицерин	22 mg
Инжекционна вода	до 1 ml

Всички компоненти са стерилни и свободни от пироген. Съединението с формула (I) се разтваря в соево масло. След това се получава емулсия чрез смесване на разтвора с яйчния фосфолипид, глицерина и вода. Емулсията се херметизира в стерилни ампули.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1.Съединение с формула (I):

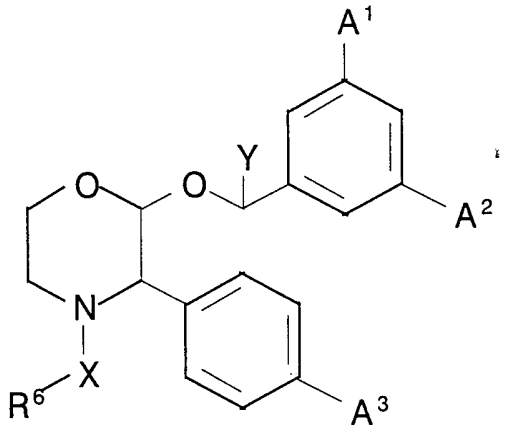


(I)

в която R^1 е водород, халоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}алкокси, CF_3, NO_2, CN, SR^a, SOR^a, SO_2R^a, CO_2R^a, $CONR^aR^b$, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил или C_{1-4}алкил, заместен с C_{1-4}алкокси, където R^a и R^b означават поотделно водород или C_{1-4}алкил; R^2 е водород, халоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}алкокси, заместен с C_{1-4}алкокси или CF_3; R^3 е водород, халоген или CF_3; R^4 е водород, халоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}алкокси, CF_3, NO_2, CN, SR^a, SOR^a, SO_2R^a, CO_2R^a, $CONR^aR^b$, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил или C_{1-4}алкил, заместен с C_{1-4}алкокси, където R^a и R^b означават поотделно водород или C_{1-4}алкил; R^5 е водород, халоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}алкокси, заместен с C_{1-4}алкокси или CF_3; R^6 е 5- или 6-членен хетероциклен пръстен, съдържащ 2 или 3 азотни атома, евентуално заместени с =O, =S или C_{1-4}алкилова група, и по желание заместени с група с формула ZNR^7R^8, където Z е C_{1-6}алкилен или C_{3-6}циклоалкилен; R^7 е водород, C_{1-4}алкил, C_{3-7}циклоалкил или C_{3-7}циклоалкилC_{1-4}алкил, или C_{2-4}алкил, заместен с C_{1-4}алкокси или хидроксилна група; R^8 е водород,

C_{1-4}алкил, C_{3-7}циклоалкил или C_{3-7}циклоалкилC_{1-4}алкил, или C_{2-4} алкил, заместен с един или два заместителя, избрани от C_{1-4} алкокси, хидроксилна група или 4-, 5- или 6-членен хетероалифатен пръстен, съдържащ един или два хетероатома, избрани от N, O и S; или R^7, R^8 и азотният атом, с който те са свързани, образуват хетероалифатен пръстен с 4 до 7 пръстенни атома, по желание заместен с една или две групи, избрани от хидроксилна или C_{1-4}алкилова, евентуално заместена с C_{1-4}алкокси или хидроксилна група и по желание съдържащ двойна връзка, който пръстен може да съдържа евентуално кислороден или серен пръстенен атом, група S(O) или $S(O)_2$, или втори азотен атом, който ще бъде част от NH или NR^c група, където R^c е C_{1-4}алкил, евентуално заместен с хидрокси или C_{1-4}-алкокси; или R^7, R^8 и азотният атом, с който те са свързани, образуват неароматна азабициклена пръстенна система, включваща от 6 до 12 пръстенни атома; или Z, R^7 и азотният атом, с който те са свързани, образуват хетероалифатен пръстен с 4 до 7 пръстенни атома, в които евентуално може да се съдържа кислороден пръстенен атом; R^{9a} и R^{9b} означават поотделно водород или C_{1-4}алкил, или R^{9a} и R^{9b} са свързани така, заедно с въглеродния атом, към който са свързани поотделно, че образуват C_{5-7}пръстен; X е алкиленова верига, съдържаща от 1 до 4 въглеродни атома, евентуално заместена с кислород; и Y е C_{1-4}алкилова група, евентуално заместена с хидроксилна група; при условие, че когато Y е C_{1-4}алкил, R^6 е заместен поне с една група с формула ZNR^7R^8, както е определена по-горе; и негови фармацевтично приемливи соли и пролекарства.

2. Съединение, съгласно претенция 1 с формула (Ia):



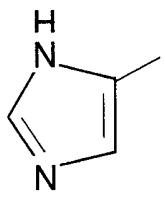
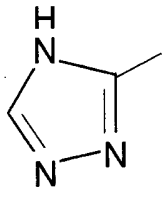
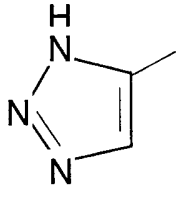
(Ia)

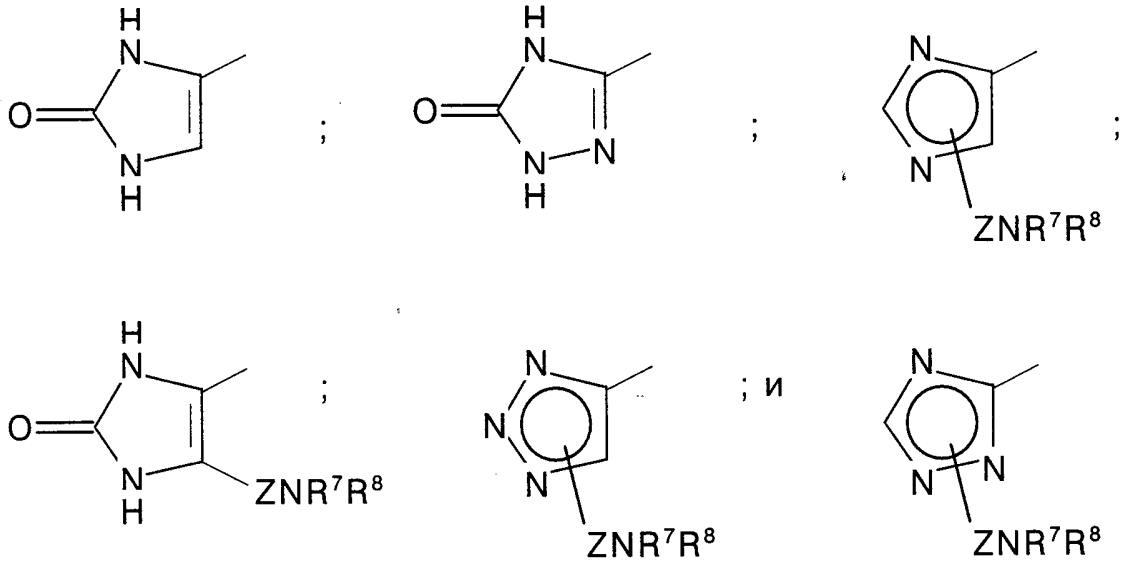
в която A^1 е флуор или CF_3; A^2 е флуор или CF_3; A^3 е флуор или водород; и X, Y и R^6 имат значенията, определени в претенция 1; или негова фармацевтично приемлива сол или пролекарство.

3. Съединение, съгласно претенция 1 или 2, в което Y означава C_{1-4}алкилова група, заместена с хидроксилна група; или негова фармацевтично приемлива сол, или негово пролекарство.

4. Съединение, съгласно претенция 1 или 2, в което Y означава C_{1-4}алкилова група, при условие, че R^6 е заместен поне с една група с формула ZNR^7R^8, която е определена в претенция 1; или негова фармацевтично приемлива сол, или негово пролекарство.

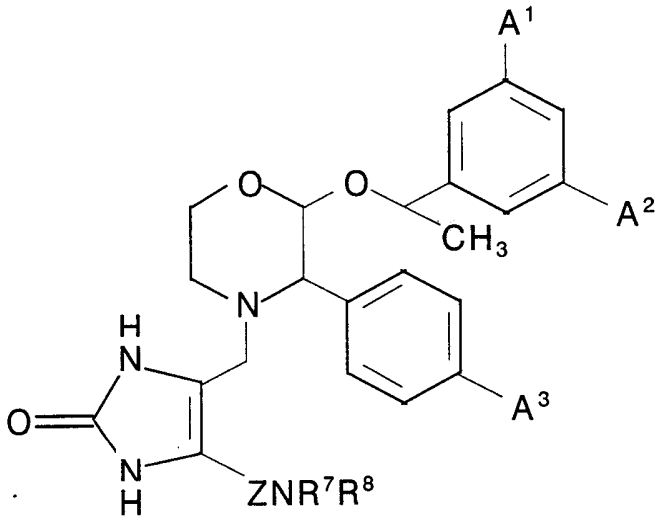
5. Съединение, съгласно което и да е претенция от 1 до 4, в което R^6 означава хетероциклен пръстен, избран от:

 ;  ;  ;



или негова фармацевтично приемлива сол или негово лекарство.

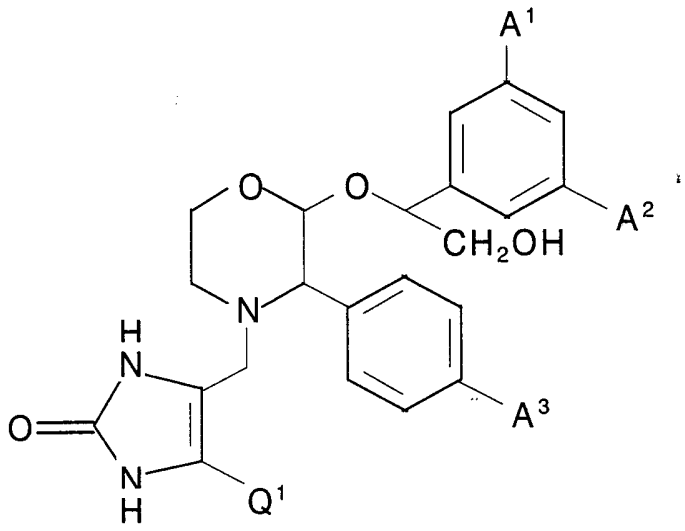
6. Съединение, съгласно претенция 1 или 2, с формула (Ib):



(Ib)

в която A^1, A^2 и A^3 имат значенията, определени в претенция 2 и където Z, R^7 и R^8 имат значенията, дадени в претенция 1; или негова фармацевтично приемлива сол или негово пролекарство.

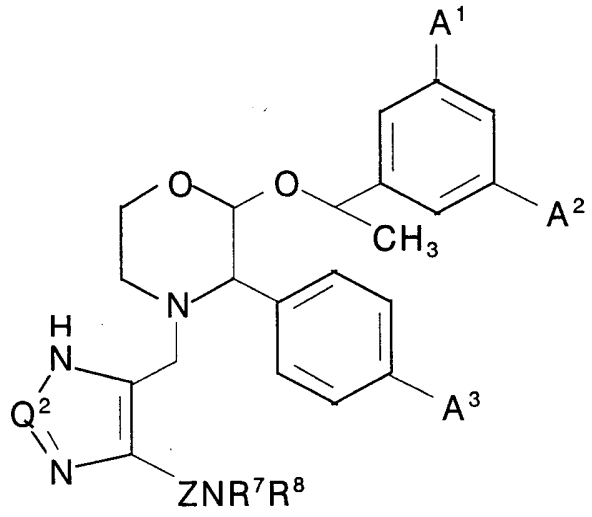
7. Съединение, съгласно претенция 1 или 2 с формула (Ic):



(Ic)

в която A^1, A^2 и A^3 имат значенията, определени в претенция 2 и Q^1 е CH или N, или C-ZNR^7R^8, където Z, R^7 и R^8 имат значенията, дадени в претенция 1; или негова фармацевтично приемлива сол, или негово пролекарство.

8. Съединениея, съгласно претенция 1 или 2 с формула (Id):



(Id)

в която A^1, A^2 и A^3 имат значенията, определени в претенция 1, Q^2 е CH или N и Z, R^7 и R^8 имат значенията, дадени в претенция 1; или негова фармацевтично приемлива сол, или негово пролекарство.

9. Съединение, избрано от:

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(2,3-дихидро-5-(N,N-диметиламино)метил-2-оксо-1,3-имидазол-4-ил)-метил-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин;

4-(2,3-дихидро-5-(N,N-диметиламино)метил-2-оксо-1,3-имидазол-4-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)-(2)-(R)-(1-(R)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)фенил)етокси)морфолин;

3-(S)-(4-флуорфенил)-(2)-(R)-(1-(R)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)-фенил)етокси)-4-(2,3-дихидро-2-оксо-5-пиролидинометил-1,3-имидазол-4-ил)метилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(2,3-дихидро-2-оксо-5-пиролидинометил-1,3-имидазол-4-ил)метилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(2,3-дихидро-5-(4-хидроксипиперидино)метил-2-оксо-1,3-имидазол-4-ил)метилморфолин;

3-(S)-(4-флуорфенил)-(2)-(R)-(1-(R)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)-фенил)етокси)-4-(2,3-дихидро-5-морфолинометил-2-оксо-1,3-имидазол-4-ил)метилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(2,3-дихидро-5-морфолинометил-2-оксо-1,3-имидазол-4-ил)метилморфолин;

4-(5-азетидинилметил-2,3-дихидро-2-оксо-1,3-имидазол-4-ил)-метил-2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(4-флуорфенил)морфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(2,3-дихидро-5-(N-метилпиперазинил)метил-2-оксо-1,3-имидазол-4-ил)метилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(2,3-дихидро-5-(N-(2-морфолиноетил)аминометил)-2-оксо-1,3-имидазол-4-ил)метилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(2,3-дихидро-2-оксо-5-(N-(2-пиролидиноетил)-аминометил)-1,3-имидазол-4-ил)метилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-(диметиламино)метил-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(N-(N'-метиламиноетил)-1,2,4-триазол-3-ил)метилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(5-(N-метиламинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метилморфолин;

4-(5-(аминометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метил-2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-морфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(5-пиролидинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метилморфолин;

4-(5-(азетидинилметил)-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(R)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)фенил)-етокси)морфолин;

3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(R)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)-фенил)етокси)-4-(5-(пиролидинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метилморфолин;

3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(R)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)-фенил)етокси)-4-(5-(морфолинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метилморфолин;

4-(5-(N,N-диметиламинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(R)-(3-(трифлуорметил)фенил)етокси)-морфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(5-(N'-метилпиперазинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-(1-(2-пиролидиноетил)-1,2,3-триазол-4-ил)метилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-фенил--4-(1-(2-пиролидиноетил)-1,2,3-триазол-4-ил)метилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(5-(морфолинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метил-морфолин;

4-(5-(азетидинилметил)-1,2,3-триазол-4-ил)метил-2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-морфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(5-(пиролинометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метил-морфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-(бис(метоксиетил)аминометил)-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(2-хлор-5-морфолинометил-1,3-имидазол-4-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-(N,N-диметиламинометил)-1,3-имидазол-4-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-(N,N-диметиламинометил)-1,2,4-триазол-3-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-(N-(2,2-диметоксиетил)-N-метиламинометил-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-фенилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-(N-(2-метоксиетил)аминометил-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-фенилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-(N-(2-метоксиетил)-N-метил)аминометил-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-фенилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-(N-изопропил-N-(2-метоксиетил)аминометил-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-фенилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-(N-циклопропил-N-(2-метоксиетил)аминометил-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-фенилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-(N,N-дибутиламинометил-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-фенилморфолин;

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)етокси)-4-(5-(N,N-диизопропиламинометил-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(S)-фенилморфолин;

2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(2,3-дихидро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-ил)метилморфолин;

2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(1,2,4-триазол-3-ил)метилморфолин;

4-(2,3-дихидро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-ил)метил-3-(S)-(4-флуорфенил)-2-(R)-(1-(S)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)морфолин;

4-(2,3-дихидро-2-оксо-1,3-имидазол-4-ил)метил-2(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин;

4-(2,3-дихидро-2-оксо-5-пиролидинометил-1,3-имидазол-4-ил)-метил-2(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)морфолин;

4-(2,3-дихидро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(S)-фенил-2-(R)-(1-(S)-(3-трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)морфолин;

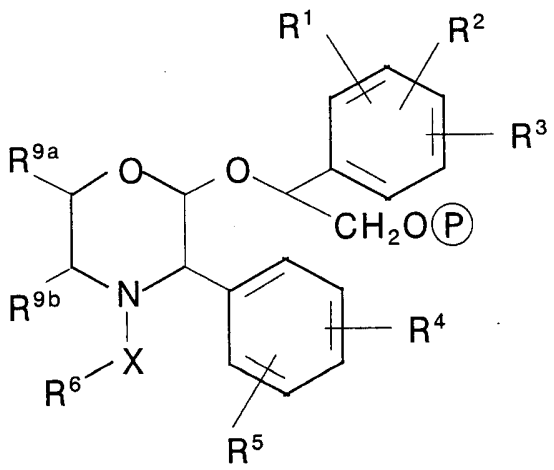
4-(2,3-дихидро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-ил)метил-2-(R)-(1-(S)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)-3(S)-фенилморфолин;

2(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)-4-(2,3-дихидро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(S)-фенилметилморфолин;

3-(S)-фенил-4-(1,2,4-триазол-3-ил)-2-(R)-(1-(S)-3-(трифлуорметил)фенил)-2-хидроксиетокси)морфолин;

или негови фармацевтично приемливи соли или пролекарства.

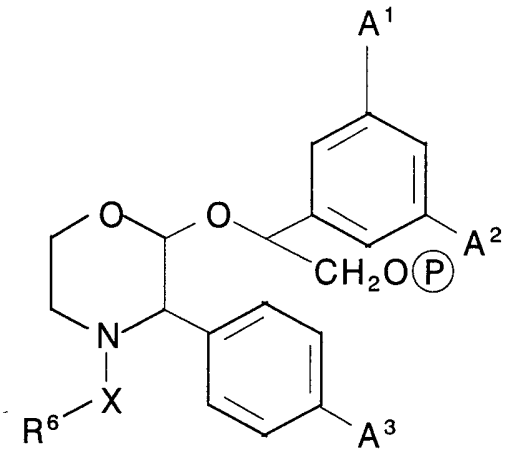
10. Съединение, съгласно претенция 1, с формула (Ie):



(Ie)

в която R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{9a}, R^{9b} и X имат значенията, определени в претенция 1 и заграденото с окръжност P е $PO(OH)O^-.M^+$; $PO(O^-)_2.2M^+$; или $PO(O^-)_2.D^{2+}$; където M^+ е фармацевтично приемлив едновалентен противоположно натоварен йон; D^{2+} е фармацевтично приемлив двувалентен противоположно натоварен йон.

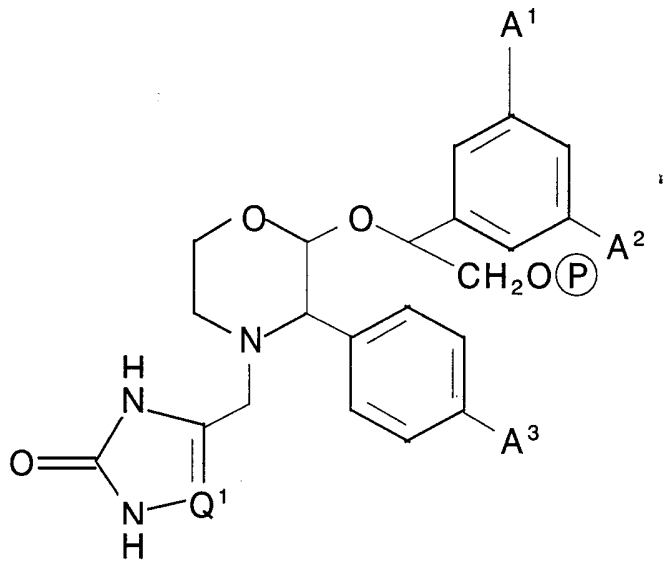
11. Съединение, съгласно претенция 1 или 2, с формула (If):



(If)

в която A^1, A^2 и A^3 имат значенията, определени в претенция 2, X и R^6 имат значенията, определени в претенция 1 и заграденото с окръжност P е $PO(OH)O^-.M^+$, $PO(O^-)_2.2M^+$ или $PO(O^-)_2.D^{2+}$; където M^+ е фармацевтично приемлив едновалентен противоположно натоварен йон; D^{2+} е фармацевтично приемлив двувалентен противоположно натоварен йон.

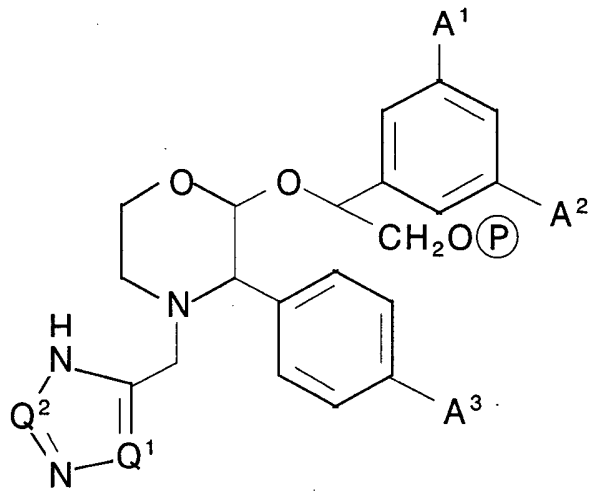
12. Съединение, съгласно претенция 1 или 2 с формула (Ig):



(Ig)

в която A^1, A^2 и A^3 имат значенията, определени в претенция 2, Q^1 е CH, N или C-ZR^7R^8, където Z, R^7 и R^8 има значенията, определени в претенция 1 и заграденото с окръжност P е PO-(OH)$O^-.M^+$, $PO(O^-)_2.2M^+$ или $PO(O^-)_2$. D^{2+}; където M^+ е фармацевтично приемлив едновалентен противоположно натоварен йон; D^{2+} е фармацевтично приемлив двувалентен противоположно натоварен йон.

13. Съединение, съгласно претенция 1 или 2, с формула (Ih) и негови фармацевтично приемливи соли:



(Ih)

в която A^1, A^2 и A^3 имат значенията, определени в претенция 2, Q^1 е CH, N или C-ZR^7R^8, където Z, R^7 и R^8 има значенията, определени в претенция 1; Q^2 е CH или N, и заграденото с окръжност P е $PO(OH)O^-.M^+$, $PO(O^-)_2.2M^+$ или $PO(O^-)_2.D^{2+}$; където M^+ е фармацевтично приемлив едновалентен противоположно натоварен йон; D^{2+} е фармацевтично приемлив двувалентен противоположно натоварен йон.

14. Съединение, избрано от:

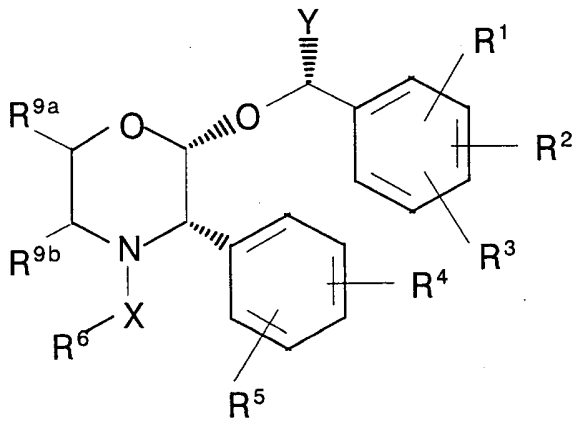
2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-фосфорилокси-етокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(2,3-дихидро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-ил)метилморфолин;

2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-фосфорил-оксиетокси)-3-(S)-(4-флуорфенил)-4-(1,2,4-триазол-3-ил)метил-морфолин;

4-(2,3-дихидро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-ил)метил-2-(R)-(1-(S)-(3-флуор-5-(трифлуорметил)фенил)-2-фосфорилоксиеток-си)-3-(S)-фенилморфолин;

2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифлуорметил)фенил)-2-фосфорилокси-етокси)-4-(2,3-дихидро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-ил)метил-3-(S)-фенилморфолин; или негова фармацевтично приемлива сол.

15. Съединение, съгласно претенция 1, с формула (Ii):



(Ii)

в която R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{9a}, R^{9b}, X и Y имат значенията, определени в претенция 1; или негова фармацевтично приемлива сол или негово пролекарство.

16. Използване на съединение, съгласно което и да е от горните претенции, за лечение.

17. Фармацевтично средство, съдържащо съединение, съгласно което и да е претенция от 1 до 15, заедно с фармацевтично приемлив носител или инертен пълнител.

18. Метод за лечение или предотвратяване на физиологични смущения, свързани с излишък от тахикинини, характеризиращ се с това, че нуждаещият се пациент приема понижаващо тахикинините количество от съединение, съгласно претенция 1, или негова сол, или негово пролекарство или от средство, съдържащо съединение, съгласно претенция 1, или негова сол, или негово пролекарство.

19. Метод, съгласно претенция 18, за лечение или предотвратяване на болка или възпаление.

20. Метод, съгласно претенция 18, за лечение или предотвратяване на мигрена.

21. Метод, съгласно претенция 18, за лечение или предотвратяване на емезис.

22. Използване на съединение, съгласно претенция 1, за получаване на лекарство за лечение на физиологично смущение, свързано с излишък на тахикинини.

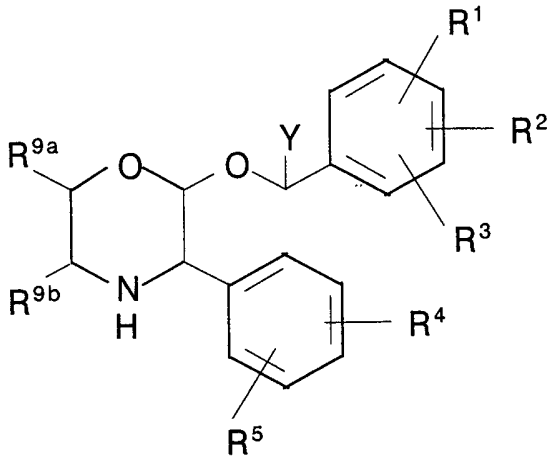
23. Използване на съединение, съгласно претенция 1, за получаване на лекарство за лечение на болка или възпаление.

24. Използване на съединение, съгласно претенция 1, за получаване на лекарство за лечение на мигрена.

25. Използване на съединение, съгласно претенция 1, за получаване на лекарство за лечение на емезис.

26. Метод за получаване на съединение с формула (I), съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че:

(A) съединение с формула (II)



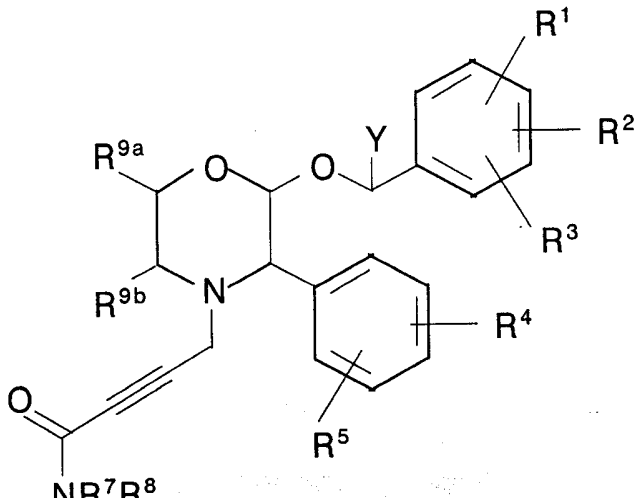
(II)

в която R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и Y имат значенията, определени за формула (I), взаимодейства със съединение с формула (III):

$$X^1\text{-}X\text{-}R^{6a} \qquad \text{(III)}$$

в която X има значенията, дадени в претенция 1, R^{6a} е група с формула R^6, както е дадена в претенция 1 или е нейн прекурсор и X^1 е отцепваща се група, като бром или хлор; и когато R^{6a} е прекурсорна група, тя се превръща в група R^6; или

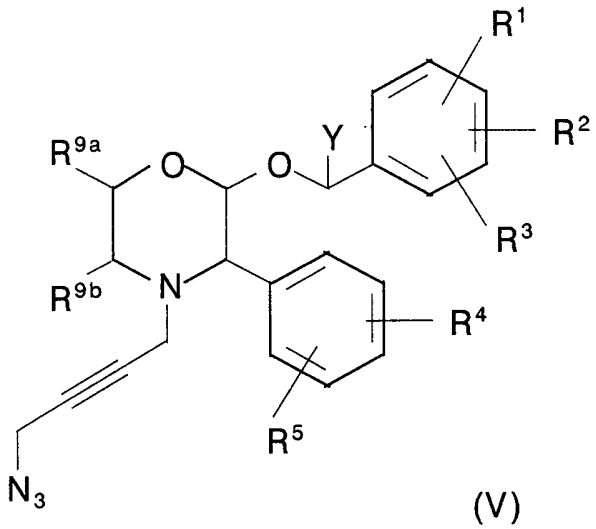
(B) когато R^6 представлява 1,2,3-триазол-4-ил, заместен с $CH_2NR^7R^8$ и X е $-CH_2-$, съединение с формула (IV):



(IV)

взаимодействия с азид, след което карбонилната група, свързана с $-NR^7R^8$, се редуцира; или

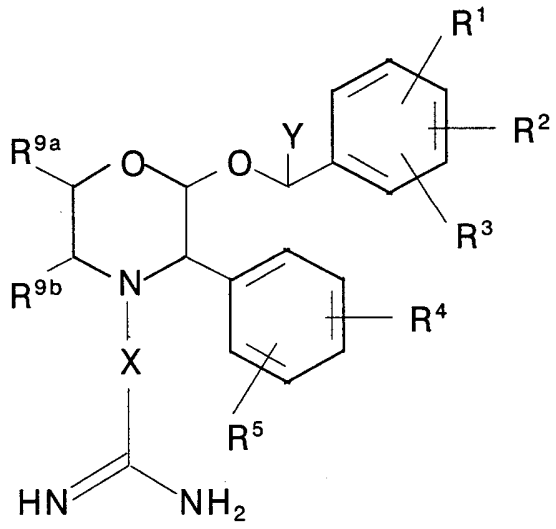
(C) когато R^6 представлява 1,2,3-триазол-4-ил, заместен с $CH_2NR^7R^8$ и X е $-CH_2-$, съединение с формула (V):



(V)

взаимодейства с амин с формула NHR^7R^8; или

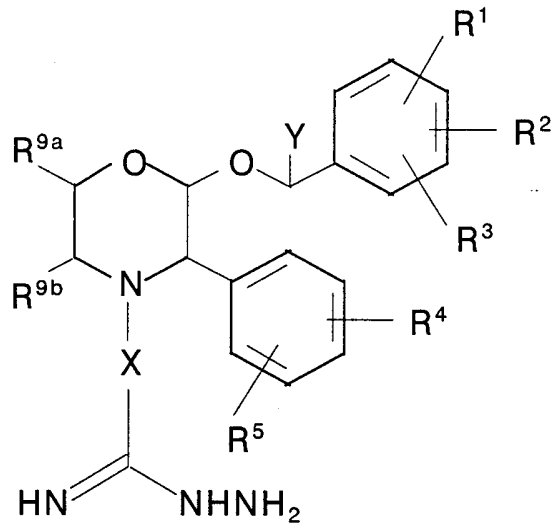
(D) когато R^6 представлява заместен или незаместен 1,3,5-триазин, съединение с формула (VI)



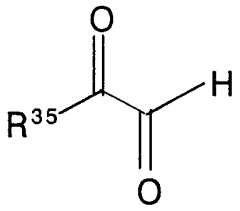
(VI)

взаимодейства със заместен или незаместен 1,3,5-триазин; или

(E) когато R^6 представлява заместен или незаместен 1,2,4-триазин, съединение с формула (VII) взаимодейства с дикарбонилно съединение с формула (VIII):



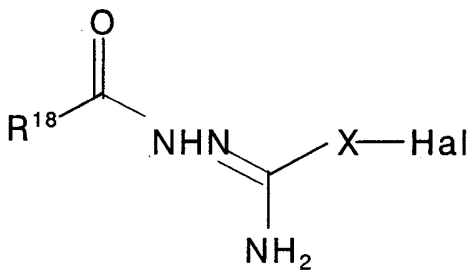
(VII)



(VIII)

където R^{35} означава водород или подходящ заместител, като ZNR^7R^8; или

(F) когато R^6 представлява заместена 1,2,4-триазолилова група, съединение с формула (II) взаимодейства със съединение с формула (IX)

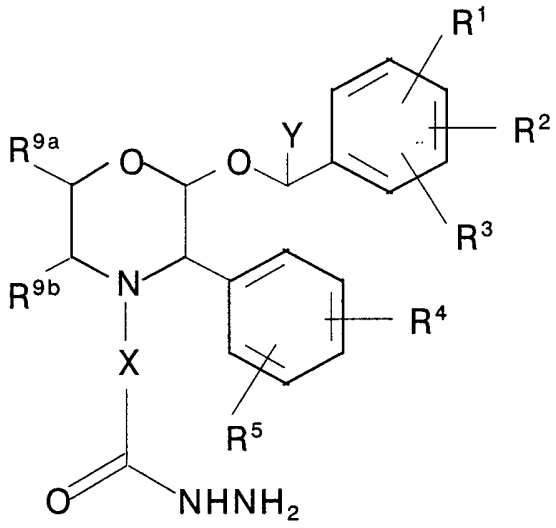


(IX)

в която X има значенията, дадени в претенция 1, Hal е халогенен атом и R^{18} е H, $CONH_2$ или OCH_3 (която се превръща в оксо-заместител при реакционните условия), в присъствието на

основа, след което, при необходимост, се превръща в съединение с формула (I); или

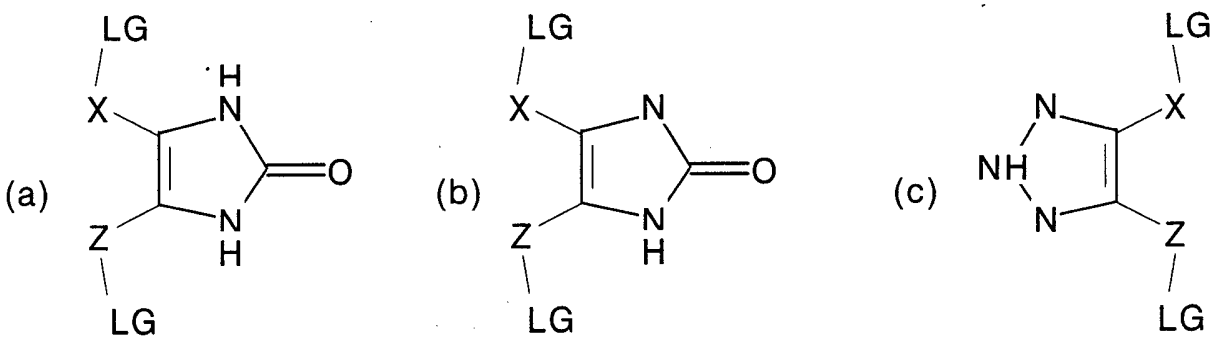
(G) когато R^6 означава тиоксотриазолил, съединение с формула (X)



(X)

взаимодейства със съединение с формула HNCS, в присъствието на основа; или

(H) когато R^6 е заместен с група ZNR^7R^8, междинното съединение с формула (II), дадена по-горе, взаимодейства със съединение с формула (XII)



(XII)

в която групите LG могат да бъдат еднакви или различни и представляват отцепваща се група, а X и Z имат значенията,

определени в претенция 1, след което полученото съединение взаимодейства с амин NHR^7R^8, за да се образува групата ZNR^7R^8; или

(J) се осъществява вътрешно превръщане на съединение с формула (I) в друго съединение с формула (I);

като всеки метод, когато е необходимо, се следва от отстраняване на защитната група, ако има такава;

и когато съединението с формула (I) се получи като смес от енантиомери или диастереоизомери, тази смес се разделя, за да се получи желаният енантиомер;

и/или, по желание, полученото съединение с формула (I) или негова сол се превръща във фармацевтично приемлива сол на съединението или в негово пролекарство.