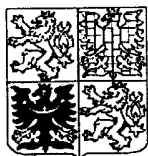


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

288 530

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1994 - 3330**

(22) Přihlášeno: **29.06.1993**

(30) Právo přednosti:
19.05.1993 US 1993/061914

(40) Zveřejněno: **13.09.1995**
(Věstník č. 9/1995)

(47) Uděleno: **11.05.2001**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **11.07.2001**
(Věstník č. 7/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US93/06181**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 94/00440**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 D 265/32	A 61 P 11/06
C 07 D 265/30	A 61 P 29/00
C 07 D 413/06	A 61 P 25/06
C 07 D 413/12	A 61 P 9/12
C 07 D 413/14	A 61 P 9/10
C 07 D 498/04	
A 61 K 31/5375	
A 61 K 31/5377	

(73) Majitel patentu:

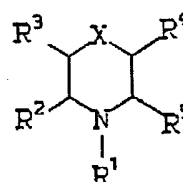
MERCK AND CO., INC., Rahway, NJ, US;

(72) Původce vynálezu:

Dorn Conrad P., Plainfield, NJ, US;
Hale Jeffrey J., Westfield, NJ, US;
Maccoss Malcolm, Freehold, NJ, US;
Mills Sander G., Woodbridge, NJ, US;
Ladduwahetty Tamara, Buckhurst Hill, GB;
Shah Shrenik K., Metuchen, NJ, US;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdenka JUDr., Spálená 29, Praha 1,
11000;



(I)

(54) Název vynálezu:

**Morfolinové deriváty, způsob jejich výroby a
farmaceutický prostředek s jejich obsahem**

(57) Anotace:

Řešení se týká morfolinových derivátů obecného vzorce I, v němž jednotlivé symboly mají specifický význam. Tyto látky antagonizují receptory tachykininů a je možno je užít k léčení a prevenci chorob, při nichž je tato antagonizace žádoucí. Řešení se rovněž týká způsobu výroby těchto látek a farmaceutického prostředku, který tyto látky obsahuje a je určen pro použití zejména při léčení zánětlivých onemocnění, bolestivých stavů, migrény a astmatu a tam, kde je potřeba blokovat vápníkové kanály, zejména v případě srdečních a cévních onemocnění, jako jsou angina pectoris, zvýšený krevní tlak a ischemie.

Morfolinové deriváty, způsob jejich výroby a farmaceutický prostředek s jejich obsahem

Oblast techniky

Vynález se týká nových morfolinových derivátů, které antagonizují receptory tachykininu a je tedy možno je použít při léčení zánětlivých onemocnění, bolestivých stavů, migrény a astmatu.

Vynález se rovněž týká farmaceutických prostředků, které tyto nové látky obsahují jako svou účinnou složku a použití nových sloučenin pro výrobu těchto farmaceutických prostředků.

Některé z uvedených látek jsou také schopné blokovat vápníkové kanály a je tedy možno je použít při léčení srdečních a cévních poruch, jako jsou angína pectoris, zvýšený krevní tlak nebo srdeční ischemie.

Dosavadní stav techniky

Analgesie bylo dříve dosahováno v centrálním nervovém systému při použití opiátů a jejich analogů, které jsou vesměs návykovými látkami, periferně pak inhibitory cyklooxygenázy, které mají časté vedlejší účinky v zažívací soustavě. Látky, antagonizující látku P mohou vyvolat analgesii centrálně i periferně a mimoto mohou antagonizovat zánět, vzniklý na neurogenním podkladu.

Neuropeptidové receptory pro látku P (neurokinin-1, NK-1) jsou široce rozšířeny v celém nervovém systému savců, zvláště v mozku a v míšních gangliích, v oběhovém systému a také v periferních tkáních, zvláště ve dvanáctníku a tenkém střevě a účastní se řízení různých biologických pochodů. Jde například o vnímání čichových podnětů, o zrakové vnímání, sluch a vnímání bolesti, o řízení pohybu, hybnost žaludku, rozšíření cév, vyměšování slin a močení, jak bylo uvedeno v B. Pernow, Pharmacol. Rev., 1983, 35, 85 – 141. Předpokládá se, že podtypy NK1 a NK2 těchto receptorů se účastní přenosu na synapsích podle Laneuville a další, Life Sci., 42, 1925 – 1305, 1988.

Receptor pro látku P je možno zařadit do skupiny receptorů, vázaných na bílkovinu G. Tato skupina receptorů je velmi různorodá, pokud jde o aktivaci vazných řetězců a o biologické funkce. Kromě tachykininových receptorů je do této velké skupiny receptorů možno zařadit opsiny, adrenergní receptory, muskarinové receptory, dopaminové receptory, serotoninové receptory, receptory pro hormon, stimulující činnost štítné žlázy, receptor pro luteinizační hormon a pro choriogonadotropní hormon, produkt onkogenu ras, receptor pro množení kvasinek, receptor Dictyostelium cAMP a receptory pro další hormony a přenašeče nervových vzruchů podle publikace A. D. Hershey a další, J. Biol. Chem., 1991, 226, 4366 – 4373.

Látka P (nazývaná také SP) je přírodně se vyskytující undekapeptid, náležející do skupiny tachykininových peptidů a tyto látky jsou tak nazývány vzhledem ke svému rychlému účinku na vyvolání stahů extravaskulárních hladkých svalů. Tachykininy se vyznačují konzervovaným karboxy-terminálním řetězcem $\text{Phe-X-Gly-Leu-Met-NH}_2$. Kromě látky SP zahrnují známé tachykininy savců ještě neurokinin A a neurokinin B. Současné názvosloví označuje receptory pro látku SP, neurokinin A a neurokinin B jsou NK-1, NK-2 a NK-3.

Látka P je farmakologicky účinný neuropeptid, k jehož produkci dochází u savců a který má následující charakteristický řetězec aminokyselin:

$\text{Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH}_2$

řetězec byl popsán v Chang a další, Nature New Biol., 232, 86, 1971, D. F. Veber a další, US patent č. 4 680 283.

Neurokinin A má následující řetězec aminokyselin

His-Lys-Thr-Asp-Ser-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH₂.

5

Neurokinin B má následující řetězec aminokyselin:

Asp-Met-His-Asp-Phe-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH₂.

- 10 Látka P působí jako vasodilatační látka, snižující krevní tlak, mimoto podporuje tvorbu slin a zvyšuje permeabilitu kapiláry. Může také vyvolat jak analgesii, tak hyperalgesii u živočichů v závislosti na dávce a na reakci živočicha na bolestivé podněty podle R. C. A. Frederickson a další, Science, 199, 1359, 1978, P. Oehme a další, Science, 208, 305, 1980 a hraje svou úlohu také při přenosu ve smyslových orgánech a při vnímání bolesti podle T. M. Jessell, Advan. Biochem. Psychopharmacol., 28, 189, 1981. Předpokládá se například, že se látka P mimo jiné účastní nervového přenosu při vnímání bolestivých pocitů podle Otsuka a další, „Role of Substance P as a Sensory Transmitter in Spinal Cord and Sympathetic Ganglia“, v 1982, Substance P in the Nervous System, Ciba Foundation Symposium 91, 13 – 34 (vydáno Pitmanem) a Otsuka a Yanagisawa, „Does Substance P Act as a Pain Transmitter?“ TIPS (prosinec 1987), 8, 506 – 510. Zvláště bylo prokázáno, že se látka P účastní přenosu bolestivých pocitů u migrény podle B. E. B. Sandberg a další, Journal of Medicinal Chemistry, 25, 1009, 1982, a při zánětech kloubů podle Levine a další, Science, 1984, 226, 547 – 547. Předpokládá se, že se uvedené peptidy účastní také při vzniku poruch žaludečního a střevního systému GI a při onemocněních tohoto systému, například při zánětlivých onemocněních tlustého střeva, při ulcerativní colitidě a při Crohnově nemoci a podobně, podle Mantyh a další, Neuroscience, 25 (3), 817 – 37, 1988 a D. Regoli v „Trends in Cluster Headache“ vydavatel F. Sicuteri a další, Elsevier Scientific Publishers, Amsterdam, 1987, str. 85 – 95.

- 30 Je také pravděpodobné, že existuje neurogenní mechanismus v případě kloubních zánětů, při němž může hrát svou úlohu také látka P podle Kidd a další, „A Neurogenic Mechanism for Symmetric Arthritis“, v The Lancet, 11. listopadu 1989, a Grondblad a další, „Neuropeptides in Synovium of Patients with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis“, v J. Rheumatol., 1988, 15(12), 1807–10. Je tedy zřejmé, že látka P se pravděpodobně účastní zánětlivé odpovědi u některých onemocněních, například u rheumatoidní artritidy a osteoartritidy podle O'Byrne a další, v Arthritis and Rheumatism, 1990, 33, 1023 – 1028. Je pravděpodobné, že další oblastí, v níž bude možno použít antagonisty tachykininu budou alergické stavy podle Hamelet a další, Can. J. Pharmacol. Physiol., 1988, 66, 1361 až 1367, řízení imunitních pochodů podle Lotz a další, Science, 1988, 241, 1218 – 1221, Kimball a další, J. Immunol, 1988, 141 (10), 3564 – 3569 a A. Perianin a další, Biochem. Biophys. Res. Commun., 161, 520, 1989, dále vazodilatace, křeče průdušek, reflexní nebo neuronové řízení útrobu podle Mantyh a další, PNAS, 1988, 85, 3235 až 3239, a vzhledem k pravděpodobnosti zástavy nebo zpomalení neurodegenerativních pochodů, zprostředkovaných beta-amyloidem podle Yankner a další, Science, 1990, 250, 279 až 282, také v případě senilní demence Alzheimerova typu, u Alzheimerovy nemoci a u Downova syndromu. Látka P může hrát svou úlohu také u těch onemocnění, při nichž dochází k demyelinizaci, jako je roztroušená skleróza a amyotrofni laterální skleróza podle J. Lubner-Nerod a další, poster, uveřejněný na C.I.N.P. XVIIIth Congress, 28. června až 2. července 1992. Látka, schopná selektivně antagonizovat receptor neurokininu 1, NK-1 a/nebo receptor neurokininu 2, NK-2 bude pravděpodobně možno použít při léčení astmatu podle Frossard a další, Life Sci., 49, 1941 – 1953, 1991, Advenier a další, Biochem. Biophys. Res. Comm., 184(3), 1418 – 1424, 1992.

50

Sloučeniny, antagonizující látku P by mohly být užitečné také při zprostředkování sekrece v dýchacích cestách savců a mohly by tedy léčit nebo alespoň způsobit úlevu v případě onemocnění jako je cystická fibróza podle S. Rammarine a další, krátké sdělení, uveřejněné na 1993 ALA/ATS Int'l Conference, 16. až 19. května 1993 a vytištěné v Am. Rev. of Respiratory Dis., květen 1993.

55

V poslední době byly uskutečněny pokusy získat látky peptidové povahy, schopné antagonizovat látku P a další peptidy typu tachykininu tak, aby bylo možno účinněji léčit různé poruchy a různá onemocnění, tak jak byla svrchu uvedena. Některé výsledky těchto snah byly zveřejněny například v evropských patentových spisech č. 347 802, 401 177 a 412 452, v nichž se popisují různé peptidy jako látky, antagonizující neurokinin A. Podobně v EP 336 230 se popisují heptapeptidy, antagonizující látku P a použitelné při léčení astmatu. V US patentovém spisu č. 4 680 283 (Merck) se rovněž uvádějí peptidové analogy látky P.

V US 4 501 733 jsou popsány některé inhibitory tachykininu, které byly získány náhradou některých zbytků v řetězci látky P zbytky Trp.

Další skupina antagonistů tachykininových receptorů, obsahujících monomerní nebo dimerní hexapeptidovou nebo heptapeptidovou jednotku v lineární nebo cyklické formě, byla popsána v GB-A-2 216 529.

Peptidová povaha těchto látek způsobuje, že uvedené sloučeniny jsou z metabolického hlediska příliš labilní k tomu, aby je bylo možno použít v praxi k léčení uvedených onemocnění. Na druhé straně sloučeniny podle vynálezu nemají peptidovou povahu a tedy také nemají uvedenou nevýhodu a je možno očekávat, že budou z metabolického hlediska stáější než svrchu uvedené látky.

Je známo, že baclofen, kyselina beta-(aminoethyl)-4-chlorbenzenpropanová, může v centrálním nervovém systému účinně blokovat excitační účinnost látky P, avšak vzhledem k tomu, že současně dochází k inhibici také u excitačního účinku jiných látek, například acetylcholinu a glutamátu, není možno baclofen považovat za specifickou látku, antagonizující látku P. V mezinárodních patentových přihláškách WO 90/05525, WO 90/05729, WO 91/18899, WO 92/12151 a WO 92/12152 (Pfizer) a také v Science, 251, 435 – 437, 1991, Science, 251, 437 – 439, 1991, J. Med. Chem., 35, 2591 – 2600, 1992 jsou popsány 2-arylmethyl-3-substituované aminochinuklidinové deriváty jako látky, antagonizující látku P a určené pro léčení žaludečních a střevních poruch, poruch centrálního nervového systému, zánětlivých onemocnění, bolesti a migrény. V EP 360 390 (Glaxo) se popisují různé aminokyseliny a peptidy, substituované spirolaktamy, které buď antagonizují nebo působí stejně jako látka P. Ve zveřejněné mezinárodní přihlášce č. WO 92/06079 (Pfizer) se popisují analogy nearomatických heterocyklických sloučenin s obsahem dusíku a s kondenzovanými kruhy jako sloučeniny, použitelné pro léčení chorob, vyvolaných přebytkem látky P. Ve zveřejněné mezinárodní přihlášce č. WO 92/15585 se popisují 1-azabicyklo/3.2.2/nona-3-aminoderiváty jako sloučeniny, antagonizující látku P. V publikaci Life Sci, 50, PL101 – PL106, 1992 (Sanofi) se popisují 4-fenylpiperidinové deriváty jako sloučeniny, antagonizující receptor NK2 pro neurokinin A.

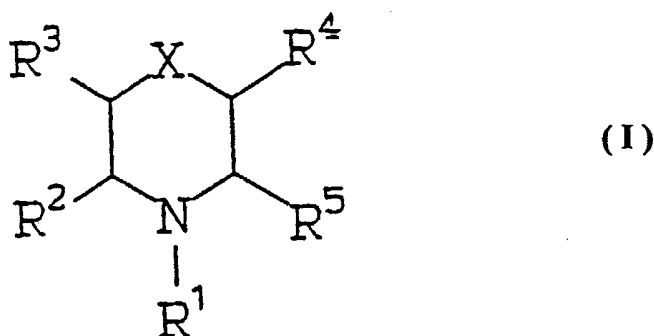
V publikaci Howson a další, Biorg. a Med. Chem. Lett., 2 (6), 559 – 564, 1992 se popisují některé 3-amino- a 3-oxychinuklidinové sloučeniny a jejich vazba na receptory pro látku P. V EP 499 313 se popisují některé 3-oxy- a 3-thioazabicyklické sloučeniny jako látky, antagonizující tachykinin. V US 3 506 673 se popisují některé 3-hydroxychinuklidinové sloučeniny jako látky, stimulující centrální nervový systém. V EP 436 334 (Pfizer) se uvádějí některé 3-aminopiperidinové sloučeniny jako látky, antagonizující látku P. US 5 064 838 uvádí některé 1,4-disubstituované piperidinové sloučeniny jako látky s analgetickým účinkem. V mezinárodní přihlášce č. WO 92/12128 jsou popsány některé piperidinové a pyrrolidinové deriváty jako analgetické sloučeniny. V publikaci Peyronel a další, Biorg a Med. Chem. Lett., 2 (1), 37–40, 1992 se popisují pyrrolidinové deriváty s kondenzovaným kruhem jako sloučeniny, antagonizující látku P. V EP č. 360 390 jsou popsány některé spirolaktamové deriváty jako sloučeniny, schopné antagonizovat látku P. V US č. 4 804 661 se uvádějí některé piperazinové sloučeniny jako látky s analgetickým účinkem. V US patentovém spisu č. 4 943 578 jsou popsány některé piperazinové deriváty, které je možno použít k léčení bolestivých stavů.

V mezinárodní patentové přihlášce č. WO 92/01679 se popisují některé 1,4-disubstituované piperazinové deriváty jako sloučeniny, které je možno použít k léčení mentálních poruch, u nichž je možno předpokládat nedostatek dopaminergních látek.

5

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří morfolinové deriváty obecného vzorce I



10

a jejich soli, přijatelné z farmaceutického hlediska, kde ve vzorci I

R¹ se volí ze skupiny

15

- 1) vodík,
- 2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, nesubstituovaný nebo substituovaný alespoň jedním substituentem, který se volí ze skupiny:
 - a) hydroxyskupina,
 - b) oxoskupina,
 - c) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - d) fenylalkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
 - e) fenyl,
 - f) -CN,
 - g) atom halogenu,
 - h) -NR⁹R¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ se nezávisle volí ze skupiny
 - i) vodík,
 - ii) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - iii) hydroxyalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, a
 - iv) fenyl,
 - i) -NR⁹COR¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 - j) -NR⁹CO₂R¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 - k) -CONR⁹R¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 - l) -COR⁹, kde R⁹ má svrchu uvedený význam,
 - m) -CO₂R⁹, kde R⁹ má svrchu uvedený význam,
 - n) heterocyklický zbytek, který se volí ze skupiny
 - A) benzimidazolyl,
 - B) benzofuranyl,
 - C) benzothiofenyl,
 - D) benzoxazolyl,
 - E) furanyl,
 - F) imidazolyl,
 - G) indolyl,
 - H) isoxazolyl,
 - I) isothiazolyl,
 - J) oxadiazolyl,

35

40

45

- K) oxazolyl,
 L) pyrazinyl,
 M) pyrazolyl,
 N) pyridyl,
 5 O) pyrimidyl,
 P) pyrrolyl,
 Q) chinolyl,
 R) tetrazolyl,
 S) thiadiazolyl,
 10 T) thiazolyl,
 U) thienyl,
 V) triazolyl,
 W) azetidiny,
 X) 1,4-dioxanyl,
 15 Y) hexahydroazepinyl,
 Z) oxanyl,
 AA) piperazinyl,
 AB) piperidinyl,
 AC) pyrrolidinyl,
 20 AD) tetrahydrofuranyl a
 AE) tetrahydrothienyl,
 přičemž tento heterocyklický zbytek je nesubstituovaný nebo je substituován
 jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
 i) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný atomem halogenu,
 25 $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$ nebo fenylovým zbytkem,
 ii) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 iii) oxoskupina,
 iv) hydroxyskupina,
 v) thioxoskupina,
 30 vi) $-\text{SR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 vii) atom halogenu,
 viii) kyanoskupina,
 ix) fenyl,
 x) trifluormethyl,
 35 xi) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde m znamená 0, 1 nebo 2 a R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený
 význam,
 xii) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 xiii) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 40 xiv) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam a
 xv) $-(\text{CH}_2)_m-\text{OR}^9$, kde m a R^9 mají svrchu uvedený význam,

R^2 a R^3 se nezávisle volí ze skupiny:

- 1) atom vodíku,
 2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem
 45 substituentů, které se volí ze skupiny
 a) hydroxyskupina,
 b) oxoskupina,
 c) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 d) fenyalkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
 50 e) fenyl,
 f) $-\text{CN}$,
 g) atom halogenu,
 h) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 i) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,

- j) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 k) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 l) $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam, a
 m) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
- 5 3) alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů, které se volí ze skupiny
 a) hydroxyskupina,
 b) oxoskupina,
 c) alkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 10 d) fenylalkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
 e) fenyl,
 f) $-\text{CN}$,
 g) atom halogenu,
 h) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 15 i) $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 j) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
- 4) alkinyl o 2 až 6 atomech uhlíku,
- 5) fenyl, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
 a) hydroxyskupina,
 20 b) alkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 c) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
 d) alkenyl o 2 až 5 atomech uhlíku,
 e) atom halogenu,
 f) $-\text{CN}$,
 25 g) $-\text{NO}_2$,
 h) $-\text{CF}_3$,
 i) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde m , R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 j) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 k) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 30 l) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 m) $-\text{CO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 n) $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 o) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
- 35 přičemž skupiny ve významu R^2 a R^3 mohou společně tvořit uhlíkový kruh ze skupiny
 a) cyklopentyl,
 b) cyklohexyl,
 c) fenyl,
 přičemž tento uhlíkový kruh je popřípadě dále substituován jedním nebo větším
 40 počtem substituentů ze skupiny
 i) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
 ii) alkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 iii) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 iv) atom halogenu a
 45 v) trifluormethyl, nebo
- skupiny ve významu R^2 a R^3 mohou spolu být spojeny na heterocyklický kruh ze skupiny
 a) pyrrolidinyl,
 b) piperidinyl,
 50 c) pyrrolyl,
 d) pyridinyl,
 e) imidazolyl,
 f) furanyl,
 g) oxazolyl,

h) thienyl, a

i) thiazolyl,

příčemž tento heterocyklický kruh je popřípadě substituován jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny

i) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

ii) oxoskupina,

iii) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,

iv) $-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,

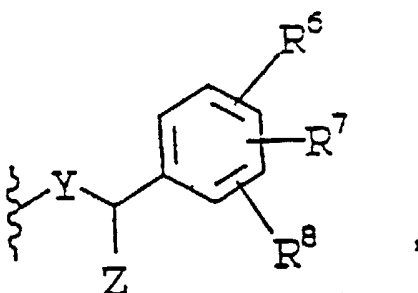
v) atom halogenu a

vi) trifluormethyl,

X znamená atom kyslíku

R^4 se volí ze skupiny

1)



2) $-Y$ -alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku v alkylové části, přičemž alkylová část je popřípadě substituována jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny

a) hydroxyskupina,

b) oxoskupina,

c) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,

d) fenylalkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,

e) fenyl,

f) $-CN$,

g) atom halogenu,

h) $-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,

i) $-NR^9COR^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,

j) $-NR^9CO_2R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,

k) $-CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,

l) $-COR^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam, a

m) $-CO_2R^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,

3) $-Y$ -alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku v alkenylové části, přičemž tato alkenylová část je popřípadě dále substituována jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny

a) hydroxyskupina,

b) oxoskupina,

c) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,

d) fenylalkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,

e) fenyl,

f) $-CN$,

g) atom halogenu,

h) $-CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,

i) $-COR^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,,

j) $-CO_2R^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,

4) $-O(CO)-$ fenyl, kde fenylový zbytek je popřípadě substituován jedním nebo větším

R^5

se volí ze skupiny

1) fenyl, nesubstituovaný nebo substituovaný jednou nebo větším počtem skupin R^{11} , R^{12} a R^{13} ,

2) alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny

a) hydroxyskupina,

b) oxoskupina,

c) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,

d) fenylalkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,

e) fenyl,

f) $-CN$,

g) atom halogenu,

h) $-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,

i) $-NR^9COR^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,

j) $-NR^9CO_2R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,

k) $-CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,

l) $-COR^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,

m) $-CO_2R^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,

3) alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny

a) hydroxyskupina,

b) oxoskupina,

c) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,

d) fenylalkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části,

e) fenyl,

f) $-CN$,

g) atom halogenu,

h) $-CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,

i) $-COR^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,

4) heterocyklický zbytek, který se volí ze skupiny ve svrchu uvedeném významu,

R^6 , R^7 a R^8 se nezávisle volí ze skupin

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny

a) hydroxyskupina,

b) oxoskupina,

c) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,

d) fenylalkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,

e) fenyl,

f) $-CN$,

g) atom halogenu,

h) $-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,

i) $-NR^9COR^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,

j) $-NR^9CO_2R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,

- k) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 l) $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 m) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,

- 5 3) alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
 a) hydroxyskupina,
 b) oxoskupina,
 c) alkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 10 d) fenylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
 e) fenyl,
 f) $-\text{CN}$,
 g) atom halogenu,
 h) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 15 i) $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 j) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
- 4) alkynyl o 2 až 6 atomech uhlíku,
- 20 5) fenyl, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
 a) hydroxyskupina,
 b) alkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 c) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
 d) alkenyl o 2 až 5 atomech uhlíku,
 25 e) atom halogenu,
 f) $-\text{CN}$,
 g) $-\text{NO}_2$,
 h) $-\text{CF}_3$,
 i) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde m , R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 30 j) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 k) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 l) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 m) $-\text{CO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 35 n) $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 o) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
- 6) atom halogenu,
 7) $-\text{CN}$,
 8) $-\text{CF}_3$,
 40 9) $-\text{NO}_2$,
 10) $-\text{SR}^{14}$, kde R^{14} znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
 11) $-\text{SOR}^{14}$, kde R^{14} má svrchu uvedený význam,
 12) $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$, kde R^{14} má svrchu uvedený význam,
 13) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 45 14) $-\text{CONR}^9\text{COR}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 15) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 16) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 17) hydroxyskupina,
 18) alkoxyskupiny o 1 až 6 atomech uhlíku,
 50 19) $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 20) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,

R^{11} , R^{12} a R^{13} se nezávisle volí z významů symbolů R^6 , R^7 a R^8 ,

Y znamená

- 1) jednoduchou chemickou vazbu,
 - 2) $-\text{O}-$,
 - 3) $-\text{S}-$,
 - 4) $-\text{CO}-$,
 - 5) $-\text{CH}_2-$,
 - 6) $-\text{CHR}^{15}-$ a
 - 7) $-\text{CR}^{15}\text{R}^{16}$, kde R^{15} a R^{16} se nezávisle volí ze skupiny
- a) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
- i) hydroxyskupina,
 - ii) oxoskupina,
 - iii) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - iv) fenylalkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
 - v) fenyl,
 - vi) $-\text{CN}$,
 - vii) atom halogenu,
 - viii) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - ix) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - x) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - xi) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - xii) $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 - xiii) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
- b) fenyl nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
- i) hydroxyskupina,
 - ii) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - iii) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - iv) alkenyl o 2 až 5 atomech uhlíku,
 - v) atom halogenu,
 - vi) $-\text{CN}$,
 - vii) $-\text{NO}_2$,
 - viii) $-\text{CF}_3$,
 - ix) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde m , R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - x) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - xi) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - xii) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - xiii) $-\text{CO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - xiv) $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam, a
 - xv) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,

Z se volí ze skupiny

- 1) atom vodíku,
- 2) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku a
- 3) hydroxyskupina,

za předpokladu, že v případě, že Y znamená atom kyslíku, má Z odlišný význam od hydroxyskupiny,

v případě, že Y znamená skupinu $-\text{CHR}^{15}$, pak Z a R^{15} mohou společně tvořit dvojnou vazbu.

Sloučeniny podle vynálezu obsahují středy asymetrie a vynález zahrnuje všechny optické izomery a jejich směsi, vzniklé na základě této asymetrie.

Kromě sloučenin uvedeného typu mohou ještě existovat sloučeniny s meziuhlíkovou dvojnou vazbou ve formách Z a E, přičemž vynález zahrnuje všechny izomerní formy takových sloučenin, které mohou padat v úvahu.

5

V případě, že se některá ze skupin, například alkyl, aryl, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} a podobně vyskytuje ve sloučenině obecného vzorce I nebo v některé ze skupin více než jednou, je význam této skupiny v každém jejím výskytu nezávislý na významu téže skupiny při jakémkoliv jejím dalším výskytu.

10

Pod pojmem „alkyl“ se v průběhu přihlášky rozumí alkylové skupiny s uvedeným počtem uhlíkových atomů s přímým, rozvětveným nebo cyklickým řetězcem. Jako příklady alkylových skupin je možno uvést methyl, ethyl, propyl, izopropyl, butyl, isobutyl, sek.butyl a terc.butyl, pentyl, hexyl, heptyl, 3-ethylbutyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, norbornyl a podobně. Pod pojmem „alkoxyskupina“ se rozumí alkylová skupina s uvedeným počtem uhlíkových atomů, vázaná přes kyslíkový můstek, například methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, butoxyskupina a pentoxyskupina. Pod pojmem „alkenyl“ se rozumí uhlovodíkový řetězec s uvedeným počtem uhlíkových atomů, přímý nebo rozvětvený a obsahující alespoň jednu nenasycenou vazbu kdekoli v průběhu řetězce, jde tedy například o ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, dimethylpentyl a podobně, v případě možnosti jsou zahrnuty formy E a Z. Atomem halogenu může být atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

20

Pod pojmem „aryl“ se rozumí fenyl nebo naftyl, popřípadě substituovaný jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze skupiny atom halogenu, alkyl nebo alkoxyskupina vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, NO_2 , CF_3 , alkylthioskupina o 1 až 4 atomech uhlíku, hydroxyskupina, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^6$, perfluoralkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, perfluorocykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku a tetrazol-5-yl.

25

Pod pojmem „heteroaryl“ se rozumí nesubstituovaný, monosubstituovaný nebo disubstituovaný 5- nebo 6-členný aromatický heterocyklický zbytek, který obsahuje 1 až 3 heteroatomy ze skupiny kyslík, dusík a síra, přičemž substituenty se volí ze skupiny $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, alkyl nebo alkoxyskupina vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, $-\text{CF}_3$, atom halogenu, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^9\text{R}^{10})$ a kondenzovaná benzoskupina.

30

Je zřejmé, že soli, přijatelné z farmaceutického hlediska zahrnují například soli s anorganickými kyselinami, jako hydrochloridy, sulfáty, fosfáty, difosfáty, hydrobromidy a nitráty nebo soli s organickými kyselinami, jako maláty, maleáty, fumaráty, tartráty, sukcináty, citráty, acetáty, laktáty, methansulfonáty, p-toluensulfonáty, 2-hydroxyethylsulfonát, pamoát, salicylát a stearát. Podobně zahrnují kationty, přijatelné z farmaceutického hlediska například sodík, draslík, vápník, hliník, lithium a amonný ion.

40

Výhodné jsou zvláště ty sloučeniny obecného vzorce I, v němž

R^1 se volí ze skupiny

45

1) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny

a) heterocyklický zbytek ze skupiny

A) benzimidazolyl,

50

B) imidazolyl,

C) isoxazolyl,

D) isothiazolyl,

E) oxadiazolyl,

F) pyrazinyl,

- G) pyrazolyl,
 H) pyridyl,
 I) pyrrolyl,
 J) tetrazolyl,
 K) thiadiazolyl,
 L) triazolyl a
 M) piperidinyl,

příčemž heterocyklický zbytek je popřípadě substituován jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny

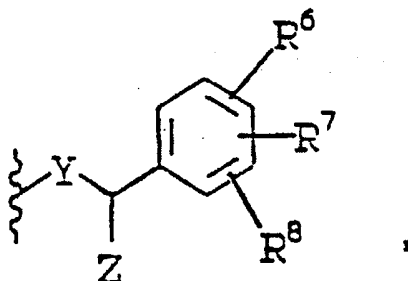
- i) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný halogenem, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$ nebo fenylovým zbytkem,
 ii) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 iii) oxoskupina,
 iv) thioxoskupina,
 v) kyanoskupina,
 vi) $-\text{SCH}_3$,
 vii) fenylyl,
 viii) hydroxyskupina,
 ix) trifluormethyl,
 x) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde m znamená 0, 1 nebo 2 a R^9 a R^{10} se nezávisle volí ze skupiny
 I) vodík,
 II) alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,
 III) hydroxyalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku a
 IV) fenylyl,
 xi) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam a
 xii) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,

R^2 a R^3 se nezávisle volí ze skupiny:

- 1) vodík,
 2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
 3) alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku a
 4) fenylyl,

X znamená atom kyslíku,

R^4 znamená skupinu



R^5 znamená fenylyl, popřípadě substituovaný halogenem,

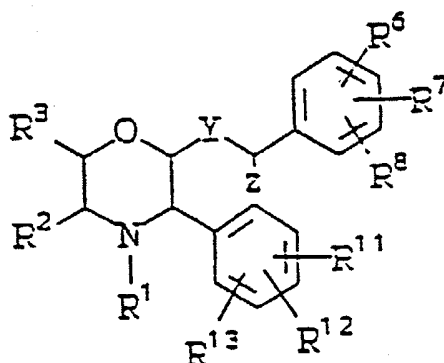
R^6 , R^7 a R^8 se nezávisle volí ze skupiny

- 1) vodík,
- 2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
- 3) halogen a
- 4) CF_3 ,

Y znamená atom kyslíku a

Z znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku.

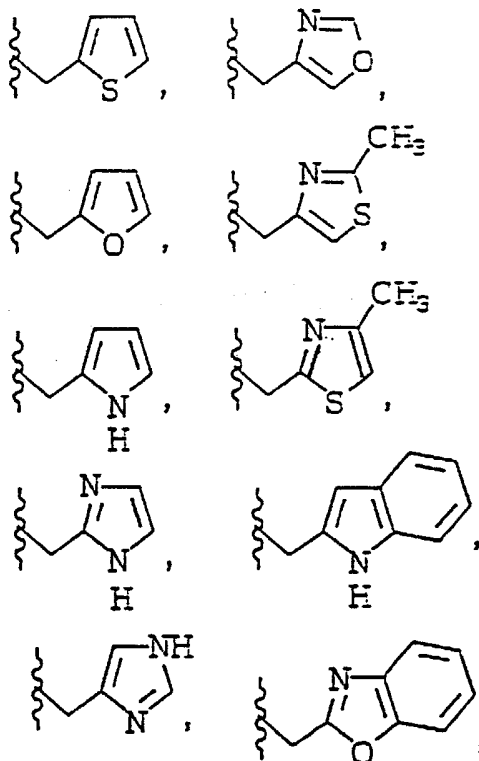
V jednom z provedení tvoří podstatu vynálezu nové sloučeniny obecného vzorce I, v němž X je atom kyslíku, R^4 znamená $-YCHZ-$ fenyl a R^5 znamená fenylový zbytek, tyto látky lze vyjádřit strukturálním vzorcem

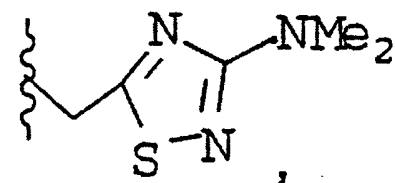
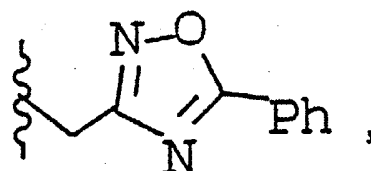
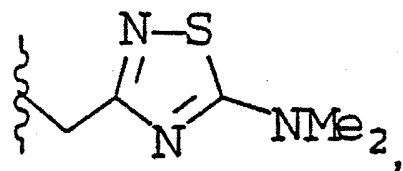
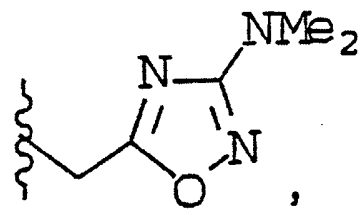
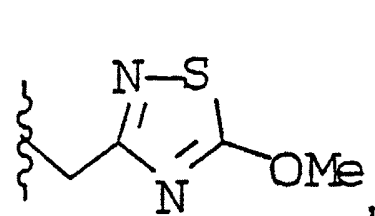
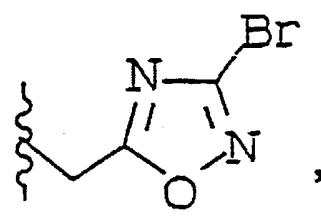
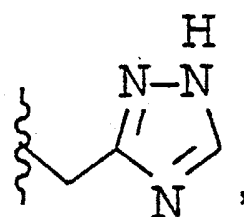
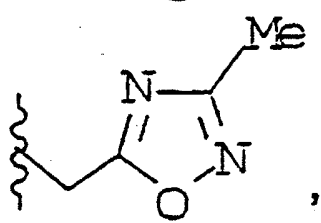
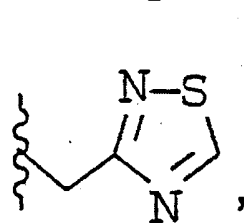
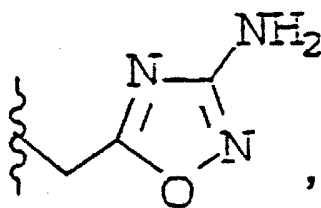
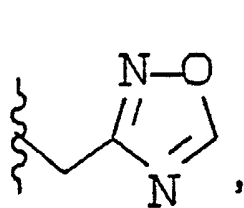
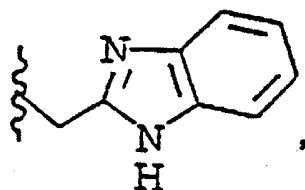


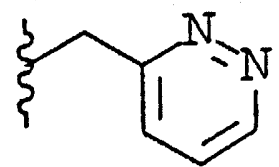
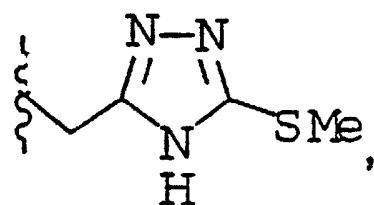
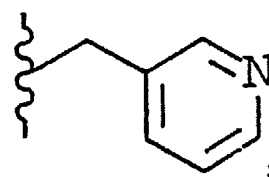
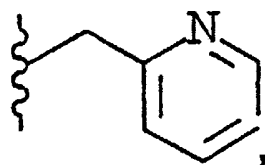
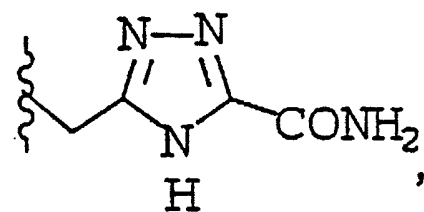
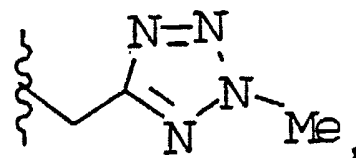
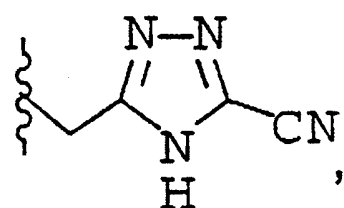
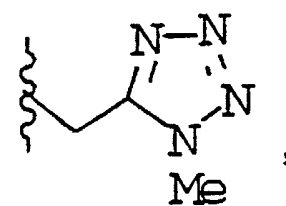
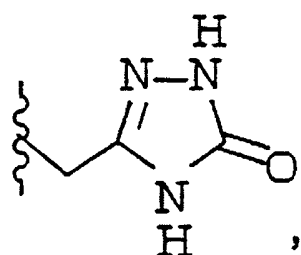
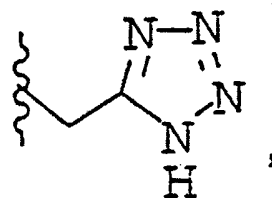
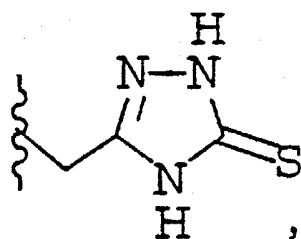
kde jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam,

jakož i soli těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska.

Ve výhodných provedeních se R^1 ve sloučeninách podle vynálezu volí z následující skupiny substituentů:







Jako specifické sloučeniny podle vynálezu je možno uvést následující látky:

- 1) (+/-)-2-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 2) (2R,S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-(3R)-fenyl-(6R)-methylmorfolin,
- 3) (2R,S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-(3S)-fenyl-(6R)-methylmorfolin,
- 4) (+/-)-2-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-fenyl-4-methylkarboxamidomorfolin,
- 5) (+/-)-2-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-fenyl-4-methoxykarbonylmethylmorfolin,
- 6) 2-(2-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)ethylen)-3-fenyl-5-oxo-morfolin,
- 7) 3-fenyl-2-(2-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)ethyl)morfolin,
- 8) 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-6-(S)-methylmorfolin,
- 9) 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-6-(S)-methylmorfolin,
- 10) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-6-(S)-methylmorfolin,
- 11) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-6-(S)-methylmorfolin,
- 12) 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(R)-methylmorfolin,
- 13) 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(R)-methylmorfolin,
- 14) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(R)-methylmorfolin,
- 15) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(R)-methylmorfolin,
- 16) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolin,
- 17) 4-(3-(1,2,4-triazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolin,
- 18) 4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolin,
- 19) 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-6-(R)-methylmorfolin,
- 20) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-6-(R)-methylmorfolin,
- 21) 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-6-(R)-methylmorfolin,
- 22) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-6-(R)-methylmorfolin,
- 23) 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(S)-methylmorfolin,
- 24) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(S)-methylmorfolin,
- 25) 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(S)-methylmorfolin,
- 26) 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(R)-fenylmorfolin,
- 27) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(R)-fenylmorfolin,
- 28) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(S)-fenylmorfolin,
- 29) 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(S)-fenylmorfolin,
- 30) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-methyl-3-(S)-fenyl-4-(3-(1,2,4-triazolo)methyl)morfolin,
- 31) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-6-(R)-methyl-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)methyl)-3-(S)-fenylmorfolin,
- 32) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenylmorfolin,
- 33) 4-(3-(1,2,4-triazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenylmorfolin,
- 34) 4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenylmorfolin,
- 35) 4-(2-imidazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenylmorfolin,
- 36) 4-(4-imidazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenylmorfolin,
- 37) 4-(aminokarbonylmethyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenylmorfolin,
- 38) 4-(2-imidazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolin,
- 39) 4-(4-imidazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolin,

- 40) 4-(2-(imidazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-6-(R)-methylmorfolin,
- 41) 4-(4-(imidazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-6-(R)-methylmorfolin,
- 5 42) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-((6-hydroxy)hexyl)-3-(R)-fenylmorfolin,
- 43) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)-benzyloxy)-4-(5-(methylaminokarbonyl)pentyl)-3-(R)-fenylmorfolin,
- 44) 4-(3-(1,2,4-triazol)methyl)-2-(3,5-dimethylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 10 45) 4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazol)methyl)-2-(3,5-dimethyl)benzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 46) 4-(3-(1,2,4-triazol)methyl)-2-(3,5-di(terc.butyl)benzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 47) 4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazol)methyl)-2-(3,5-di-(terc.butyl)benzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 15 48) 4-(3-(1,2,4-triazol)methyl)-2-(3-(terc.butyl)-5-methylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 49) 4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazol)methyl)-2-(3-terc.butyl)-5-methylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 50) 4-(3-(1,2,4-triazol)methyl)-2-(3-(trifluormethyl)-5-methylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 20 51) 4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazol)methyl)-2-(3-trifluormethyl)-5-methylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 52) 4-(3-(1,2,4-triazol)methyl)-2-(3-terc.butyl)-5-(trifluormethyl)benzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 25 53) 4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazol)methyl)-2-(3-terc.butyl)-5-(trifluormethyl)-benzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 54) 4-(2-(imidazol)methyl)-2-(3,5-dimethylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 55) 4-(4-(imidazol)methyl)-2-(3,5-dimethylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 56) 4-(2-(imidazol)methyl)-2-(3,5-di(terc.butyl)-benzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 30 57) 4-(4-(imidazol)methyl)-2-(3,5-di(terc.butyl)benzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 58) 4-(2-(imidazol)methyl)-2-(3-(terc.butyl)-5-methylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 59) 4-(4-(imidazol)methyl)-2-(3-(terc.butyl)-5-methylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 60) 4-(2-(imidazol)methyl)-2-(3-(trifluoromethyl)-5-methylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 35 61) 4-(4-(imidazol)methyl)-2-(3-(trifluormethyl)-5-methylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 62) 4-(2-(imidazol)methyl)-2-(3-(terc.butyl)-5-trifluormethyl)benzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 62) 4-(4-(imidazol)methyl)-2-(3-(terc.butyl)-5-(trifluormethyl)benzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 40 63) 2-(S)-(3,5-dichlorbenzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolin,
- 64) 2-(S)-(3,5-dichlorbenzyloxy)-4-(3-(5-oxo-1,2,4-triazol)methyl)-3-(S)-fenylmorfolin,
- 65) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(methoxykarbonylmethyl)-3-(S)-fenylmorfolin,
- 45 66) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(karboxymethyl)-3-(S)-fenylmorfolin,
- 67) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-((2-aminoethyl)aminokarbonylmethyl)-3-(S)-fenylmorfolin,
- 50 68) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-((3-aminopropyl)aminokarbonylmethyl)-3-(S)-fenylmorfolin,
- 69) 4-benzyl-5-(S),6-(R)-dimethyl-3-(S)-fenylmorfolin,
- 70) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(2-(1-(4-benzyl)piperidin)ethyl)-3-(S)-fenylmorfolin,

- 71) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)-4-benzyloxy-morfolin,
 72) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)morfolin,
 73) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazol)methylmorfolin,
 74) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-č-((3-pyridyl)methylkarbonyl)-3-(R)-fenylmorfolin,
 75) -(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(methoxykarbonylpentyl)-3-(R)-fenylmorfolin,
 76) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(karboxypentyl)-3-(R)-fenylmorfolin,
 77) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(methylaminokarbonylpentyl)-6-oxo-hexyl)-3-(R)-fenylmorfolin,

jakož i soli těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska.

Zkouška na antagonizaci tachykininu

Sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné pro antagonizaci tachykininů, zvláště látky P a neurokininu A při léčení žaludečních a střevních poruch, poruch centrálního nervového systému, zánětlivých onemocnění, bolestivých stavů nebo migrény a astmatu u savců. Tuto účinnost je možno prokázat následujícími testy.

A. Exprese receptoru v buňkách COS

Aby bylo možno dosáhnout exprese klonovaného lidského receptoru pro neurokinin-1, NK1R alespoň na přechodnou dobu v buňkách COS, byla cDNA pro lidský NK1R klonována ve vektoru pro expresi pCDM9, který byl odvozen od plazmidu pCDM8 (Invitrogen) při zařazení genu pro odolnost proti ampicilinu (nukleotidy 1973 až 2964 z plazmidu Bluescript SK+) do místa působení Sac II. K transfekci bylo užito 20 mikrogramů DNA plazmidu na 10 milionů buněk COS při otevření pórů působením elektrického proudu v 800 mikrolitrech pufru pro transfekci s obsahem 135 mM NaCl, 1,2 mM CaCl₂, 1,2 mM MgCl₂, 2,4 mM K₂HPO₄, 0,6 mM KH₂PO₄, 10 mM glukózy a 10 mM Hepes při pH 7,4 a při použití napětí 260 V a 950 mikroF v zařízení IBI Genezapper (IBI, New Haven, CT). Buněčný materiál byl inkubován v 10% fetálním telecím séru s 2 mM glutaminu, 100 jednotkami/ml penicilinu a streptomycinu, zbývajících 90 % tvořilo prostředí DMEM (GIBCO, Grand Island, NY), materiál byl inkubován v atmosféře s obsahem 5 % oxidu uhličitého při teplotě 37 °C 3 dny před zkouškou na vazbu.

B. Stálá exprese v buňkách CHO

Aby bylo možno získat stálou buněčnou linii, u níž by docházelo k expresi klonovaného lidského NK1R, byla cDNA subklonována ve vektoru pRcCMV (Invitrogen). K transfekci bylo užito 20 mikrogramů DNA plazmidu a póry buněk CHO byly otevřeny působením elektrického proudu v 800 mikrolitrech pufru pro transfekci, který byl doplněn 0,625 mg/ml DNA ze spermatu slanečků, postup byl prováděn při 300 V a 950 mikroF v zařízení IBI Genezappe (IBI). Buněčný materiál byl po transfekci inkubován v prostředí, vhodném pro buňky CHO s obsahem 10 % fetálního telecího séra, 100 jednotek/ml penicilinu a streptomycinu, 2 mM glutaminu, 1/500 hypoxanthinu-thymidinu (ATCC), 90 % prostředí IMDM (JHR Biosciences, Lenexa, KS), 0,7 mg/ml G418 (GIBCO) v prostředí s 5 % oxidu uhličitého při teplotě 37 °C až do dosažení tvorby viditelných kolonií. Každá kolonie byla izolována a dále pěstována. Buněčný klon s nejvyšším počtem lidského receptoru NK1R byl pak vybrán pro další použití, například pro vyhodnocení účinnosti různých účinných látek.

C. Zkoušky na vazbu při použití buněk COS nebo CHO

Zkoušky na vazbu lidského NK1R po jeho expresi v buňkách COS nebo CHO byly uskutečněny při použití ^{125}I -látky P (prostředek ^{125}I -SP, Du Pont, Boston, MA) jako radioaktivně značené vazné látky, která je v kompetici s nezačtenou látkou P nebo jakoukoliv jinou látkou, která se rovněž váže na lidský NK1R. Buněčné kultury, obsahující spojitou jednoduchou vrstvu buněk COS nebo CHO byly rozrušeny bez použití enzymu (Specialty Media, Lavallette, NJ) a pak byl materiál znovu uveden do suspenze v příslušném objemu pufru pro uskutečnění vazby, který obsahoval 50 mM tris o pH 7,5, 5 mM MnCl_2 , 150 mM NaCl, 0,04 mg/ml bacitracinu, 0,004 mg/ml leupeptinu, 0,2 mg/ml BSA, a 0,01 mM fosforylovaného škrobu tak, aby 200 mikrolitrů buněčné suspenze vyvolalo 10 000 impulsů za minutu při specifické vazbě ^{125}I -SP, k tomu je nutno použít přibližně 50 000 až 200 000 buněk. Při provádění zkoušky na vazbu se přidá 200 mikrolitrů buněk do zkumavky, obsahující 20 mikrolitrů 1,5 až 2,5 nM ^{125}I -SP a 20 mikrolitrů nezačtené látky P nebo jakékoliv jiné zkoumané látky. Zkumavky pak byly inkubovány za opatrného protřepávání jednu hodinu při teplotě 4 °C nebo při teplotě místnosti. Vázaná radioaktivita byla oddělena od nenavázaného radioaktivního materiálu při použití filtru GF/C (Brandel, Gaithersburg, MD), který byl předem zvlhčen 0,1% polyethyleniminem. Filtr byl promyt 3 ml promývacího pufru s obsahem 50 mM tris o pH 7,5, 5 mM MnCl_2 a 150 mM NaCl celkem třikrát a pak byla stanovena radioaktivita filtru počítače gamma záření.

Sloučenina z příkladu	R	IC_{50} (nM) ^a
16		$2,4 \pm 2,2$
32		287 ± 58
65	CO_2CH_3	$1,6 \pm 1,1$
66	CO_2H	66 ± 14
17	1,2,4-triazolyl	$0,13 \pm 0,04$
18	3-oxo-1,2,4-triazolyl	$0,09 \pm 0,03$ (n = 6)
34		116 ± 34

Aktivace fosfolipázy C působením NK1R může být rovněž měřena v buňkách CHO, v nichž dochází k expresi lidského NK1R tak, že se stanoví hromadění inositolmonofosfátu, který je degradačním produktem IP_3 . Buňky CHO se naočkují na plotnu s 12 vyhloubeními, užije se 250 000 buněk na jedno vyhloubení. Po inkubaci v prostředí, vhodném pro CHO po dobu 4 dnů se buněčný materiál inkubuje přes noc spolu s 0,025 mikroCi/ml ^3H -myoinositolu. Radioaktivní materiál, který je přítomen mimo buňky se odstraní promytím fyziologickým roztokem chloridu sodného s fosfátovým pufrem. Do vyhloubení se přidá chlorid lithný do konečné koncentrace 0,1 mM se zkoumanou látkou nebo bez ní a v inkubaci se pokračuje ještě 15 minut při teplotě 37 °C. Pak se do vyhloubení přidá látka P v konečné koncentraci 0,3 nM k aktivaci lidského NK1R. Po dalších 30 minutách inkubace při teplotě 37 °C se prostředí odstraní a přidá se 0,1 N kyselina chlorovodíková. Pak se obsah každého vyhloubení při teplotě 4 °C zpracuje působením ultrazvuku a extrahuje směsí chloroformu a methanolu v poměru 1 : 1. Vodná fáze se nanese na sloupec, obsahující 1 ml iontoměniče Dowex AG 1X8. Sloupec se promyje 0,1 M kyselinou mravenčí a pak ještě směsí 0,025 M mravenčanu amonného a 0,1 N kyseliny mravenčí. Pak se inositolmonofosfát vymývá směsí 0,2 M mravenčanu amonného a 0,1 M kyseliny mravenčí, načež se jeho množství stanoví kvantitativně při použití počítače záření beta.

Sloučeniny podle vynálezu je možno použít k prevenci a léčení nejrozličnějších klinických stavů, které jsou charakterizovány přítomností příliš velkého množství tachykininů, zvláště látky P.

Tyto stavy mohou zahrnovat například poruchy centrálního nervového systému, jako jsou úzkostné stavy, deprese, psychózy a schizofrenie, neurodegenerativní poruchy, například demence na bázi AIDS, senilní demence Alzheimerova typu, Alzheimerova choroba a Downův syndrom, dále může jít o demyelinizační onemocnění, jako jsou roztroušená skleróza, a amyotrofická laterální skleróza (ALS, Lou Gehrigova choroba) a různé další neuropathologické poruchy, například periferní neuropatie, jako neuropatie při chorobě ADS, neuropatie při

cukrovce, neuropatie, vyvolaná působením chemických látek, užitých k léčebných účelům a také postherpetické a jiné neuralgie, dále onemocnění dýchacího systému, jako chronické obstruktivní onemocnění dýchacích cest, zápal plic, křeče průdušek a astma, dále může jít o neurogenní poruchy sekrece žláz, jako jsou cystická fibróza, o zánětlivá onemocnění, například zánětlivá onemocnění tlustého střeva, lupenku, fibrositis, osteoarthritis a reumatoidní artritida, alergická onemocnění, jako ekzémy a rýma, přecitlivělost na různé chemické látky, oční choroby, jako zánět spojivek, alergický zánět spojivek a podobně, kožní choroby, jako kontaktní dermatitis, atopická dermatitis, kopřivka a další ekzematoidní dermatitidy, návyková onemocnění, jako alkoholismus, poruchy tělesných funkcí na podkladě stresu, reflexní dystrofie na nervovém podkladu, jako je syndrom ramene a ruky, poruchy nápad a různé nežádoucí reakce imunologického systému, jako jsou odmítnutí transplantovaných tkání a poruchy, spojené se zvýšenou nebo sníženou reaktivitou imunního systému, například systemický lupus erythematosus, dále může jít o poruchy zažívacího a střevního systému a o poruchy celého zažívacího traktu, například o poruchy, spojené s nervovým řízením útrobních orgánů, jako jsou ulcerativní colitis, Crohnova nemoc a pomočování, zvracení včetně akutního a chronického zvracení, které může být vyvoláno například léčením chemickými látkami, ozáření, působením jedů, těhotenství, poruchami vnitřního ucha, nevhodným pohybem, chirurgickými zákroky, migrénou a změnami intrakraniálního tlaku, může jít rovněž o poruchy funkce močového měchýře, například zvýšenou reaktivitu močového měchýře, o poruchy kolagenové tkáně a vazivové tkáně, jako scleroderma a eosinofilní fascioliasa, poruchy průtoku krve, způsobené rozšířením cévního řečiště nebo křečemi cév, jako jsou angina pectoris, migréna a Reynaudova nemoc a bolestivé stavy nebo panické reakce, které mohou být spojeny i se svrchu uvedenými chorobami, zvláště v případě bolestivých stavů při migréně. Sloučeniny podle vynálezu je možno snadno zpracovat pro použití k léčebným účelům v případě fyziologických poruch, které jsou spojeny s příliš velkou stimulací tachykininových receptorů, zvláště neurokininu-1 vzhledem k tomu, že jde o látky, jimiž je možno dosáhnout antagonizace neurokininu-1 a tím i zlepšení klinického stavu v případě svrchu uvedených poruch u savců včetně člověka.

Sloučeniny podle vynálezu jsou například vhodné pro použití při léčení poruch centrálního nervového systému, například při léčení úzkostných stavů, psychotických stavů a schizofrenie, při léčení neurodegenerativních poruch, jako je například senilní demence Alzheimerova typu, Alzheimerova choroba a Downův syndrom, dále může jít o onemocnění dýchacích cest, zvláště taková, která jsou spojena s příliš velkou sekrecí, jako je tomu například v případě chronických obstruktivních onemocnění dýchacích cest, zápalu plic, chronického zánětu průdušek, při cystické fibróze, u astmatu a v případě křečí průdušek, dále může jít o zánětlivá onemocnění, například zánětlivé choroby tlustého střeva, osteoarthritis a reumatoidní artritida a také o nežádoucí imunologické reakce, například o odmítnutí transplantovaných tkání, dále o poruchy žaludečního a střevního systému a o choroby celé zažívací soustavy, zvláště takové, které jsou spojeny s poruchami nervového řízení činnosti útrobních orgánů, jako jsou ulcerativní colitis, Crohnova nemoc a pomočování, dále může jít o poruchy prokrvení, jejichž příčinou je vasodilatace a o bolestivé a panické reakce, například o takové reakce, které jsou spojeny s jakýmkoliv ze svrchu uvedených stavů nebo o přenos bolestivých pocitů při migréně.

Jako blokátory vápníkových kanálů mohou být sloučeniny podle vynálezu použitelné při prevenci nebo léčení takových klinických stavů, které je možno příznivě ovlivnit inhibicí přenosu vápníkových iontů přes plasmatickou buněčnou membránu. Tato onemocnění zahrnují choroby a poruchy srdečního a cévního systému, jako jsou angina pectoris, infarkt srdečního svalu, srdeční arytmie, hypertrofie srdce, křeče srdečních cév, zvýšený krevní tlak, křeče mozkových cév a jiná ischemická onemocnění. Mimoto mohou být sloučeniny podle vynálezu schopné snížit zvýšený nitrooční tlak při místním podání do oka se zvýšeným nitroočním tlakem v roztoku ve vhodném nosiči, použitelném pro podání do oka. Sloučeniny podle vynálezu mohou být použitelné také v případě, že je zapotřebí dosáhnout odstranění odolnosti nádorových buněk proti celé řadě chemických léčiv tím, že se zvýší účinnost těchto léčiv. Mimoto mohou sloučeniny podle vynálezu být účinné také při blokování vápníkových kanálů v membránách hmyzího mozku a takové sloučeniny je možno použít jako účinné insekticidní prostředky.

- Sloučeniny podle vynálezu jsou zvláště užitečné při léčení bolestivých stavů nebo reakcí organismu, snažícího se uniknout vlivu, který jej poškozuje a/nebo zánětlivých stavů a poruch, které jsou se zánětem spojeny, může jít například o neuropatie, například neuropatie periferních nervů u cukrovky nebo o neuropatie, vyvolané působením chemických látek, užitých k léčebným účelům, o posterapeutické a jiné neuralgie, astma, osteoartritis, reumatoidní artritida a zvláště migrény. Sloučeniny podle vynálezu jsou zvláště vhodné pro použití při léčení chorob, u nichž dochází k nervovým poruchám sekrece, jako je například cystická fibróza.
- 10 Při léčení svrchu popsaných klinických stavů mohou být sloučeniny podle vynálezu použity ve formě farmaceutických prostředků, jako jsou tablety, kapsle nebo elixíry pro perorální podání, čípky pro rektální podání, sterilní roztoky nebo suspenze pro parenterální nebo nitrosvalové podání a podobně.
- 15 Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou mít nejrůznější formy, tak jak je obvykle užívána, může jít například o prostředky v pevné, polotuhé nebo tekuté formě, tyto prostředky mohou obsahovat jako svou účinnou složku jednu nebo větší počet sloučenin podle vynálezu spolu s organickými nebo anorganickými nosiči nebo jinými pomocnými látkami a mohou být určeny pro zevní, enterální nebo parenterální podání. Při výrobě farmaceutických prostředků je
- 20 například možno postupovat tak, že se účinná složka zpracuje spolu s běžnými netoxickými, z farmaceutického hlediska přijatelnými nosiči na tablety, pelety, kapsle, čípky, roztoky, emulze, suspenze nebo jakoukoliv jinou lékovou formu, vhodnou pro běžné použití. Z nosičů, které je možno použít, lze uvést například vodu, glukózu, laktózu, akaciovou gumu, želatinu, mannitol, škrob, trisilikát hořčíku, mastek, kukuřičný škrob, keratin, koloidní oxid křemičitý, bramborový
- 25 škrob, močovinu a další nosiče, které jsou vhodné pro použití při výrobě pevných, polotuhých nebo kapalných farmaceutických prostředků, kromě svrchu uvedených pomocných látek je možno užít ještě jiné běžné přísady, jako jsou stabilizační činidla, zahušťovadla, barviva a parfémy. Účinná sloučenina podle vynálezu je ve farmaceutickém prostředku obsažena v množství, dostatečném k vyvolání požadovaného účinku na poruchu nebo onemocnění.
- 30 Při výrobě pevných farmaceutických prostředků, jako jsou například tablety, se účinná sloučenina podle vynálezu smísí s farmaceutickým nosičem, například s běžnými složkami pro výrobu tablet, jako jsou kukuřičný škrob, laktóza, sacharóza, sorbitol, mastek, kyselina stearová, stearan hořečnatý, hydrogenfosforečnan vápenatý, různé gumy a další farmaceutická ředidla,
- 35 například voda, čímž vznikne v pevném stavu homogenní směs sloučeniny podle vynálezu nebo její soli, přijatelné z farmaceutického hlediska a použitých pomocných látek. V případě, že se tato směs uvádí jako homogenní, znamená to, že účinná látka podle vynálezu je v této směsi rovnoměrně dispergována, takže je možno uvedenou směs okamžitě dělit na stejné účinné podíly, které je pak možno zpracovat na jednotlivé dávky, například na tablety, pilulky nebo kapsle. Tato
- 40 pevná směs pro výrobu lékových forem se pak rozdělí na podíly, které se zpracují na lékové formy svrchu uvedených typů, které obsahují dávku 0,1 až 500 mg účinné látky podle vynálezu. Tablety nebo pilulky, získané uvedeným způsobem je pak možno pvlékat nebo jinak dále zpracovávat, čímž se získá například léková forma s prodlouženým působením účinné látky podle vynálezu. Tableta nebo pilulka může například obsahovat dvě vrstvy, vnitřní vrstvu a zevní
- 45 složku, přičemž zevní složka zcela obklopuje jako obal vnitřní složku. Obě uvedené složky je pak od sebe možno oddělit například enterosolventní vrstvou, která odolává rozkladu v žaludku působením žaludeční šťávy, takže se vnitřní vrstva prostředku bez porušení dostává do dvanáctníku a její uvolnění je tedy odloženo nebo opožděno. Pro tvorbu enterosolventního povlaku nebo vrstvy je možno použít celou řadu materiálů, zejména ze skupiny polymerních kyselin a směsí polymerních kyselin s dalšími materiály, jako jsou šelak, cetylalkohol a acetát
- 50 celulózy.
- Sloučeniny podle vynálezu mohou být zpracovány také na kapalně lékové formy, které mohou být určeny pro perorální podání nebo také pro injekční podání. Tyto lékové formy mohou být
- 55 tvořeny vodnými roztoky, vhodně upravenými sirupy, může jít také o suspenze ve vodě nebo v

oleji a o emulze v požitelných olejích s upravenou chutí, například v bavlníkovém oleji, sezamovém oleji, kokosovém oleji nebo arašídovém oleji, může jít také o elixíry, u nichž je možno použít obdobná farmaceutická nosná prostředí. Jako dispergační činidlo nebo činidla pro vznik suspenze je v případě vodných suspenzí možno použít syntetické a přírodní gummy, jako tragakant, akacii, alginát, dextran, sodnou sůl karboxyethylcelulózy, methylcelulózu, polyvinylpyrrolidon nebo želatinu.

Farmaceutické prostředky, které jsou určeny pro inhalaci nebo insuflaci, zahrnují roztoky a suspenze ve farmaceuticky přijatelných vodných nebo organických rozpouštědlech, nebo ve směsích těchto rozpouštědel, je možno užít také práškové formy. Pevné nebo kapalné farmaceutické prostředky mohou obsahovat z farmaceutického hlediska přijatelné pomocné látky, tak jak byly svrchu uvedeny. Výhodným způsobem podání těchto farmaceutických prostředků je perorální podání nebo podání do nosu, a to pro dosažení místního i systemického účinku. Farmaceutické prostředky ve formě sterilních roztoků ve farmaceuticky přijatelných rozpouštědlech mohou být rozprašovány při použití inertních plynů. Takto rozprašené roztoky mohou být přímo vdechovány z rozprašovacího zařízení nebo je možno rozprašovací zařízení spojit s obličejovou maskou nebo s dýchacím přístrojem s přerušovaným pozitivním tlakem. Roztoky, suspenze nebo prostředky ve formě prášků je možno podávat s výhodou perorálně nebo do nosu pomocí různých dávkovacích zařízení, které uvolní předem určenou dávku účinné látky.

Pro léčení svrchu uvedených klinických stavů a onemocnění je možno sloučeniny podle vynálezu podávat perorálně, místně, parenterálně, ve formě spreje inhalací nebo rektálně ve formě prostředků, které obsahují jednotlivou dávku účinné látky spolu s netoxickými, z farmaceutického hlediska přijatelnými nosiči a pomocnými látkami. Pod pojmem „parenterální“, tak jak je v průběhu přihlášky použit, se rozumí podkožní podání ve formě injekce, nitrožilní podání, nitrosvalové podání, intrastenální injekce a také podání pomocí infuze.

Při léčení některých chorobných stavů může být žádoucí použít účinné látky podle vynálezu spolu s dalšími látkami s farmakologickým účinkem. Například při léčení onemocnění dýchacích cest, jako je astma, je možno použít sloučeninu podle vynálezu spolu s bronchodilatačními látkami, jako jsou například agonisté β_2 -adrenergických receptorů nebo látky, antagonizující tachykinin, který působí na receptorech NK-2. Sloučeninu podle vynálezu a bronchodilatační látku je možno nemocnému podávat současně, jednu po druhé nebo ve formě směsi obou látek.

Sloučeniny podle vynálezu je možno podávat nemocným lidem i jiným živočichům v takových dávkách, které zajistí optimální farmaceutickou účinnost. Tato dávka se bude u jednotlivých nemocných měnit v závislosti na různých okolnostech, například na povaze a závažnosti léčeného onemocnění, na hmotnosti nemocného, na dietě, kterou nemocný musí dodržovat, na dalších účinných látkách, které nemocný užívá a na řadě dalších faktorů, které může vzít v úvahu každý ošetřující lékař.

V případě léčení chorobných stavů, které jsou spojeny s příliš vysokým množstvím tachykininů se vhodná dávka účinné látky podle vynálezu bude obvykle pohybovat v rozmezí 0,001 až 50 mg/kg hmotnosti nemocného denně, tuto dávku je možno podat najednou nebo rozděleně ve formě několika dílčích dávek. Výhodné rozmezí dávek je 0,01 až 25 mg/kg denně, ještě výhodnější rozmezí je 0,05 až 10 mg/kg denně. Například při léčení chorobných stavů, při nichž dochází k nervovému přenosu bolestivých pocitů se vhodná denní dávka pohybuje v rozmezí 0,001 až 25 mg/kg, s výhodou 0,005 až 10 mg/kg denně, nejvýhodnější rozmezí je 0,005 až 5 mg/kg denně. Sloučeniny podle vynálezu je možno podávat jeden až čtyřikrát denně s výhodou jednou nebo dvakrát denně.

V následujících schématech a pak v příkladové části přihlášky bude uvedena řada postupů, vhodných pro výrobu nových sloučenin podle vynálezu. V těchto schématech a příkladech mají jednotlivé symboly svrchu uvedený význam.

Zkratky, které jsou ve schématech a v příkladové části uvedeny, budou shrnuty v následující tabulce 1:

Tabulka 1

5

Reakční činidla

	Et ₃ N	triethylamin
	Ph ₃ P	trifenyfosfin
10	TFA	kyselina trifluoroctová
	NaOEt	ethoxid sodíku
	DCC	N,N'-dicyklohexylkarbodiimid
	DCU	N,N'-dicyklohexylmočovina
	CDI	1,1'-karbonyldiimidazol
15	MCPBA	kyselina m-chlorperbenzoová
	DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
	Cbz-Cl	benzylchlormravenčan
	iPr ₂ NEt nebo DIEA	N,N-diizopropylethylamin
	NHS	N-hydroxysukcinimid
20	DIBAL	diisobutylaluminiumhydrid
	Me ₂ SO ₄	dimethylsulfát
	HOBt	1-hydroxybenzotriazolhydrát
	EDAC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidhydrochlorid

25 Rozpouštědlo

	DMF	dimethylformamid
	THF	tetrahydrofuran
	MeOH	methanol
30	EtOH	ethanol
	AmOH	n-amyalkohol
	AcOH	kyselina octová
	MeCN	methylkyanid
	DMSO	dimethylsulfoxid

35

Další

	Ph	fenyl
	Ar	aryl
40	Me	methyl
	Et	ethyl
	iPr	izopropyl
	Am	n-amy
	Cbz	benzyloxykarbonyl
45	BOC	terc.butoxykarbonyl
	PTC	katalyzátor pro přenos fáze
	cat.	katalytický
	FAB-MS	hmotová spektrometrie s bombardováním rychlými atomy
	rt	teplota místnosti

Schéma 1

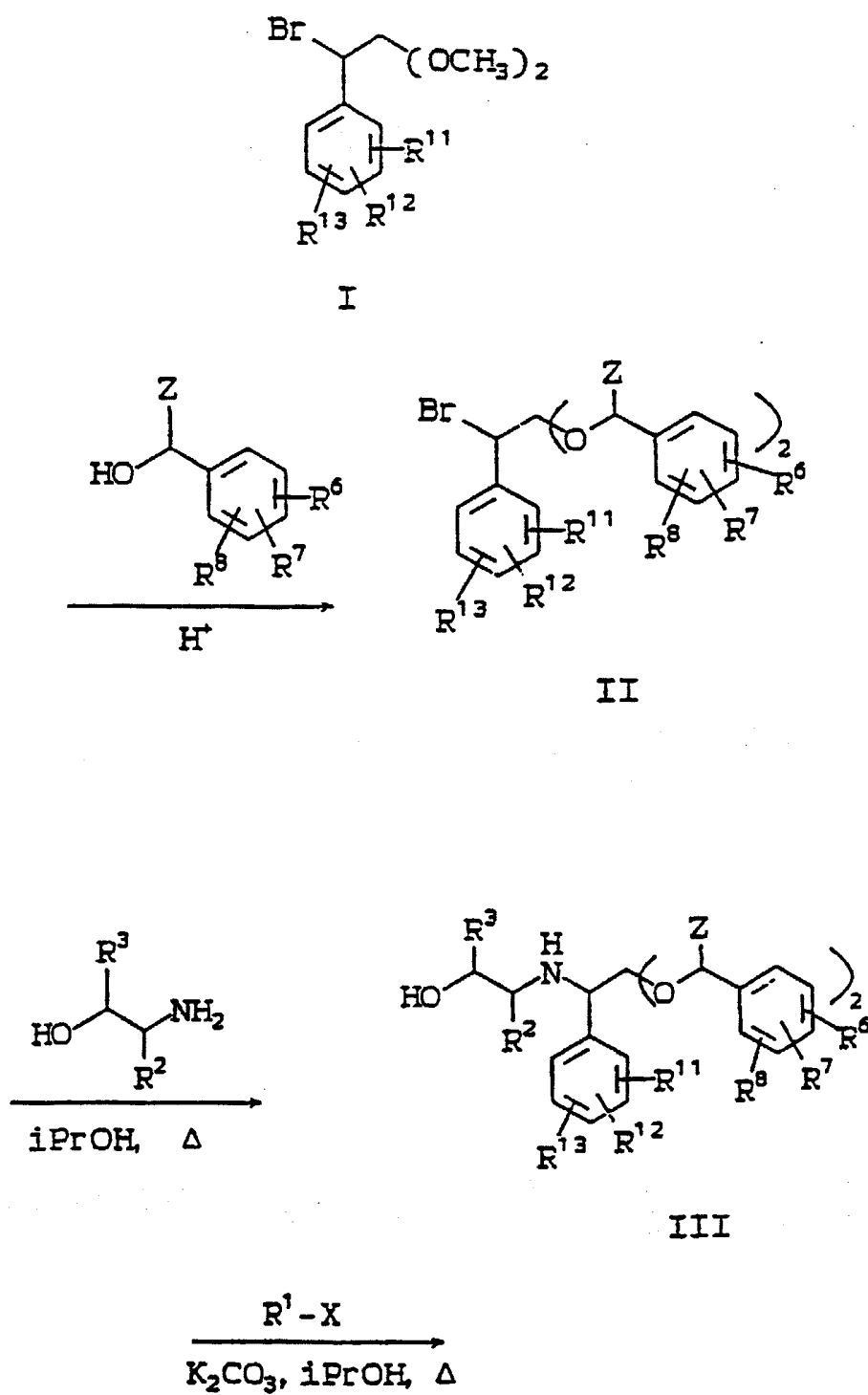
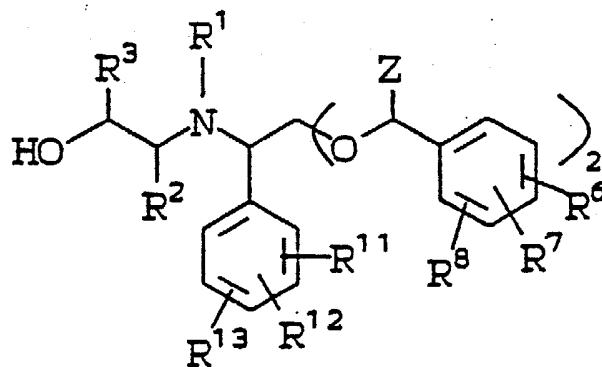
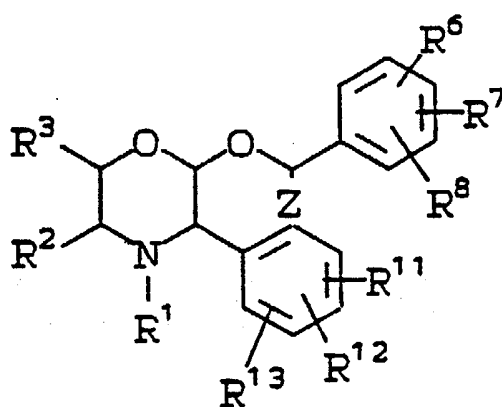
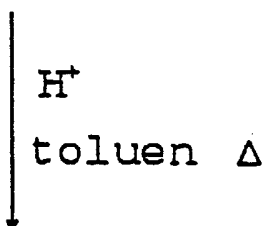


Schéma 1 - pokračování



IV



V

Schéma 2

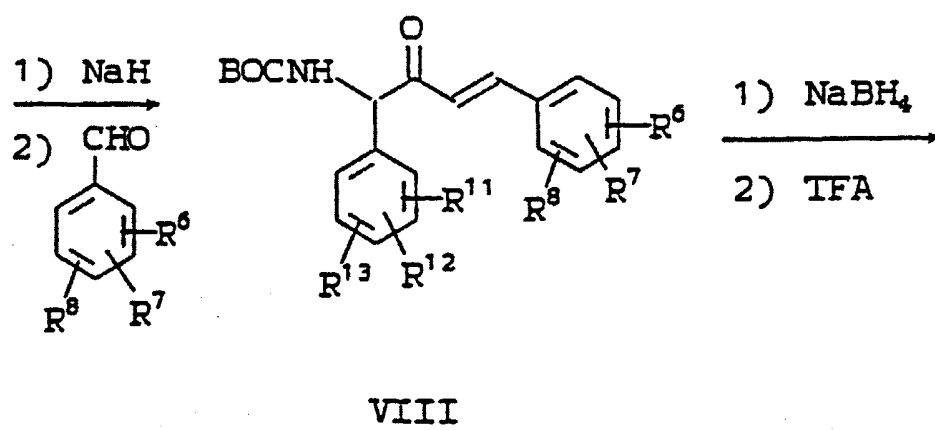
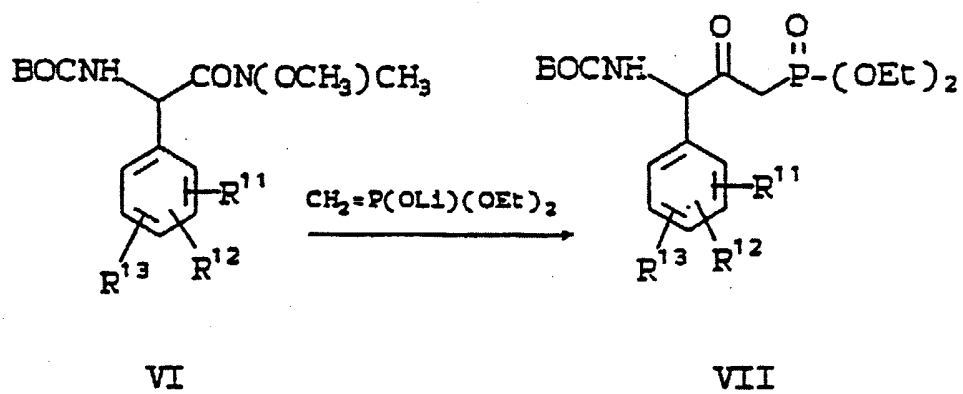


Schéma 2 - pokračování

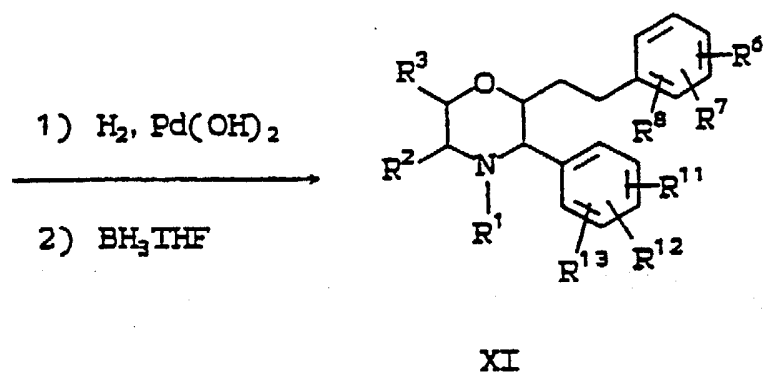
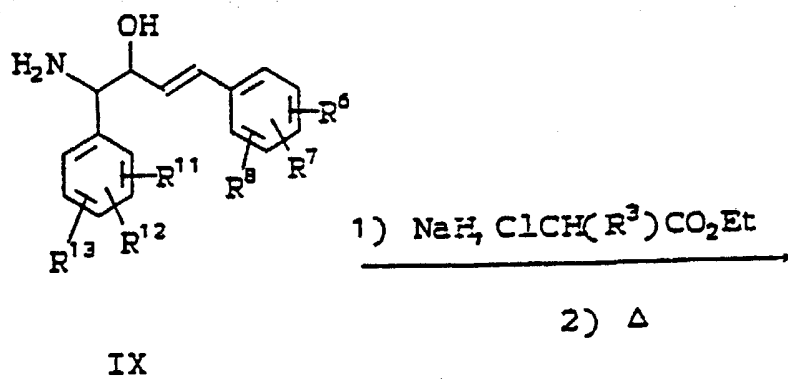
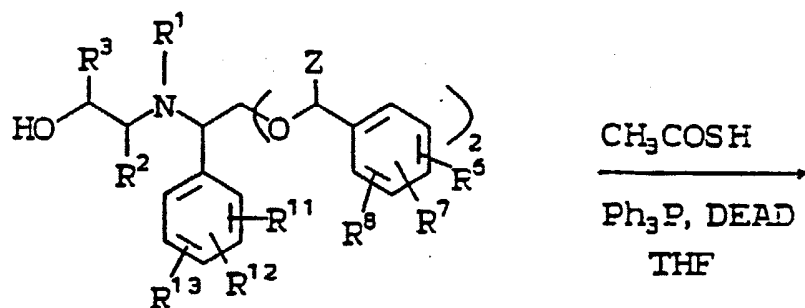
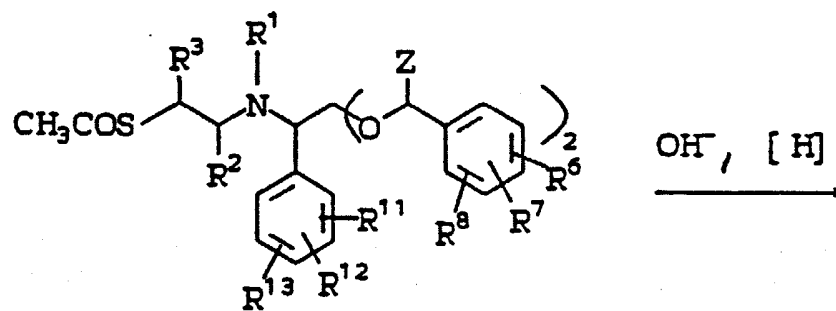


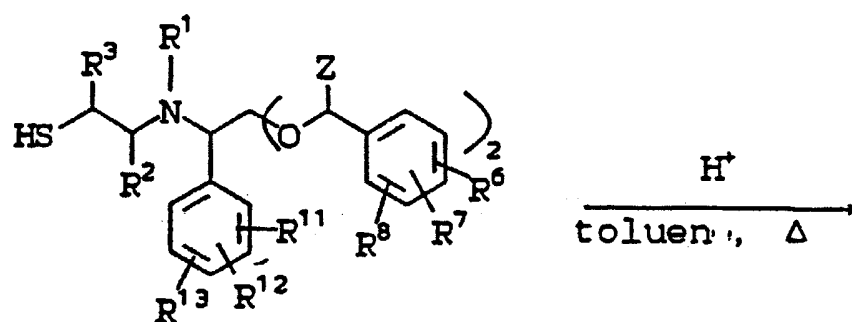
Schéma 3



IV



XII



XIII

Schéma 3 - pokračování

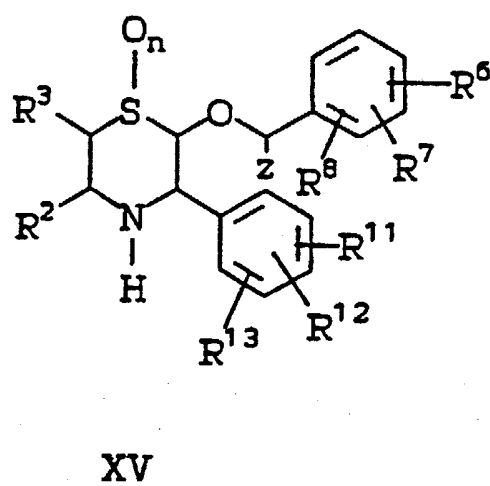
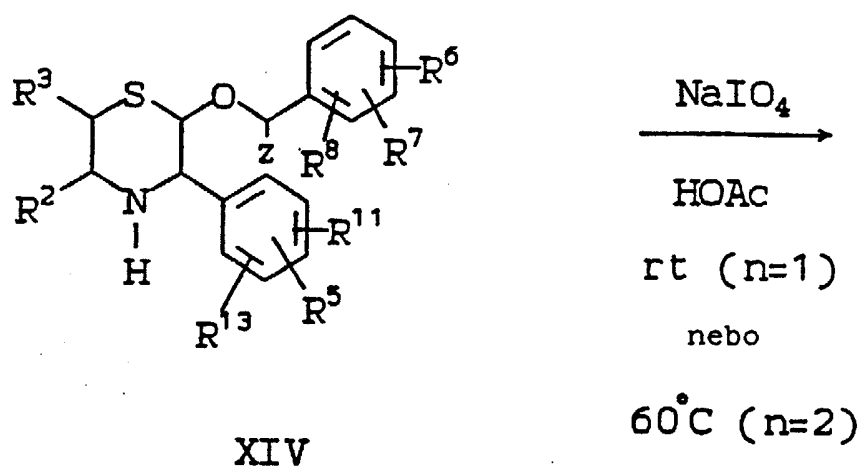


Schéma 4

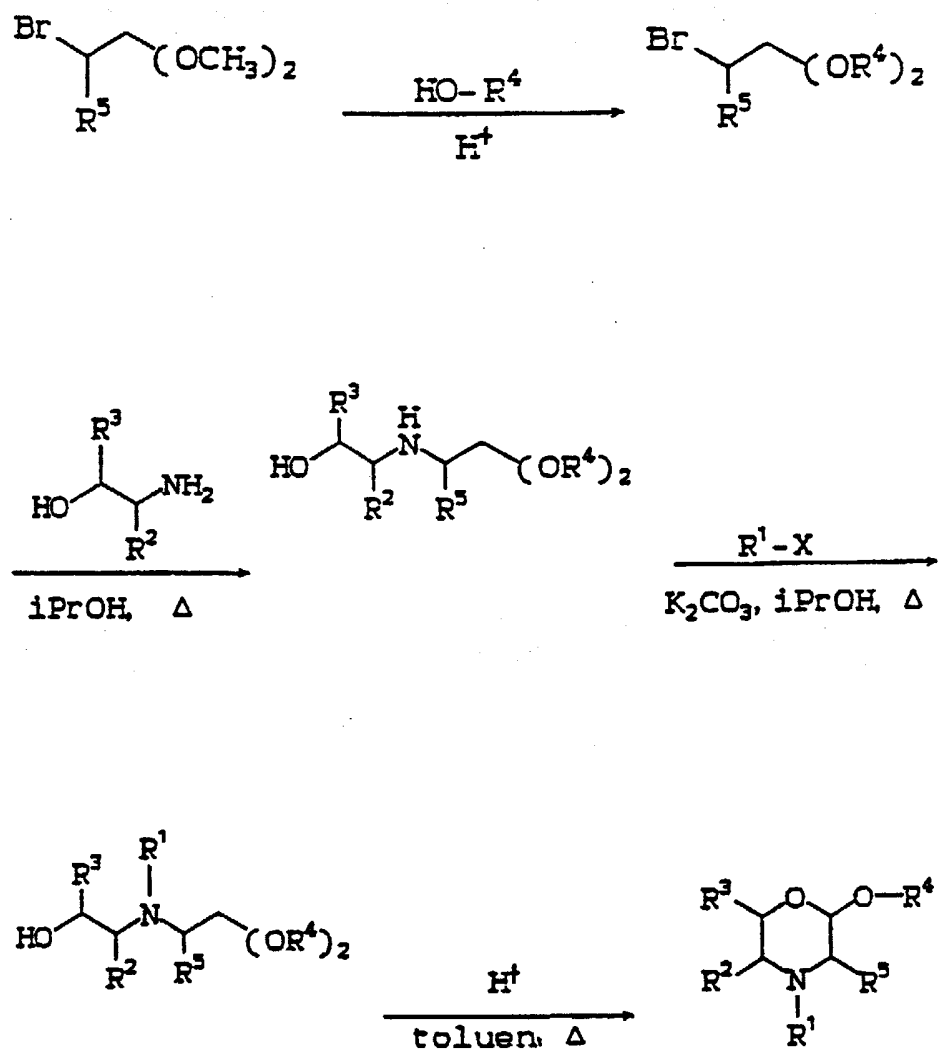


Schéma 5

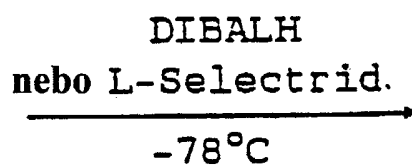
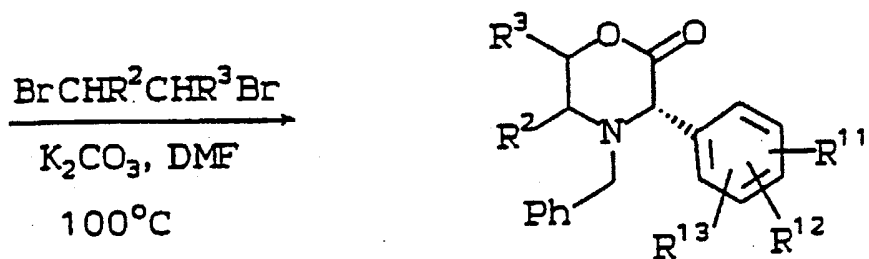
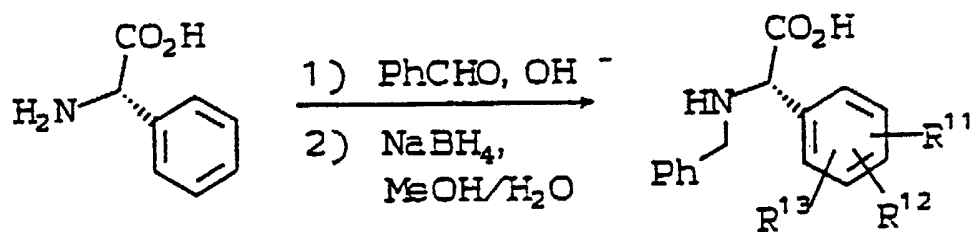


Schéma 5 - pokračování

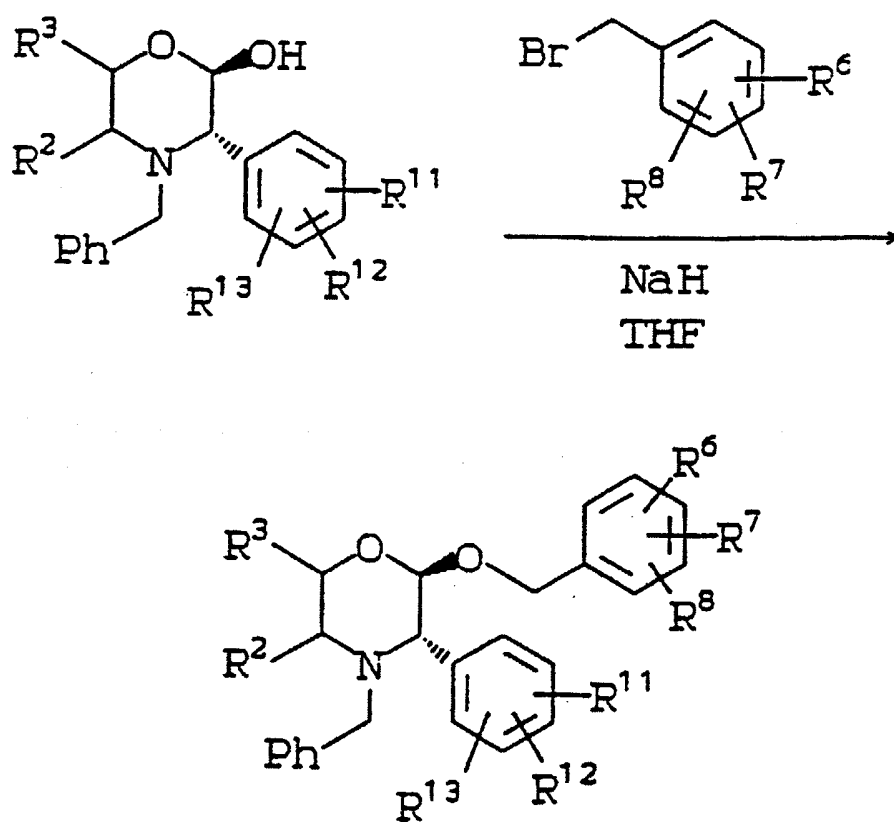


Schéma 5 - pokračování

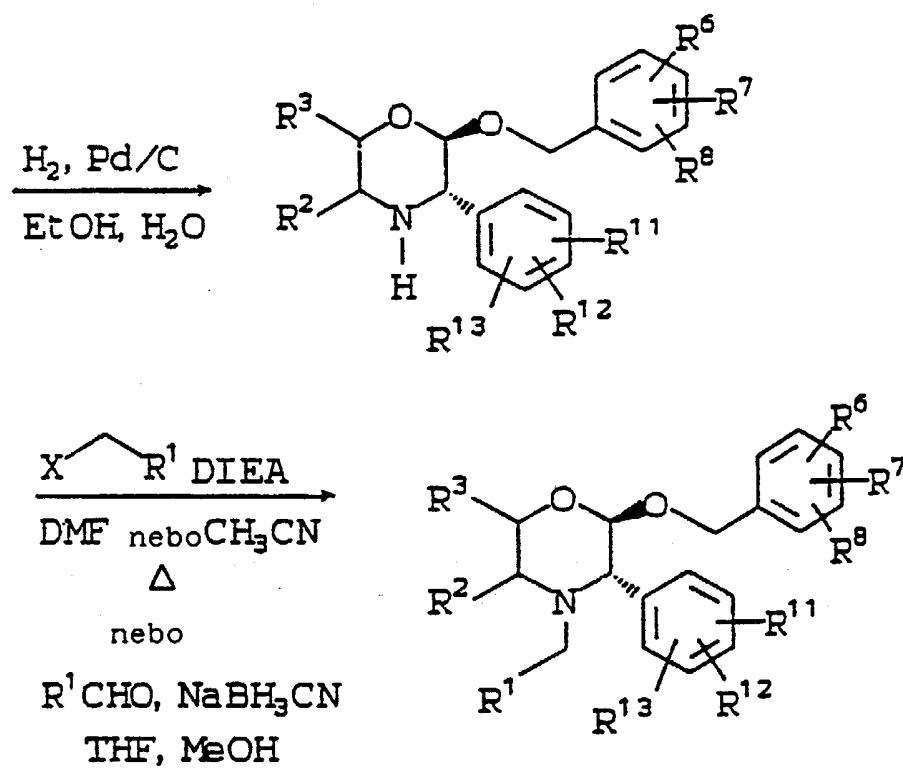
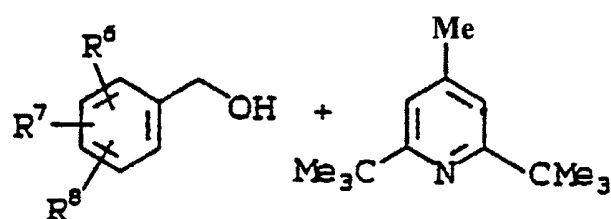


Schéma 6



- 1) $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$, CCl_4
- 2) filtrace pod N_2
- 3) odpaření, rozpuštění
v toluénu

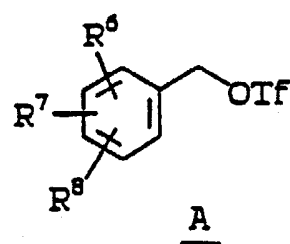


Schéma 6 - pokračování

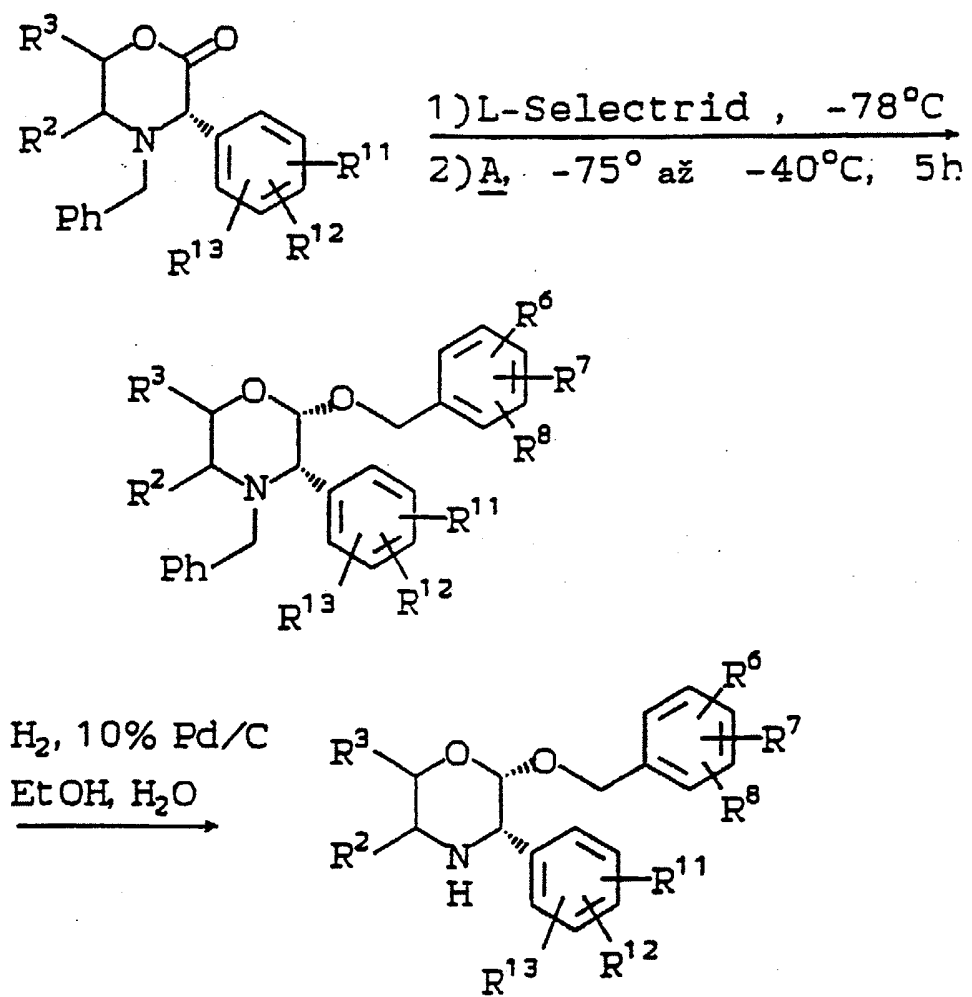


Schéma 6 - pokračování

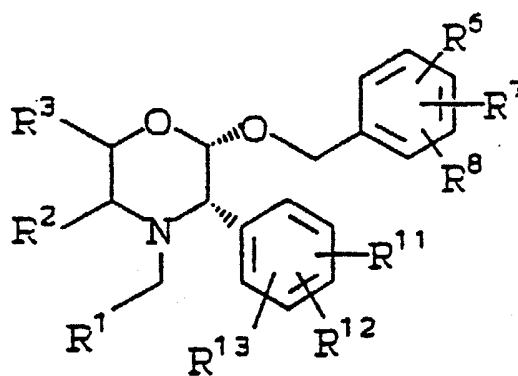
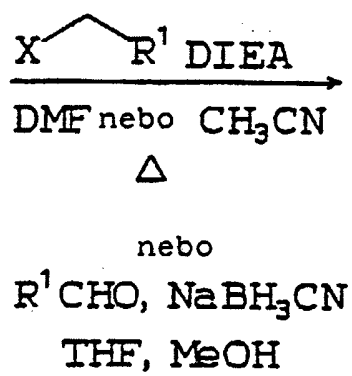
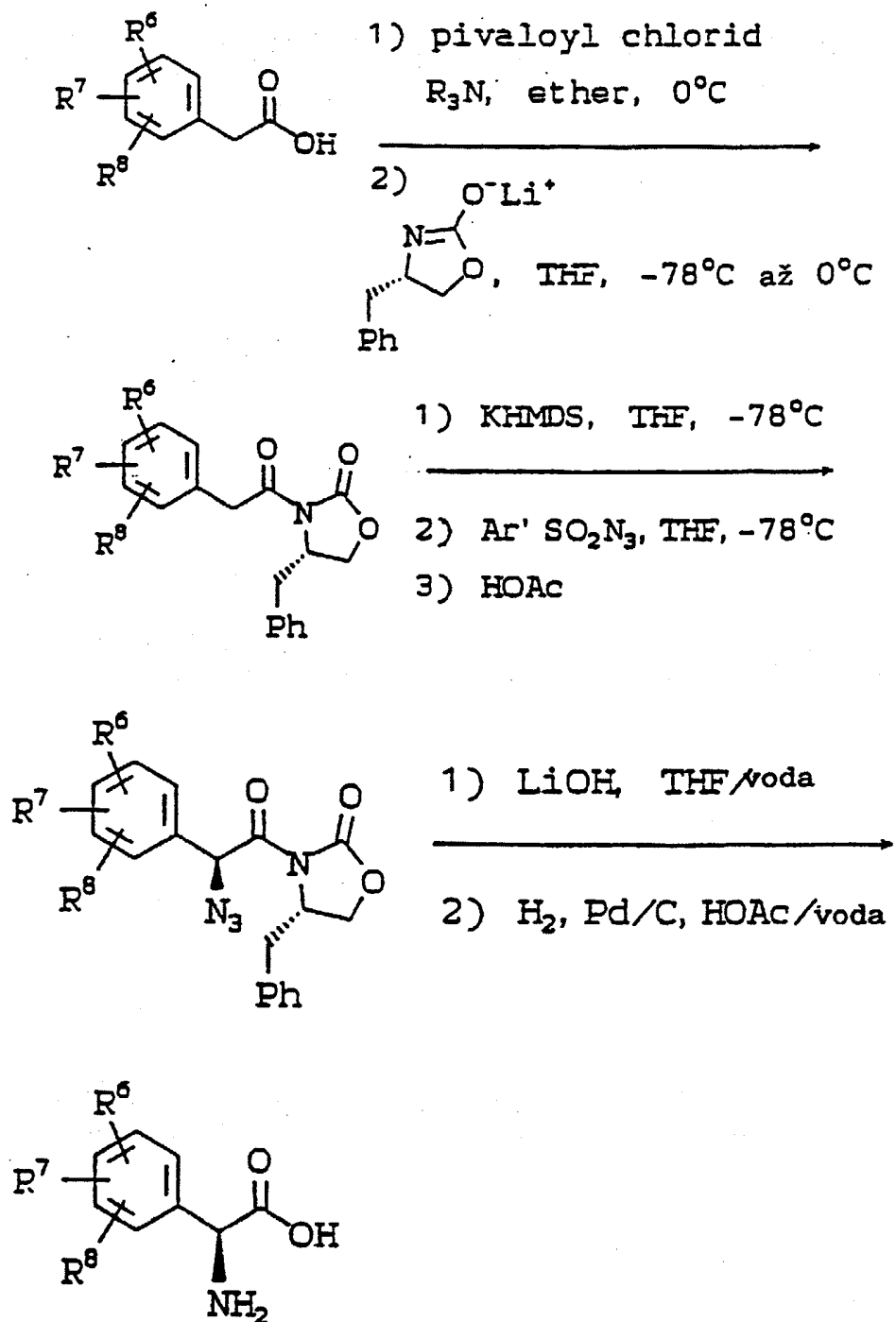


Schéma 7



Sloučeniny podle vynálezu, v nichž X i Y znamená atom kyslíku, mohou být připraveny obecným postupem, který je uveden ve schématu 1. Postupuje se tak, že se příslušně substituovaný alfa-bromfenylacetaldehyddimethylacetal vzorce I, připravená podle publikace Jacobs, Journal of the American Chemical Society, 1953, 75, 5500 převede na dibenzylacetal vzorce II tak, že se dimethylacetal vzorce I míchá spolu s mírným přebytkem benzylalkoholu v přítomnosti kyselého katalyzátoru za současného odstranění methanolu. Alkylací substituovaného aminoalkoholu působením benzylbromidu je z dibenzylacetalu vzorce II možno získat N-alkylaminoalkohol vzorce III. Při použití chirálního aminoalkoholu se mohou vytvořit diastereomery, které je možno od sebe oddělit v tomto nebo v kterémkoliv dalším stupni při použití běžných chromatografických postupů, N-alkylací nebo N-acylací aminoalkoholu vzorce III je možno získat dialkyl- nebo acylalkylaminoalkohol vzorce IV, v němž symbol R^1 může znamenat ochrannou skupinu nebo může být přeměněn na požadovaný substituent ve výsledném produktu. Cyklizaci na substituovaný morfolin vzorce V je možno uskutečnit tak, že se roztok sloučeniny vzorce IV a kyselého katalyzátoru zahřeje. V případě, že se morfolin vzorce V vytvoří ve formě diastereomerů, je možno je od sebe oddělit běžnými chromatografickými postupy. V případě, že R^1 znamená ochrannou skupinu, je tuto skupinu možno odstranit běžnými postupy, například podle Greene T. W., Wuts P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1991. V případě, že při výrobě sloučenin vzorců I až V dojde ke tvorbě enantiomerů, je možno je oddělit alkylací nebo acylací morfolinu vzorce V, v němž R^1 je atom vodíku s použitím chirální pomocné látky, vytvořené diastereomery se oddělí známými chromatografickými postupy a použitá chirální pomocná látka se odstraní, čímž se získají enantiomery morfolinu vzorce V.

Diastereomery morfolinu vzorce V je možno od sebe oddělit také frakční krystalizací z vhodného rozpouštědla. Ke krystalizaci se užije diastereomerní sůl, vytvořená z morfolinu vzorce V a chirální organické kyseliny.

Sloučeniny podle vynálezu, v nichž X je atom kyslíku a Y je skupina CH_2 , je možno připravit obecným postupem, znázorněným ve schématu 2. Při tomto postupu je možno použít N-methoxy-N-methylamid chráněného fenylglycinu vzorce VI, připravený z karboxylové kyseliny přes směsný anhydrid způsobem podle publikace Rapoport, Journal of Organic Chemistry, 1985, 50, 3972 k acylaci enolátu lithia s methyldiethylfosfonátem za vzniku ketofosfonátu vzorce VII. Sodnou sůl ketofosfonátu vzorce VII je možno kondenzovat s příslušně substituovaným benzaldehydem, čímž se získá alfa,beta-nenasycený keton vzorce VIII. Tento keton se pak redukuje a současně se odstraní terc.butylkarbamátová ochranná skupina, čímž se získá aminoalkohol vzorce IX. Diastereomery, které při tomto postupu mohou vzniknout, je možno oddělit v tomto nebo v kterémkoliv následujícím stupni s použitím běžných chromatografických postupů. Aminoalkohol vzorce IX se pak podrobí Williamsonově etherifikaci při použití substituovaného chloracetátu s následným zahřátím, čímž se vytvoří morfolinon vzorce X. Redukci dvojné vazby a amidokarbonylové skupiny v této sloučenině je pak možno uskutečnit za získání substituovaného morfolinu vzorce XI. V případě, že v průběhu výroby sloučenin obecných vzorců VI až XI dojde ke vzniku enantiomerů, je možno tyto látky od sebe oddělit alkylací nebo acylací substituovaného morfolinu vzorce XI, v němž R^1 je atom vodíku, chirální pomocnou látkou s následným oddělením vytvořených diastereomerů známými chromatografickými postupy a odstraněním chirální pomocné látky za získání enantiomerů substituovaného morfolinu vzorce XI. Diastereomery substituovaného morfolinu vzorce XI je však možno od sebe oddělit také frakční krystalizací diastereomerní soli, vytvořené ze substituovaného morfolinu vzorce XI a chirální organické kyseliny z vhodného rozpouštědla. Má-li mít R^1 význam, odlišný od atomu vodíku, je možno zavést na dusíkový atom morfolinového zbytku ve sloučenině vzorce XI další funkční skupiny běžnou alkylací nebo acylací sekundárních aminů. V případě, že R^2 má mít význam, odlišný od atomu vodíku, je možno morfolinon vzorce X zpracovat na karbinolkarbamát, v němž R^1 je skupina RO_2C a R^2 je hydroxyskupina, tento meziprodukt je možno alkylovat a tím měnit význam R^2 .

55

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž X i Y znamenají atom kyslíku, je možno připravit také obecným postupem, znázorněným ve schématu 4. Postupuje se tak, že se příslušně substituovaný alfa-bromacetaldehyddimethylacetal, připravený podle publikace Jacobs, Journal of the American Chemical Society, 1953, 75, 5500 převede na acetal mícháním s mírným přebytkem příslušného alkoholu v přítomnosti kyselého katalyzátoru za současného odstraňování methanolu. Alkylací substituovaného aminoalkoholu působením bromidu se získá N-alkylaminoalkohol, při použití chirálního aminoalkoholu může dojít při této reakci ke tvorbě diastereomerů, které je pak možno od sebe oddělit v tomto stupni nebo v kterémkoliv následujícím stupni při použití běžných chromatografických postupů. Pomocí N-alkylace nebo N-acylace je možno získat dialkyl- nebo acylalkylaminoalkohol, v němž R^1 je ochranná skupina nebo má R^1 význam, jaký je předpokládán ve výsledném produktu. Cyklizaci na substituovaný morfolin je možno uskutečnit zahřátím roztoku s kyselým katalyzátorem. Diastereomery, které se mohou při této reakci vytvořit, je možno oddělit běžnými chromatografickými postupy. V případě, že R^1 znamená ochrannou skupinu, je tuto skupinu možno odstranit známými postupy podle Greene T. W., Wuts P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1991. V případě, že při přípravě těchto látek dojde ke tvorbě enantiomerů, je tyto látky možno od sebe oddělit alkylací nebo acylací výsledného produktu, v němž R^1 je atom vodíku pomocí chirální pomocné látky, vytvořené diastereomery se od sebe oddělí známými chromatografickými postupy a chirální pomocná látka se odstraní, čímž se získají požadované enantiomery. Diastereomery je od sebe možno oddělit také frakční krystalizací diastereomerních solí, vytvořených spolu s chirální organickou kyselinou, z vhodného rozpouštědla.

Jeden z možných postupů pro přípravu enantiomerně čistých substituovaných morfolinových derivátů je uveden ve schématu 5. Ochrana enantiomerně čistého fenylglycinu ve formě N-benzylového derivátu s následnou dvojitou alkylací s použitím 1,2-dibromethanového derivátu vede ke vzniku morfolinonu. Redukcí účinným reakčním činidlem typu hydridu, například diisobutylaluminiumhydridem, lithiualuminiumhydridem, lithiumtri(sek.butyl)hydroborátem (L-Selectridem®) nebo jinými redukčními činidly se pak získají převážně 2,3-transmorfolinové deriváty. V případě, že se alkohol alkyluje, odstraní se ochranná skupina na dusíkovém atomu například hydrogenačním katalyzátorem na bázi paladia nebo 1-chlorethylchlormravenčanem podle Olofson, J. Org. Chem., 1984, 2081 a 2795 s následnou alkylací dusíkového atomu, získá se 2,3-transderivát.

Jeden z možných postupů pro přípravu enantiomerně čistých 2,3-cis-morfolinových derivátů je uveden ve schématu 6. V prvním stupni se provádí tvorba trifluormethansulfonátového esteru příslušného benzylalkoholu (zvláště benzylalkoholu, substituovaného skupinami, odnímajícími elektrony, jako $-\text{NO}_2$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{COR}$, $-\text{CF}_3$ a podobně) v přítomnosti nereaktivní báze v inertním rozpouštědle. Je možno použít také jiné odštěpitelné skupiny, jako je jodidový zbytek, mesylát, tosylát, p-nitrofenylsulfonát a podobně. Příslušné báze zahrnují 2,6-di-terc.butylpyridin, 2,6-di-terc.butyl-4-methylpyridin, diizopropylethylamin, uhličitán draselný, uhličitán sodný a podobně. Vhodným rozpouštědlem je například toluen, hexany, benzen, tetrachlormethan, dichlormethan, chloroform, dichlorethan a podobně a směsi těchto látek. Zfiltrovaný roztok trifluoracetátu se pak přidá k roztoku meziproductu, který se vytvoří při styku morfolinonu s reakčním činidlem typu aktivního hydridu, jako je diisobutylaluminiumhydridu nebo lithiumtri(sek.butyl)hydroborátu (L-Selectridu®) při nízkých teplotách, s výhodou při teplotě -78 až -20 °C. Po několika hodinách reakce při nízké teplotě, zpracováním reakční směsi a čištěním získaných produktů se tímto způsobem získají převážně 2,3-cis-substituované produkty, které je možno dále zpracovávat na výsledné produkty způsobem podle schématu 6.

Enantiomerně čisté fenylglycinové deriváty, substituované na fenylovém kruhu je možno připravit způsobem podle schématu 7 podle D. A. Evans a další, J. Am. Chem. Soc., 1990 112, 4011.

Příprava alkylačních činidel pro alkylaci atomu dusíku $R^1\text{CH}_2$, použitých ve schématu 5 a ve schématu 6 je založena na postupech, známých z literatury, pro případ, že R^1 znamená 3-(1,2,4-

triazolyl) nebo 5-(1,2,4-triazol-3-on)yl a X je atom chloru, je možno postupovat podle Yanagisawa I., Hirata Y., Ishii Y, Journal of Medicinal Chemistry, 1984, 27, 849, v případě, že R¹ je 4-(2H)-imidazol-2-on)yl nebo 5-(4-ethoxykarbonyl-(2H)-imidazol-2-on)yl a X je atom bromu je možno použít publikaci Ducschinsky R., Dolan L. A., Journal of the American Chemical Society, 1948, 70, 657.

Sloučeniny obecného vzorce I, které byly získány svrchu uvedenými reakcemi je možno izolovat a pak dále čistit některým z běžných postupů, jako je například extrakce, postupné srážení, frakční krystalizace, překrystalování, chromatografie a podobně.

Sloučeniny podle vynálezu mohou tvořit soli s různými anorganickými i organickými kyselinami a bázemi, všechny takové soli rovněž spadají do rozsahu vynálezu. Jako příklad adičních solí těchto sloučenin s kyselinami je možno uvést acetáty, adipáty, benzoáty, benzensulfonáty, hydrogensíraný, butyráty, citráty, soli kyseliny kafrové nebo kafrosulfonové, ethansulfonáty, fumaráty, hemisulfáty, heptanoáty, hexanoáty, hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, methansulfonáty, laktáty, maleáty, ethansulfonáty, 2-naftalensulfonáty, oxaláty, pamoáty, persulfáty, pikráty, pivaláty, propionáty, sukcináty, tartráty, tosyláty a undekanoáty. Jako soli s bázemi je možno uvést například amonné soli, soli s alkalickými kovy, například soli sodné, lithné a draselné, soli s kovy alkalických zemin, jako soli vápenaté a hořečnaté, soli s organickými bázemi, například s dicyklohexylaminem nebo N-methyl-D-glukaminem a soli s aminokyselinami, jako s argininem, lysinem a podobně. Skupiny, které obsahují bázičský atom dusíku, je možno kvarternizovat při použití různých činidel, jako jsou nižší alkylhalogenidy, například methyl-, ethyl-, propyl- a butylchlorid, -bromid nebo -jodid, dialkylsulfáty, jako dimethylsulfát, diethylsulfát nebo dibutylsulfát, diamylsulfáty, halogenidy s dlouhým řetězcem, například decyl-, lauryl-, myristyl- a stearylchlorid, -bromid nebo -jodid, aralkylhalogenidy, jako benzylbromid a další látky. Výhodnými solemi jsou netoxické, fyziologicky přijatelné soli, avšak ostatní soli jsou rovněž použitelné například při izolaci nebo čištění výsledného produktu.

Soli je možno vytvořit běžnými postupy, například reakcí volné báze výsledného produktu s jedním nebo větším počtem ekvivalentů příslušné kyseliny v rozpouštědle nebo v prostředí, v němž je sůl nerozpustná nebo také v rozpouštědle, jako je voda, které je možno odpařit ve vakuu nebo lyofilizací nebo výměnou aniontů existující soli za jiný anion při použití vhodné iontoměničové pryskyřice.

Přestože jsou uvedena reakční schémata obecná, je zřejmé, že v případě, že v dané sloučenině budou přítomny určité funkční skupiny nebo že budou pro sloučeninu vzorce I požadovány určité substituenty, nebude možno použít některé z uvedených schémat.

V takovém případě je možno užít jiný postup nebo je možno změnit pořadí v jednotlivých stupních nebo je možno pozměnit zavedení a odštěpení ochranných skupin. Ve všech případech je nutno volit reakční podmínky včetně reakčních složek, rozpouštědel, teploty a času tak, aby to odpovídalo povaze funkčních skupin v dané molekule.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady provedení, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava (+/-)-alfa-brom-fenylacetaldehydu, 3,5-bis(trifluormethyl)benzylacetalu

Během třídenního míchání při teplotě místnosti byl připraven za vakua (4,433 kPa) v 10,0 ml toluenu roztok alfa-brom-fenylacetaldehydu, dimethylacetalu (2,50 g/10,2 mmol); 3,5-bis(trifluormethyl)benzylalkoholu (8,0 g/32,8 mmol) a monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové (0,50 g/2,6 mmol). Vzniklá reakční směs byla vytřepána mezi 100,0 ml etheru a 50,0 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a vzniklé vrstvy byly odděleny. Organická fáze byla promyta s 25,0 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysušena síranem hořečnatým a za vakua zahuštěna.

Urychlenou chromatografií na 200 g silikagelu za použití směsi hexan/methylenchlorid (9 : 1/objem/objem) jako elučního činidla byla získána v nadpise uvedená sloučenina (5,41 g/81 %) ve formě pevné látky.

Teplota tání: 79 až 82 °C

¹H NMR:

4,47 a 4,62 (AB k., 2H, J = 12,5), 4,78 – 4,93 (2H), 5,09 a 5,21 (AB k., 2H, J = 7,7), 7,31 – 7,44 (m., 7H), 7,70 (přibližně s., 1H), 7,82 (přibližně s., 1H), 7,84 (přibližně s., 2H).

IR (tenký film):

1363, 1278, 1174, 1130, 704, 862.

Analýza pro C₂₆H₁₇BrF₁₂O₂:

Vypočteno: C 46,76; H 2,23; Br 11,64; F 33,70

Nalezeno: C 46,65; H 2,56; Br 11,94; F 34,06

Příklad 2

Příprava (+/-)-N-(2-hydroxyethyl)-fenylglycinal, 3,5-bis(trifluormethyl)benzylacetalu

Roztok 1,50 g (2,2 mmol) (+/-)-alfa-brom-fenylacetaldehydu, 3,5-bis(trifluormethyl)benzylacetalu (Příklad 1), 100 mg (0,67 mmol) jodidu sodného a 3,0 ml ethanolaminu v 6,0 ml isopropanolu byl zahříván za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 20,0 hodin. Poté byl roztok ochlazen a zahuštěn za vakua na 25% původního objemu. Poté byl koncentrovaný roztok vytřepán mezi 50,0 ml etheru a 20,0 ml 2N vodného roztoku hydroxidu sodného a vzniklé vrstvy byly odděleny. Organická fáze byla promyta s 20,0 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysušena síranem hořečnatým a za vakua zahuštěna.

Urychlenou chromatografií na 50,0 g silikagelu za použití směsi ether/hexan (65 : 35/objem/objem) jako elučního činidla byla získána v nadpise uvedená sloučenina (1,18 g/83 %) ve formě olejovité kapaliny.

¹H NMR:

2,66 (š.s.; 2H), 2,61 a 2,68 (d.d. AB k., 2H, J_{AB} = 12,4, J_{2,61} = 6,8; 6,2; J_{2,68} = 6,2, 6,2), 3,57 a 3,66 (d.d. AB k., 2H, J_{AB} = 10,8, J_{3,57} = 6,2, 6,2), 3,57 a 3,66 (d.d. AB, k., 2H, J_{AB} = 10,8, J_{3,57} = 6,2, 6,2), J_{3,66} = 6,8, 6,2), 4,02 (d., 1H, J = 7,0), 4,37 a 4,64 (AB k., 2H, J = 12,5), 4,80 a 4,87 (AB k., 2H, J = 12,8), 4,87 (d., 1H, J = 7,0), 7,31 – 7,40 (7H), 7,73 (přibližně s., 1H), 7,81 (přibližně s., 3H).

IR (neředěno):

3342, 1456, 1373, 1278, 1173, 1128, 704, 682.

FAB-MS (ionizace rychlými atomy-hmotnostní spektrometrie):

650 (M+1)⁺.

Analýza pro $C_{28}H_{23}F_{12}NO_3$:

Vypočteno: C 51,78, H 3,57, N 2,16, F 35,11

Nalezeno: C 51,80, H 3,67, N 2,10, F 35,41

5

Příklad 3

Příprava (+/-)-N-(2-hydroxyethyl)-N-(prop-2-enyl)fenylglycinal, 3,5-bis(trifluormethyl)-benzylacetalu

10

Směs 1,45 g (2,2 mmol) (+/-)-N-(2-hydroxyethyl)-fenylglycinal, 3,5-bis(trifluormethyl)-benzylacetalu (Příklad 2), 1,0 g (7,2 mmol) uhličitanu draselného, 3,0 ml (35,0 mmol) allylbromidu a 15,0 ml ethanolu byla míchána při teplotě 60 °C po dobu 20,0 hodin. Poté byla reakční směs ochlazená a vytřepána mezi 100,0 ml etheru a 25,0 ml vody. Po oddělení obou vrstev byla organická fáze vysušena síranem hořečnatým a vodná fáze byla vytřepána se 100,0 ml etheru. Etherový extrakt byl vysušen a spojen s původní organickou fází. Spojené organické fáze byly poté za vakua zahuštěny.

15

20

Urychlenou chromatografií na 50,0 g silikagelu za použití směsi hexan/ether (4 : 1/objem/objem) jako elučního činidla byla získána v nadpise uvedená sloučenina (1,36 g/88 %) ve formě olejovité kapaliny.

^1H NMR:

25

2,40 (d.t., 1H, J = 13,2, 2,8), 2,93 – 3,08 (3H), 3,30 (d.d.t., 1H, J = 12,0, 2,8, 1,6), 3,54 (š.m., 2H), 3,65 (d.t., 1H, J = 10,0, 2,8), 4,23 (d., 1H, J = 8,4), 4,52 a 4,58 (AB k., 2H, J = 12,4), 4,85 a 4,95 (AB k., 2H, J = 12,4), 5,25 (d., 1H, J = 9,6), 5,28 (d., 1H, J = 16,4), 5,39 (d., 1H, J = 8,4), 5,81 (m., 1H), 7,24 – 7,40 (7H), 7,68 (s., 1H), 7,83 (s., 1H), 7,86 (s., 2H).

IR (neředěno):

30

3457, 1362, 1278, 1174, 1132, 1056, 759, 705, 862.

FAB-MS:

690 (M+1)⁺

35

Analýza pro $C_{31}H_{27}F_{12}NO_3$:

Vypočteno: C 53,99, H 3,95, N 2,03, F 33,07

Nalezeno: C 54,11, H 4,08, N 1,78, F 32,75

40

Příklad 4

Příprava (+/-)-2-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-fenylmorfolinu

Stupeň A:

45

50

Roztok 850 mg (1,2 mmol) (+/-)-N-(2-hydroxyethyl)-N-(prop-2-enyl)-fenylglycinal, 3,5-bis(trifluormethyl)benzylacetalu (Příklad 3) a 700 mg (3,7 mmol) monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové v 15,0 ml toluenu byl zahříván za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 1,5 hodiny. Vzniklá reakční směs byla ochlazená a vytřepána mezi 100,0 ml etheru a 25,0 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vzniklé vrstvy byly odděleny a organická fáze byla promyta s 25,0 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysušena síranem hořečnatým a za vakua zahuštěna.

Urychlenou chromatografií na 30,0 g silikagelu za použití směsi hexan/ether (50 : 1/objem/-objem) jako elučního činidla bylo získáno 426 mg (78 %) N-allylmorfolinů, které byly použity v dalším stupni B bez dalšího čištění.

5 Stupeň B

Dvouhrdlá baňka o obsahu 50 ml, opatřená uzávěry a krátkocestnou destilační aparaturou, byla naplněna roztokem N-allylmorfolinů (Příklad 4, Stupeň A) (540 mg; 1,2 mmol) a 80 mg (0,09 mmol) tris(trifenylfosfin)rhodiumchloridu (Wilkinsonův katalyzátor) ve 25,0 ml směsi acetonnitrilu a vody (4 : 1/objem/objem). Vzniklá reakční směs byla zahřáta k varu a rozpouštědlo bylo ze směsi oddestilovááno a objem byl udržován mezi 10 až 20 ml přidáváním rozpouštědla přívodním hrdlem. Po 1,0 hodině a poté po 4,0 hodinách bylo k reakční směsi přidáno dalších 80 mg Wilkinsonova katalyzátoru. Po 6,0 hodinách byla reakční směs ochlazená a vytřepána mezi 75,0 ml etheru a 50,0 ml vody. Vzniklé vrstvy byly odděleny a organická fáze byla vysušena síranem hořečnatým. Vodná fáze byla vytřepána se 75,0 ml etheru. Etherový extrakt byl vysušen a spojen s původní organickou fází. Spojené organické fáze byly za vakua zahuštěny.

Urychlenou chromatografií na 35,0 g silikagelu za použití směsi ether/hexan (1 : 1/objem/objem) jako elučního činidla bylo získáno 200 mg trans-izomeru a 130 mg směsi cis- a trans-izomerů (celkem 68 %).

Chromatografií této směsi na 8,0 g silikagelu za použití směsi hexan/ether (4 : 1/objem/objem) jako elučního činidla bylo získáno 64 mg cis-V izomeru a 57 mg směsi cis- a trans-izomerů v nadpise uvedené sloučeniny.

25 Izomer trans-V:

¹H-NMR:

2,03 (š.s., 1H), 2,94 (d.d.d., 1H, J = 11,0, 2,5, 2,5), 3,08 (d.t., 1H, J = 11,0, 3,2), 3,71 (d., 1H, J = 7,0), 3,83 (d.t., 1H, J = 11,2, 2,8), 4,05 (d.d.d., 1H, J = 11,2, 3,2, 3,2), 4,43 (d., 1H, J = 7,0), 4,53 a 4,88 (AB k., 2H, J = 13,3), 7,26 – 7,45 (7H), 7,70 (s., 1H).

IR (neředěno):

3333, 2859, 1456, 1374, 1278, 1173, 1131, 1082, 757, 702, 682.

35 FAB-MS:
406 (M+1)⁺

Analýza pro C₁₉H₁₇F₆NO₂:

40 Vypočteno: C 56,30, H 4,23, N 3,46, F 28,12

Nalezeno: C 56,39, H 4,28, N 3,36, F 28,32

Izomer cis-V:

45 ¹H-NMR:

2,10 (š.s., 1H), 3,13 (d.d., 1H, J = 12,4, 3,0), 3,26 (d.t., 1H, J = 12,4, 3,6), 3,65 (d.d., 1H, J = 11,6, 3,6), 4,07 (d.t., 1H, J = 11,6, 3,0), 4,14 (d., 1H, J = 2,4), 4,52 a 4,82 (AB k., 2H, J = 13,6), 4,76 (d., 1H, J = 2,4), 7,30 – 7,42 (6H), 7,70 (s., 1H).

50 FAB-MS:
406 (M+1)⁺

Příklad 5

Příprava (+/-)-2-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-fenyl-4-methylkarboxamidomorfolinu

- 5 Roztok 105 mg (0,26 mmol) trans-izomeru (+/-)-2-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-fenylmorfolinu (Příklad 4) a 0,09 ml (0,50 mmol) N,N-diizopropylethylaminu ve 3,0 ml acetonitrilu byl smíchán s 90 mg (0,50 mmol) jodacetamidu a vzniklý roztok byl míchán při teplotě místnosti po dobu 16,0 hodin. Po zahuštění ve vakuu byl zbytek vytřepán mezi 20,0 ml ethylacetátu a 10,0 ml 0,5N vodného roztoku hydrogensíranu draselného. Po oddělení vzniklých
10 vrstev byla organická fáze promyta s 10,0 ml 10% vodného roztoku thiosíranu sodného, 10,0 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 10,0 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, poté vysušena síranem hořečnatým a za vakua zahuštěna.

- 15 Urychlenou chromatografií na 5,0 g silikagelu za použití směsi ethylacetát/hexan (2 : 1/-objem/objem) jako elučního činidla bylo získáno 99 mg (82 %) trans-izomeru v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

¹H NMR:

- 20 2,56 (d.t., 1H, J = 3,2, 11,6), 2,67 a 3,16 (AB k., 2H, J = 16,4), 2,96 (d.t., 1H, J = 12,0, 1,6), 3,30 (d., 1H, J = 7,0), 3,86 (d.t., 1H, J = 3,2; 12,0), 4,08 (d.d.t., 1H, J = 11,6, 3,2, 1,6), 4,48 a 4,84 (AB k., 2H, J = 13,2), 4,49 (d., 1H, J = 7,0), 5,98 (š.s., 1H), 6,83 (š.s., 1H), 7,33 (přibližně s., 7H), 7,70 (s., 1H).

IR (neředěno):

- 25 3445, 2838, 1682, 1278, 1173, 1132, 760, 704, 682.

FAB-MS:

483 (M+1)⁺

- 30 Analýza pro C₂₁H₂₀F₆NO₃:

Vypočteno: C 54,54, H 4,36, N 6,06, F 24,65

Nalezeno: C 54,54, H 4,52, N 5,61, F 24,45

- 35 Podobný postup byl analogicky proveden se 40 mg (0,99 mmol) cis-izomeru (+/-)-2-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-fenylmorfolinu (Příklad 4) za použití 0,035 ml (0,2 mmol) N,N-diizopropylethylaminu a 37 mg (0,2 mmol) jodacetamidu v reakci.

Po celkovém zpracování a urychlené chromatografii bylo získáno 30 mg (65 %) cis-izomeru v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

40

¹H-NMR:

- 45 2,54 a 3,04 (AB k., 2H, J = 16,8), 2,63 (d.t., 1H, J = 3,6; 12,0), 3,04 (d., 1H, J = 11,6), 3,65 (d., 1H, J = 2,8), 3,71 (d.d.t., 1H, J = 11,6, 3,2; 1,2), 4,21 (d.t., 1H, J = 11,6; 2,4), 4,44 a 4,89 (AB k., 2H, J = 13,6), 4,71 (d., 1H, J = 2,8), 5,86 (š.s., 1H), 7,15 (š.s., 1H), 7,27 – 7,45 (7H), 7,73 (s., 1H).

FAB-MS:

463 (M+1)⁺.

50

Příklad 6

Příprava (+/-)-2-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-fenyl-4-(methoxykarbonylmethyl)-morfolinu

55

Roztok 150 mg (0,37 mmol) trans-izomeru (+/-)-2-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-fenyl-morfolinu (Příklad 4) ($R^1 = H$) a 0,18 ml (1,00 mmol) N,N-diizopropylethylaminu ve 2,0 ml acetonitrilu byl smíchán s 0,095 ml (1,00 mmol) methylbromacetátu a vzniklý roztok byl míchán při teplotě místnosti po dobu 20,0 hodin. Po zahuštění roztoku za vakua byl zbytek vytřepán mezi 20,0 ml ethylacetátu a 5,0 ml 0,5N vodného roztoku hydrogensíranu sodného. Vzniklé vrstvy byly odděleny a organická fáze byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, (10,0 ml) vysušena síranem hořečnatým a za vakua zahuštěna.

Urychlenou chromatografií na 10,0 g silikagelu za použití směsi hexan/ether (4 : 1/objem/objem) jako elučního činidla bylo získáno 164 mg (93 %) trans-izomeru v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

^1H NMR:

2,79 (d.t., 1H, $J = 3,2; 11,2$), 2,93 (d.t., 1H, $J = 11,2; 1,6$), 3,52 (d., 1H, $J = 7,2$), 3,63 (s., 3H), 3,92 (d.t., 1H, $J = 2,8; 11,6$), 4,04 (d.d.d., 1H, $J = 11,6; 3,2; 1,6$), 4,45 a 4,84 (AB k., 2H, $J = 13,2$), 4,46 (d., 1H, $J = 7,2$), 7,31 – 7,38 (m., 6H), 7,68 (s., 1H).

IR (neředěno):

2861, 1744, 1455, 1375, 1346, 1278, 1170, 887, 759, 704, 682.

FAB-MS:

478 ($M+1$)⁺

Analýza pro $C_{22}H_{21}F_6NO_4$:

Vypočteno: C 55,35, H 4,43, N 2,93, F 23,88

Nalezeno: C 55,74, H 4,50, N 2,79, F 24,01

Příklad 7

Příprava N-methoxy-N-methyl-(N-t-butoxykarbonyl)fenylglycinamidu.

K roztoku 20,0 g (79,7 mmol) (N-t-butoxykarbonyl)fenylglycinu ve 150,0 ml ethylacetátu bylo při minus 10 °C přidáno 8,8 ml (79,7 mmol) 4-methylmorfolinu. Poté byl k reakční směsi přidán při teplotě minus 10 °C po kapkách během 10 minut isobutylchlorformiát (10,3 ml/79,7 mmol) a vzniklá suspenze byla za chlazení míchána po dobu 15,0 minut. Poté byla reakční směs reagována s 11,6 g (119,0 mmol) N,O-dimethylhydroxylaminu. HCl a byl přidán druhý podíl 4-methylmorfolinu (13,0 ml/119 mmol) a směs byla poté míchána při minus 10 °C po dobu 15 minut a poté při 25 °C po dobu 2,0 hodin. Po vytřepání reakční směsi mezi 100,0 ml ethylacetátu a 100,0 ml vodného roztoku kyseliny citronové byly vzniklé vrstvy odděleny. Organická fáze byla promyta se 100,0 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 100 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a po vysušení síranem hořečnatým byla za vakua zahuštěna.

Po krystalizaci z hexanu při minus 20 °C probíhající 72,0 hodin bylo získáno 8,0 g (34 %) v nadpise uvedené sloučeniny ve formě pevné látky.

^1H -NMR:

1,40 (s., 9H), 3,20 (s., 3H), 3,40 (s., 3H), 5,80 (m., 2H), 7,40 (m., 5H).

Příklad 8

Příprava diethyl (2-oxo-3-t-butoxykarbamido-3-fenyl)propylfosfonátu

Roztok 7,45 ml (51,0 mmol) diethylmethylfosfonátu v tetrahydrofuranu byl při minus 78 °C reagován s 31,8 ml (51,0 mmol) 1,6M n-butyllithia v hexanu a vzniklá reakční směs byla za uvedené teploty míchána po dobu 30 minut. Poté byl přidán roztok 4,0 g (14,0 mmol) N-methoxy-N-methyl-(N-t-butoxykarbonyl)fenylglycinamidu (Příklad 7) ve 20,0 ml tetrahydrofuranu a tato směs byla míchána při minus 78 °C po dobu 15 minut a poté při 25 °C dalších 15 minut. Reakce byla zastavena přidáním 150,0 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného, poté byla zředěna 300,0 ml ethylacetátu a vzniklé vrstvy byly odděleny. Organická fáze byla vysušena síranem hořečnatým a za vakua zahuštěna.

Urychlenou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetát/hexan (7 : 3/objem/objem) a poté v poměru 4 : 1 (objem/objem) jako elučního činidla a bylo získáno 4,8 g (92 %) v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

¹H-NMR:

1,20 – 1,42 (15H), 2,84 (d.d., 1H), 3,20 (d.d., 1H), 4,00 – 4,20 (m., 4H), 5,50 (d., 1H), 5,94 (š.s., 1H), 7,32 (m., 5H).

Příklad 9

Příprava N-t-butoxykarbonyl-1-fenyl-2-oxo-4-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)-but-3-enaminu

Roztok 4,80 g (12,5 mmol) diethyl-(2-oxo-3-t-butoxykarbamido-3-fenyl)propylfosfonátu (Příklad 8) ve 20,0 ml tetrahydrofuranu byl přidán při teplotě 0 °C po kapkách k suspenzi 1,05 g (26,3 mmol) 60% disperze v minerálním oleji hydridu sodného ve 30,0 ml tetrahydrofuranu. Po 15 minutách bylo pomalu přidáno 2,06 ml (12,5 mmol) 3,5-bis(trifluormethyl)benzaldehydu a vzniklá reakční směs byla míchána za chlazení po dobu 15 minut. Poté byla reakce zastavena přidáním 50,0 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného, zředěna s 50,0 ml ethylacetátu a vzniklé vrstvy byly odděleny. Organická fáze byla vysušena síranem hořečnatým a za vakua zahuštěna.

Urychlenou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetát/petrolether (19 : 1/objem/objem) a poté za použití stejné směsi v poměru 9 : 1/objem/objem jako elučního činidla bylo získáno 3,30 g (56 %) v nadpise uvedené sloučeniny ve formě pevné látky.

¹N NMR:

1,40 (s., 9H), 5,38 (d., 1H), 5,90 (d., 1H), 6,80 (d., 1H), 7,39 (m., 5H), 7,70 (s., 1H), 7,84 (s., 3H).

Příklad 10

Příprava 1-fenyl-2-hydroxy-4-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)-but-3-enaminu. HCl

Roztok 1,00 g (2,1 mmol) N-t-butoxykarbonyl-1-fenyl-2-oxo-4-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)-but-3-enaminu (Příklad 8) ve 30,0 ml methanolu byl při teplotě 0 °C reagován s 241 mg (6,3 mmol) tetrahydroboritanu sodného. Po 30,0 minutách byla reakce zastavena přidáním 50,0 ml vody a reakční směs byla za vakua zahuštěna tak, aby se odstranil methanol. Poté byla směs vytřepána mezi 100,0 ml ethylacetátu a 50,0 ml vody a vzniklé vrstvy byly odděleny. Organická fáze byla vysušena síranem hořečnatým a za vakua zahuštěna.

Krystalizací ze směsi ether/hexan bylo získáno 680 mg (68 %) v nadpise uvedené sloučeniny ve formě směsi diastereomerů (5 : 1) (každý s chráncí t-butylkarbamátovou skupinou).

¹H NMR (° označuje rezonance menšího diastereoizomeru):

1,40 (s., 9H), 4,60 (d.d., 1H), 4,90 (š.s., 1H), 5,20 (š.d., 1H), 6,30 (d.d., 1H), 6,40 (d.d., 1H^x), 6,70 (d.d., 1H), 6,80 (d.d., 1H^x), 7,40 (m., 5H), 7,80 (m., 3H).

5 Roztok s BOC–chráněné v nadpise uvedené sloučeniny v methanolu (nasyceném s HCl) byl ponechán stát v klidu po dobu 72,0 hodin, a poté byl za vakua zahuštěn.

Rekrytalizací získané pevné látky ze směsi ether/hexan bylo získáno 500 mg (80 %) v nadpise uvedené sloučeniny, jako HCl ve formě pevné látky.

10 ¹H-NMR:

4,20 (š.s., 1H), 4,40 (d., 1H), 6,20 (d.d., 1H), 6,60 (d.d., 1H), 7,30 (m., 5H), 7,80 (m., 3H).

15 V nadpise uvedená sloučenina.HCl byla rozpuštěna v ethylacetátu a 1N vodném roztoku hydroxidu sodného. Vzniklé vrstvy byly odděleny a organická fáze byla vysušena síranem hořečnatým a za vakua zahuštěna.

Byla získána v nadpise uvedená sloučenina ve formě volné báze.

20 Příklad 11

Příprava 2–(2–(3,5–bis(trifluormethyl)fenyl)ethenyl)–3–fenyl–5–oxomorfolinu

25 Roztok 1,95 g (5,2 mmol) 1–fenyl–2–hydroxy–4–(3,5–bis(trifluormethyl)fenyl)–but–3–enaminu (Příklad 10) ve 20,0 ml toluenu byl přidán k suspenzi 250 mg (6,2 mmol, 60% disperze v minerálním oleji) hydridu sodného ve 30,0 ml toluenu a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 15 minut. Poté byl přidán pomalu roztok ethylchloracetátu (0,60 ml; 1,15 mmol) v 5,0 ml toluenu a směs byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 3,0 hodin. Po ochlazení byla reakce zastavena přidáním 50,0 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného, naředěna 50,0 ml ethylacetátu a vzniklé vrstvy byly odděleny. Organická fáze byla vysušena síranem hořečnatým a za vakua zahuštěna.

35 Urychlenou chromatografií za použití směsi ethylacetát/hexan (4 : 1/objem/objem), poté stejné směsi ale v poměru 3 : 1 /objem/objem/, poté v poměru 1 : 1 /objem/objem a nakonec samotného ethylacetátu jako elučního činidla bylo získáno 300 mg trans–izomeru v nadpise uvedené sloučeniny a 800 mg cis–izomeru, tj. celkem 55 % obou izomerů ve formě pevné látky.

¹H-NMR (pro cis–izomer):

40 1,20 – 1,40 (m., 1H), 1,50 – 1,62 (m., 1H), 2,60 – 2,98 (m., 2H), 3,86 (d.t., 1H), 4,24 (d., 1H), 4,34 (d.d., 1H), 4,45 (d., 1H), 6,40 (š.s., 1H), 7,24 (m., 2H), 7,40 (m., 3H), 7,50 (s., 2H), 7,70 (s., 1H).

Příklad 12

45

Příprava 3–fenyl–2–(2–(3,5–bis(trifluormethyl)fenyl)ethyl)morfolinu

50 Roztok 95 mg (0,23 mmol) 2–(2–(3,5–bis(trifluormethyl)fenyl)ethenyl)–3–fenyl–5–oxomorfolinu (Příklad 11) v 10 ml směsi ethanol/ethylacetát (1 : 1/objem/objem) byl smíchán s 10 mg hydroxidu palladnatého a vzniklá směs byla míchána v atmosféře vodíku po dobu 2,0 hodin. Poté byl katalyzátor odfiltrován a filtrát byl za vakua zahuštěn.

Získaný surový produkt byl dále použit přímo bez jakéhokoliv čištění.

Roztok 65 mg surového morfolinonu byl připraven rozpuštěním v 10,0 ml tetrahydrofuranu a poté smíchán s 0,84 ml 1M roztoku boran-tetrahydrofuranového komplexu v tetrahydrofuranu. Takto připravený roztok byl zahříván za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 16,0 hodin. Poté byla reakce zastavena přidáním 10,0 ml methanolu a 70 mg uhličitane draselného a vzniklá směs byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 3,0 hodin. Poté byly všechny

těkavé složky za vakua odstraněny a zbytek byl vytřepán mezi 20,0 ml ethylacetátu a 10,0 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Vzniklé organické vrstvy byly odděleny a organická fáze byla vysušena uhličitane sodným a za vakua zahuštěna. Zbytek byl rozpouštěn v methanolu nasyceném chlorovodíkem a za vakua zahuštěn.

Zbytek byl mechanicky zpracován a vyjmut s etherem a výsledná pevná látka byla odfiltrována a vysušena.

Bylo získáno 32,0 m (46 %) v nadpise uvedené sloučeniny.HCl.

¹H-NMR:

1,42 (m., 1H), 1,66 – 1,84 (m., 1H), 2,70 – 2,94 (m., 2H), 3,00 (m., 1H), 3,30 – 3,46 (m., 1H), 3,80 – 3,94 (m., 2H), 4,10 (m., 1H), 4,20 (d., 1H), 7,40 (m., 3H), 7,64 (m., 5H).

CI-MS:

402 (M+1)⁺

Příklad 13

Příprava N-benzyl-(S)-fenylglycinu

Roztok 1,51 g (10,00 mmol) (S)-fenylglycinu v 5,0 ml 2N vodného roztoku hydroxidu sodného byl smíchán s 1,0 ml (10,0 mmol) benzaldehydu a míchán při teplotě místnosti po dobu 20 minut. Poté byl roztok zředěn 5,0 ml methanolu, ochlazen na teplotu 0 °C a opatrně reagován s 200 mg (5,3 mmol) tetrahydroboritanu sodného. Po odstavení chladicí lázně byla reakční směs míchána při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodiny, poté zředěna 20,0 ml vody a vytřepána s 2 x 25,0 ml methylenchloridu. Po okyselení vodné fáze koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 6,0 se vysrážela pevná látka, která byla odfiltrována, promyta s 50,0 ml vody, 50,0 ml směsí methanol/ethylether (1 : 1 /objem/objem) a vysušena.

Bylo získáno 1,83 g (76 %) žádaného produktu.

Teplota tání: 230 až 232 °C

Analýza pro C₁₅H₁₅NO₂:

Vypočteno: C 74,66, H 6,27, N 5,81

Nalezeno: C 74,17, H 6,19, N 5,86

Příklad 14

Příprava 3-(S)-fenyl-4-benzyl-2-morfolinonu

Směs 4,00 g (16,6 mmol) N-benzyl-(S)-fenylglycinu (z Příkladu 13), 5,00 g (36,0 mmol) uhličitane draselného, 10,0 ml 1,2-dibromethanu a 25,00 ml N,N-dimethylformamidu byla míchána při teplotě 100 °C po dobu 20,0 hodin. Po ochlazení byla směs vytřepána mezi 200,0 ml

ethyletheru a 100,0 ml vody. Vzniklé vrstvy byly odděleny a organická fáze byla promyta s 3 x 50,0 ml vody, vysušena síranem hořečnatým a za vakua zahuštěna.

5 Zbytek byl přečištěn urychlenou chromatografií na 125 g silikagelu za použití směsi hexan/ethyl-ether nejprve v poměru 9 : 1/objem/objem a poté v poměru 4 : 1/objem/objem.

Bylo získáno 2,41 g (54 %) žádaného produktu ve formě pevné látky.

10 Teplota tání: 98 až 100 °C

Hmotnostní spektrum (FAB):
m/Z 269 (M+H, 100 %).

15 ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz, ppm):
d. 2,54 – 2,68 (m., 1H), 2,96 (d.t., J = 12,8; 2,8; 1H), 3,14 (d., J = 13,3, 1H), 3,75 (d., J = 13,3, 1H), 4,23 (s., 1H), 4,29 – 4,37 (m., 1H), 4,53 (d.t., J = 3,2, 11,0), 7,20 – 7,56 (m., 10H).

Analýza pro C₁₇H₁₇NO₂:

Vypočteno: C 76,38, H 6,41, N 5,24

20 Nalezeno: C 76,06, H 6,40, N 5,78

Příklad 15

25 Příprava 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolinu

Stupeň A

Příprava 3,5-bis(trifluormethyl)benzylalkoholu trifluormethansulfonátového esteru

30 Roztok 1,00 g (4,1 mmol) 3,5-bis(trifluormethyl)benzylalkoholu a 1,05 g (5,12 mmol) 2,6-di-*t*-butyl-4-methylpyridinu ve 45,0 ml vysušeného tetrachlormethanu byl reagován v atmosféře dusíku při teplotě místnosti s 0,74 ml (4,38 mmol) s anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové. Brzy po přidání anhydridu se vytvořila v reakční směsi bíle zbarvená sraženina. Po 35 90,0 minutách byla kaše odfiltrována v atmosféře dusíku za použití Schlenkova filtru a filtrát byl za vakua zahuštěn. Zbytek, který tvořila dvoufázová olejovitá kapalina, byl v atmosféře dusíku rozpuštěn v 10,0 ml vysušeného toluenu.

Výsledný čirý roztok byl bezprostředně použit v dalším Stupni B popsaném dále.

40

Stupeň B

Příprava 4-benzyl-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolinu

45 Roztok 0,500 g (1,87 mmol) N-benzyl-3-(S)-fenylmorfolin-2-onu (z Příkladu 14) v 10,0 ml vysušeného tetrahydrofuranu byl po vychlazení na minus 75 °C reagován v atmosféře dusíku se 2,06 ml (2,06 mmol) 1M roztoku lithium tri(sek.butyl)-tetrahydroboritanu (L-Selectrid®) v tetrahydrofuranu, přidávaného po kapkách. Po míchání roztoku při teplotě minus 75 °C po dobu 30,0 minut byl přidán roztok 3,5-bis(trifluormethyl)benzylalkoholu, trifluormethansulfonátového 50 esteru takovou rychlostí, aby vnitřní teplota reakční směsi nevystoupila nad minus 60 °C. Vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě minus 75 °C po dobu 1,0 hodiny a poté při teplotě mezi minus 38 °C až 50 °C po dobu 2,0 hodin. Po nalití reakčního roztoku do směsi 25,0 ml ethylacetátu a 20,0 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byly vzniklé vrstvy odděleny. Vodná fáze byla vytřepána s 2 x 30,0 ml ethylacetátu, spojené organické fáze 55 byly vysušeny síranem sodným a tato směs byla zfiltrována a filtrát byl za vakua zahuštěn.

Zbytek byl přečištěn urychlenou chromatografií na 130,0 g silikagelu za použití směsi hexan/ethylacetát (100 : 5) jako elučního činidla. Byly použity 2,0 litry uvedené směsi.

- 5 Bylo získáno 0,68 g (73 %) olejovité kapaliny, která dle $^1\text{H-NMR}$ představuje směs cis- a trans morfolinů v poměru 20 : 1.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm):

- 10 Hlavní (cis) izomer:
2,37 (t.d., $J = 12$; 3,6, 1H), 2,86 (přibližně t., $J = 13$; 2H), 3,57 (d., $J = 2,6$, 1H), 3,63 (d.k., $J = 11,3$; 1,6; 1H), 3,89 (d., $J = 13,3$, 1H), 4,12 (t.d., $J = 11,6$; 2,4; 1H), 4,40 (d., $J = 13,6$; 1H), 4,69 (d., $J = 2,9$, 1H), 4,77 (d., $J = 13,6$), 7,2 – 7,4 (m., 8H), 7,43 (s., 2H), 7,55 (š.d., 2H), 7,69 (s., 1H).

- 15 Stupeň C

Příprava 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolinu

- 20 Směs 0,68 g (1,37 mmol) 4-benzyl-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolinu a 280 mg 10% Pd/C ve 36,0 ml směsi ethanol/voda (97 : 3) byla míchána v atmosféře dusíku po dobu 15,0 hodin. Poté byla reakční směs zfiltrována přes křemelinu a filtrační koláč byl promyt libovolně s ethanolem a filtrát byl za vakua zahuštěn. Zbytek byl přečištěn urychlenou chromatografií na 68,0 g oxidu křemičitého za použití 1,0 litru směsi hexan/diethylether (33 : 67) jako elučního činidla a poté ještě 1,0 litrem směsi hexan/diethylether (25 : 75).
- 25

Bylo získáno 0,443 g (80 %) olejovité kapaliny, která dle hodnocení s $^1\text{H NMR}$ představoval čistý cis-morfolin.

- 30 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm):
1,8 (š.s., 1H), 3,10 (d.d., $J = 12,5$; 2,9; 1H), 3,24 (t.d., $J = 12,2$; 3,6; 1H), 3,62 (d.d., $J = 11,3$; 2,5; 1H), 4,04 (t.d., $J = 11,7$; 3,0; 1H), 4,11 (d., $J = 2,4$; 1H), 4,49 (d., $J = 13,5$; 1H), 4,74 (d., $J = 2,5$; 1H), 4,80 (d., $J = 13,3$, 1H), 7,25 – 7,40 (m., 5H), 7,40 (s., 2H), 7,68 (s., 1H).

- 35 Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{NO}_2$:
Vypočteno: C 56,30, H 4,23, N 3,46, F 28,12
Nalezeno: C 56,20, H 4,29, N 3,34, F 27,94

- 40 Příklad 16

Příprava 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenylmorfolinu

- 45 V nadpise uvedená sloučenina byla připravena z (R)-fenylglycinu analogickým postupy popsány už v Příkladech 13, 14 a 15.

Příklad 17

- 50 Příprava 4-(3-(1,2,4-triazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolinu

Stupeň A

- 55 Příprava N-formyl-2-chloracetamidrazonu

Roztok 5,0 g (66,2 mmol) chloracetonitrilu ve 30,0 ml vysušeného methanolu byl po ochlazení na 0 °C reagován v atmosféře dusíku s 0,1 g (1,8 mmol) methoxidu sodného. Teplota reakční směsi byla ponechána, aby vystoupila samovolně na teplotu místnosti a poté byla 30,0 minut
 5 míchána a přidán 0,106 ml (1,8 mmol) kyseliny octové. Ku vzniklé reakční směsi bylo poté přidáno 3,9 g (64,9 mmol) hydrazidu kyseliny mravenčí a směs byla míchána po dobu 30 minut.

Po zahuštění reakční směsi za vakua byla získána pevná látka, která byla použita v dále popsaném Stupni B.

10 Stupeň B

Příprava 4-(3-(1,2,4-triazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolinu

15 Roztok 0,295 g (0,73 mmol) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolinu (z Příkladu 15) v 10,0 ml vysušeného dimethylformamidu byl reagován s 0,302 g (2,18 mmol) bezvodého uhličitanu draselného a poté s 0,168 g (1,24 mmol) s N-formyl-2-chloracetamidrazonem (z Příkladu 17, Stupeň A). Vzniklá suspenze byla míchána při teplotě
 20 60 °C po dobu 4,0 hodin. Poté byla reakční směs zahřívána po dobu 4,5 hodiny při 120 °C. Po ochlazení byla směs zředěna 80,0 ml ethylacetátu a organická fáze byla promyta 3 x 20,0 ml vody. Organická fáze byla poté vysušena síranem hořečnatým, zfiltrována a za vakua zahuštěna.

25 Zbytek byl přečištěn urychlenou chromatografií na 67 g oxidu křemičitého za použití 1,5 litru směsi methylenchlorid/methanol (100 : 2) a získáno 0,22 g žlutě zbarvené pevné látky, která byla dále překrystalizována ze směsi hexan/methylenchlorid.

Bylo získáno 0,213 g (60 %) bíle zbarvené žádané sloučeniny ve formě pevné krystalické látky.

30 Teplota tání: 134 až 135 °C

Hmotnostní spektrum (FAB):

m/z 487 (M+H, 100 %), 259 (35 %), 243 (65 %), 227 (40 %), 174 (25 %).

35 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm):

2,67 (t.d., J = 11,9; 3,4; 1H), 2,90 (š.d., J = 11,7, 1H), 3,43 (d., J = 15,2; 1H), 3,66 (přibližně d.d., J = 13; 1,9; 2H), 3,88 (d., J = 15,1; 1H), 4,17 (t.d., J = 11,7; 2,3; 1H), 4,42 (d., J = 13,5; 1H), 4,69 (d., J = 2,6; 1H), 4,77 (d., J = 13,5; 1H), 7,30 – 7,50 (m., 7H), 7,70 (s., 1H), 7,94 (s., 1H).

40 Příklad 18

Příprava 4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolinu

45 Stupeň A

Příprava N-methylkarboxy-2-chloracetamidrazonu

50 Roztok 5,0 g (66,2 mmol) chloracetonitrilu ve 35,0 ml vysušeného methanolu byl po vychlazení na teplotu 0 °C reagován s 0,105 g (1,9 mmol) methoxidu sodného. Po odstavení chladicí lázně byla reakční směs míchána při teplotě místnosti po dobu 30,0 minut. K reakční směsi bylo poté přidáno 0,110 ml (1,9 mmol) kyseliny octové a poté ještě 5,8 g (64,9 mmol) methylhydrazin-karboxylátu. Po 30 minutovém míchání při teplotě místnosti byla suspenze za vakua zahuštěna a
 55 umístěna přes noc ve vysokovakuovém zařízení.

Bylo získáno 10,5 g (98 %) žádané sloučeniny ve formě žlutě zbarvené práškovité látky, která byla použita v dalším Stupni C popsaném dále.

- 5 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, ppm):
3,71 (s., 3H), 4,06 (s., 2H).

Stupeň B

- 10 Příprava 4-(2-(N-methylkarboxyacetamidrazon)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolinu

- 15 Roztok 2,30 g (5,7 mmol) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolinu (z Příkladu 15), 1,13 g (6,8 mmol) N-methylkarboxy-2-chloracetamidrazonu (ze Stupně A) a 1,50 ml (8,6 mmol) N,N-diizopropylethyleminu ve 25,0 ml acetonitrilu byl míchán při teplotě místnosti po dobu 20,0 hodin. Vysrážený produkt byl odfiltrován, promyt s 5,0 ml ledem vychlazeného acetonitrilu. Po vysušení bylo získáno 1,83 g bíle zbarvené pevné látky.

- 20 Filtrát byl za vakua zahuštěn a zbytek vytřepán mezi 50,0 ml methylenchloridu a 20,0 ml vody. Po oddělení vzniklých vrstev byla organická fáze vysušena síranem hořečnatým. Vodná fáze byla vytřepána s 50,0 ml methylenchloridu a získaný extrakt byl vysušen, spojen s původní organickou fází a tyto spojené organické výtřepky byly za vakua zahuštěny.

- 25 Zbytek byl přečištěn urychlenou chromatografií na 30,0 g silikagelu za použití směsi methylenchlorid/methanol/hydroxid amonný (50 : 1,0 : 0,1/objem/objem/objem) a bylo získáno dalších 1,09 g žádaného produktu t.j. 96 % celkem.

Hmotnostní spektrum (FAB):

- 30 m/z 535 (M+H, 100 %), 462 (16 %), 291 (30 %), 226 (35 %), 173 (25 %).

- 35 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm):
2,53 (d.t., J = 3,5; 12,2; 1H), 2,59 (d., J = 14,6; 1H), 3,37 (d., J = 14,6; 1H), 3,58 (d., J = 2,8; 1H), 3,62 – 3,72 (m., 1H), 3,75 (s., 3H), 4,16 (d.t., J = 2,2; 11,8; 1H); 4,44 (d., J = 13,2; 1H), 4,70 (d., J = 2,8; 1H), 4,79 (d., J = 13,2), 5,55 (š.s., 2H), 7,30 – 7,46 (m., 7H), 7,72 (s., 1H), 2,94 (d., J = 11,8; 1H).

Stupeň C

- 40 Příprava 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazol)methyl)-3-(S)-fenylmorfolinu

- 45 Roztok 2,89 g (5,4 mmol) 4-(2-(N-methylkarboxyacetamidrazon)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolinu (ze Stupně B) ve 36,0 ml xylenu byl zahříván za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 1,5 hodiny. Poté byl roztok ochlazen a za vakua zahuštěn. Po vyjmutí zbytku do směsi 50,0 ml hexan/ethylacetát (3 : 1/objem/objem) vykristalizoval produkt, který byl poté odfiltrován a vysušen. Bylo získáno 1,85 g pevné látky, která byla překristalizována ze směsi 30,0 ml hexan/ethylacetát (4 : 1/objem/objem) a získáno 1,19 g čistého, žádaného produktu ve formě bíle zbarvené pevné látky.

- 50 Teplota tání: 156 až 157 °C

Zpracování matečných louhů po krystalizaci:

Všechny matečné louhy byly po krystalizaci spojeny a za vakua zahuštěny.

Zbytek byl přečištěn urychlenou chromatografií na 30,0 g silikagelu za použití směsi methylenchlorid/methanol/hydroxid amonný (50 : 1 : 0,1/objem/objem/objem) a bylo získáno dalších 0,69 g pevné látky.

- 5 Trojnásobnou překrystalizací z 20,0 ml směsi hexan/ethylacetát (4 : 1/objem/objem) bylo získáno dalších 0,39 g čisté, žádané sloučeniny, ve formě bíle zbarvené pevné látky. Celkový výtěžek byl 58 %.

Hmotnostní spektrum (FAB):

- 10 m/Z 503 (M+H), 259 (55 %), 226 (40 %), 160 (30 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm):

- 15 2,57 (přibližně t., J = 9,6, 1H), 2,87 – 2,97 (m., 2H), 3,58 – 3,71 (m., 3H), 4,18 (přibližně t., J = 10,4; 1H), 4,46 (d., J = 13,6), 4,68 (d., J = 2,8; 1H), 4,85 (d., J = 13,6; 1H), 7,30 – 7,45 (m., 7H), 7,64 (s., 1H), 10,40 (š.s.; 1H), 10,73 (š.s., 1H).

Příklad 19

- 20 Příprava N-(2-(R)-hydroxypropyl)-fenylglycinal, 3,5-bis(trifluormethyl)benzylacetalu

- Směs 1,00 g (1,5 mmol) (+/-)-α-brom-fenylacetaldehydu, 3,5-bis(trifluormethyl)benzylacetalu (z Příkladu 12), 1,25 ml (R)-1-amino-2-propanolu, 225 mg (1,5 mmol) jodidu sodného a 3,75 ml isopropanolu byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 20,0 hodin. Poté
25 byl roztok ochlazen a za vakua zahuštěn na 25% původního objemu. Zahuštěný roztok byl vytřepán mezi 50,0 ml etheru a 20,0 ml 2N vodného roztoku hydroxidu sodného a vzniklé vrstvy byly odděleny. Organická fáze byla promyta s 20,0 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysušena síranem hořečnatým a za vakua zahuštěna.

- 30 Urychlenou chromatografií zbytku na 50,0 g silikagelu za použití směsi ether/hexan (65 : 35/objem/objem) jako elučního činidla bylo získáno 948 mg (95 %) žádané sloučeniny ve formě směsi (1 : 1) neoddělitelných diastereoizomerů.

Hmotnostní spektrum (FAB):

- 35 m/Z 664 (M+H, 25 %), 420 (20 %), 226 (100 %).

Příklad 20

- 40 Příprava N-(2-(S)-hydroxypropyl)-fenylglycinal, 3,5-bis(trifluormethyl)benzylacetalu

- Náhradou (S)-1-amino-2-propanolu za (R)-1-amino-2-propanol a při použití analogického postupu jako v předcházejícím Příkladě bylo získáno 940 mg (95 %) produktu ve formě směsi
45 (1 : 1) diastereoizomerů.

Příklad 21

- 50 Příprava N-(2-(R)-hydroxypropyl)-N-(prop-2-enyl)-(R)-fenyl-glycinal, 3,5-bis(trifluormethyl)benzylacetalu a N-(2-(R)-hydroxypropyl)-N-(prop-2-enyl)-(S)-fenyl-glycinal, 3,5-bis(trifluormethyl)benzylacetalu

Směs 933 mg (1,40 mmol) N-(2-(R)-hydroxy-propyl)-fenylglycinal, 3,5-bis(trifluormethyl)-benzylacetalu (z Příkladu 19), 1,0 ml allylbromidu; 600 mg (4,3 mmol) uhličitanu draselného a

5,0 ml ethanolu byla míchána při teplotě 60 °C po dobu 20,0 hodin. Poté byla reakční směs ochlazená, vytřepána mezi 100,0 ml etheru a 25,0 ml vody a vzniklé vrstvy byly odděleny.

- Urychlenou chromatografií na 50,0 g silikagelu za použití směsi ether/hexan (20 : 1/objem/objem) jako elučního činidla bylo získáno ze zbytku 380,0 mg (R,R)-aminoalkoholu ($R_f = 0,72$ za použití směsi ether/hexan (3 : 2/objem/objem) jako elučního činidla) a 220,0 mg (R,S)-aminoalkoholu ($R_f = 0,62$ za použití směsi ether/hexan (3 : 2/objem/objem) jako elučního činidla) a 285 mg směsi diastereoizomerických aminoalkoholů.

Analytické údaje pro (R,R)-aminoalkohol:

Hmotnostní spektrum (FAB):

m/Z 704 (M+H).

IR (neředěno):

3476, 2932, 1624, 1454, 1361, 1278, 1175, 1132, 760, 704, 682.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm):

- 1,12 (d., 3H, $J = 6,4$), 2,19 a 2,62 (dAB k., 2H, $J_{AB} = 13,0$; $J_{2,19} = 2,3$; $J_{2,62} = 10,4$), 2,97 (d.d., 1H, $J = 14,0$; 8,8), 3,25 – 3,30 (m., 1H), 3,76 (s., 1H), 3,77 – 3,85 (m., 1H), 4,21 (d., 1H; $J = 8,8$), 4,49 a 4,55 (AB k., 2H, $J = 12,4$), 4,86 a 4,92 (AB k., 2H, $J = 12,4$), 5,27 – 5,33 (m., 2H), 5,39 (d., 1H, $J = 8,8$), 5,79 – 5,89 (m., 1H), 7,21 – 7,26 (m., 4H), 7,35 – 7,40 (m., 3H), 7,67 (s., 1H), 7,81 (s., 1H), 7,85 (s., 2H).

Analýza pro $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{F}_{12}\text{NO}_3$:

Vypočteno: C 54,63, H 4,15, N 1,99, F 32,41

Nalezeno: C 54,72, H 3,94, N 1,95, F 32,17

- Analytické údaje pro (R,S)-aminoalkohol:

Hmotnostní spektrum (FAB):

m/Z 704 (M+1).

IR (neředěno):

- 3451, 2931, 1624, 1454, 1362, 1277, 704, 683.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm):

- 1,09 (d., 3H, $J = 6,0$), 2,48 a 2,71 (dAB k., 2H, $J_{AB} = 13,2$; $J_{2,48} = 9,6$; $J_{2,71} = 3,6$), 3,05 (d.d., 1H, $J = 14,4$; 6,8), 3,34 – 3,39 (m., 1H); 3,35 (s., 1H), 3,76 – 3,81 (m., 1H), 4,21 (d., 1H, $J = 8,4$), 4,50 a 4,54 (AB k., 2H, $J = 12,8$), 4,86 a 4,96 (AB k., 2H, $J = 12,4$), 5,10 – 5,17 (m., 2H), 5,39 (d., 1H, $J = 8,4$), 5,68 – 5,78 (m., 1H), 7,23 – 7,32 (m., 4H), 7,34 – 7,39 (m., 3H), 7,69 (s., 1H), 7,83 (s., 1H), 7,86 (s., 2H).

Analýza pro vzorec: $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{F}_{12}\text{NO}_3$:

- Vypočteno: C 54,63, H 4,15, N 1,99, F 32,41

Nalezeno: C 54,80, H 4,16, N 1,90, F 32,36

Příklad 22

Příprava N-(2-(S)-hydroxypropyl)-N-(prop-2-enyl)-(S)-fenylglycinal, 3,5-bis(trifluormethyl)-benzylacetalu a N-(2-(S)-hydroxypropyl)-N-(prop-2-enyl)-(R)-fenylglycinal, 3,5-bis(trifluormethyl)benzylacetalu

Náhradou 880 mg (1,33 mmol) N-(2-(S)-hydroxypropyl)-fenylglycinal, 3,5-bis-(trifluormethyl)benzylacetalu (Příklad 20) za N-(2-(R)-hydroxypropyl)fenylglycinal, 3,5-bis-(trifluormethyl)benzylacetalu a při použití analogického postupu jako v předcházejícím Příkladě bylo získáno 281 mg (S,S)-aminoalkoholu.

5

($R_f = 0,72$ za použití směsi ether/hexan jako elučního činidla /3 : 2/objem/objem/),

367 mg (S,R) aminoalkoholu

($R_f = 0,62$ za použití směsi ether/hexan jako elučního činidla /3 : 2/objem/objem/). a

10 197 mg směsi diastereoizomerických aminoalkoholů

Příklad 23

15 Příprava 2-(R)-3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-6-(R)-methylmorfolinu a 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-6-(R)-methylmorfolinu

Stupeň A

20 Příprava 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-4-(2-propenyl)-6-(R)-methylmorfolinu a 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-4-(2-propenyl)-6-(R)-methylmorfolinu

25 Roztok 355 mg (0,50 mmol) N-(2-(R)-hydroxypropyl)-N-(2-propenyl)-(R)-fenylglycinal, 3,5-bis(trifluormethyl)benzylacetalu (z Příkladu 21) a 285 mg (1,5 mmol) monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové v 5,0 ml toluenu byl zahříván za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 40,0 minut. Poté byl roztok ochlazen a vytřepán mezi 40,0 ml etheru a 15,0 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vzniklé vrstvy byly odděleny a organická fáze byla promyta s 10,0 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysušena síranem
30 hořečnatým a za vakua zahuštěna.

Urychlenou chromatografií na 10,0 g silikagelu za použití směsi hexan/ether (19 : 1/objem/objem) jako elučního činidla bylo ze zbytku získáno 122 mg (2R,3R,6R) produktu.

35 ($R_f = 0,53$ za použití směsi hexan/ether jako elučního činidla /4 : 1/objem/objem/) a 62 mg (2S,3R,6R) produktu

($R_f = 0,23$ za použití směsi hexan/ether jako elučního činidla /4 : 1/objem/objem/).

Analytické údaje pro (2R, 3R, 6R) produkt:

40 Hmotnostní spektrum (FAB):

m/Z 460 (M+H, 65 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm):

45 1,35 (d., 3H, $J = 6,4$), 2,53 a 2,63 (dAB k., 2H, $J_{AB} = 12,0$; $J_{2,53} = 3,2$; $J_{2,63} = 6,8$), 2,83 – 2,96 (m., 2H), 3,60 (d., 1H; $J = 4,0$), 4,27 – 4,32 (m., 1H), 4,57 a 4,84 (AB k., 2H, $J = 13,2$), 4,87 (d., 1H, $J = 4,0$), 5,08 – 5,13 (m., 2H), 5,76 – 5,86 (m., 1H), 7,31 – 7,37 (m., 3H), 7,50 – 7,52 (m., 2H), 7,58 (s., 2H), 7,71 (s., 1H).

Analytické údaje pro (2S, 3R, 6R) produkt:

50 Hmotnostní spektrum (FAB):

m/Z 460 (M+H, 65 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm):

55 1,37 (d., 3H, $J = 6,8$), 2,48 – 2,50 (m., 2H), 2,74 a 3,01 (d.t.AB k., 2H; $J = 6,4$; 1,2; 12,4), 3,84 (d., 1H, $J = 3,6$), 3,92 – 3,99 (m., 1H), 4,70 a 4,93 (AB k., 2H, $J = 13,6$), 4,97 (d., 1H, $J = 3,6$),

5,08 – 5,14 (m., 2H), 5,74 – 5,84 (m., 1H), 7,28 – 7,36 (m., 3H), 7,43 – 7,46 (m., 2H), 7,64 (s., 2H), 7,75 (s., 1H).

Stupeň B

5

Příprava 2-(R)-(3,5-bis-(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-6-(R)-methylmorfolinu

10 Roztok 115 mg (0,25 mmol) 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-4-(2-propenyl)-6-(R)-methylmorfolinu (z Příkladu 23, Stupeň A) a 230 mg (0,25 mmol) tris(trifenyfosfin)rhodiumchloridu v 15,0 ml směsi acetonitril/voda (4 : 1/objem/objem) byl zahříván za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 30,0 minut. Poté byla reakční směs ochlazená a vytřepána mezi 50,0 ml ethylacetátu a 15,0 ml vody. Vzniklé vrstvy byly odděleny a organická fáze byla vysušena síranem hořečnatým a vodná fáze byla vytřepána 2 x 25,0 ml ethylacetátu. Extrakty byly vysušeny a spojeny s původní organickou vrstvou. Spojené organické fáze byly za 15 vakua zahuštěny a získaný zbytek byl přefiltrován přes vrstvu silikagelu (cca 20 g) za použití směsi ether/hexan (2 : 1/objem/objem) jako elučního činidla. Poté byl filtrát zahuštěn.

20 Urychlenou chromatografií na 5,0 g silikagelu za použití směsi hexan/ether (17 : 3/objem/objem) jako elučního činidla bylo ze zbytku získáno 67 mg (64 %) 2-(R)-(3,5-bis-(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-6-(R)-methylmorfolinu ve formě olejovité kapaliny.

Hmotnostní spektrum (FAB):

m/Z 420, (M+H, 90 %).

25 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm):

1,21 (d., 3H, J = 6,4), 2,02 (š.s., 1H), 2,67 a 2,77 (dAB k., 2H, J_{AB} = 13,2, J_{2,67} = 8,8, J_{2,77} = 3,2), 3,89 (d., 1H, J = 2,4), 4,07 – 4,15 (m., 1H), 4,68 a 4,90 (AB k., 2H, J = 12,8), 5,03 (d., 1H; J = 2,4), 7,28 – 7,38 (m., 3H), 7,51 – 7,53 (m., 2H), 7,77 (s., 2H), 7,79 (s., 1H).

30 Stupeň C

Příprava 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-6-(R)-methylmorfolinu

35 Byla provedena podobná reakce za použití 55 mg (0,12 mmol) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-4-(2-propenyl)-6-(R)-methylmorfolinu (z Příkladu 23, Stupeň A) a 111 mg (0,12 mmol) tris(trifenyfosfin) rhodiumchloridu ve 12,0 ml směsi acetonitril/voda (4 : 1/objem/objem).

40 Urychlenou chromatografií na 4,0 g silikagelu za použití směsi methylenchlorid/acetonitril (50 : 1/objem/objem) jako elučního činidla bylo získáno 14 mg (28 %) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-6-(R)-methylmorfolinu ve formě olejovité kapaliny.

Hmotnostní spektrum (FAB):

45 m/Z 420 (M+H, 90 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm):

50 1,39 (d., 3H, J = 6,8), 1,92 (š.s., 1H), 2,84 a 2,95 (dAB k., 2H, J_{AB} = 12,8; J_{2,84} = 6,4; J_{2,95} = 3,6), 3,93 – 4,00 (m., 1H), 4,07 (d., 1H, J = 2,8), 4,68 a 4,95 (AB k., 2H, J = 13,2), 4,93 (d., 1H, J = 2,8), 7,28 – 7,37 (m., 3H), 7,48 – 7,52 (m., 2H), 7,55 (s., 2H), 7,72 (s., 1H).

Příklad 24

Příprava 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-6-(S)-methylmorfolinu a 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-6-(S)-methylmorfolinu

5

Náhradou 350 mg N-(2-(S)-hydroxypropyl)-N-(2-propenyl)-(S)-fenylglycinal, 3,5-bis(trifluormethyl)benzylacetalu (z Příkladu 22) s N-(2-(R)-hydroxypropyl)-N-(2-propenyl)-(R)-fenylglycinal, 3,5-bis(trifluormethyl)benzylacetalem a při použití analogického postupu jako v předcházejícím Příkladě bylo získáno 50 mg 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-6-(S)-methylmorfolinu a 14 mg 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-6-(S)-methylmorfolinu.

10

Příklad 25

15

Příprava 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-6-(R)-methylmorfolinu a 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-6-(R)-methylmorfolinu

Stupeň A

20

Příprava 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-4-(2-propenyl)-6-(R)-methylmorfolinu a

2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-4-(2-propenyl)-6-(R)-methylmorfolinu

25

V nadpise uvedené sloučeniny byly připraveny analogickým postupem popsáním v Příkladě 23, Stupeň A. Cyklizace 300 mg (0,43 mmol) N-(2-(R)-hydroxypropyl)-N-(prop-2-enyl)-(S)-fenylglycinal, 3,5-bis(trifluormethyl)benzylacetalu (z Příkladu 23) byla provedena za použití 246 mg (1,29 mmol) monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové a 5,0 ml toluenu.

30

Urychlenou chromatografií na 8,0 g silikagelu za použití směsi hexan/ether (20 : 1/objem/objem) jako elučního činidla bylo získáno 149 mg (75 %) produktu ve formě neoddělitelných diastereoizomerů.

35

Hmotnostní spektrum (FAB):
m/Z 460 (M+H, 65 %).

Stupeň B

40

Příprava 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-6-(R)-methylmorfolinu a 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-6-(R)-methylmorfolinu

45

Roztok 150 mg (0,33 mmol) 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-4-(2-propenyl)-6-(R)-methylmorfolinu a 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-4-(2-propenyl)-6-(R)-methylmorfolinu (z Příkladu 25, Stupeň A) a 318 mg (0,32 mmol) tris(trifenylfosfin)rhodiumchloridu ve 20 ml směsi acetonitril/voda (4 : 1/objem/objem) byl zahříván za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 1,0 hodiny.

50

Urychlenou chromatografií na 5,0 g silikagelu za použití směsi hexan/ether (9 : 1/objem/objem) jako elučního činidla bylo získáno 35 mg produktů ve formě směsi a 26 mg 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-6-(R)-methylmorfolinu

(R_f = 0,22 za použití směsi hexan/ether (3 : 2/objem/objem) jako elučního činidla).

Chromatografií směsi na 5,0 g silikagelu za použití směsi 20 : 1/objem/objem bylo získáno 14 mg 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-6-(R)-methylnorfolinu ($R_f = 0,14$ za použití směsi hexan/ether (3 : 2/objem/objem) jako elučního činidla) a 17 mg 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-6-(R)-methylnorfolinu (celkový výtěžek byl 41 %).

Analytické údaje pro (2R, 3S, 6R) produkt:

Hmotnostní spektrum (FAB):

m/Z 420 (M+H, 90 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm):

1,30 (d., 3H, $J = 6,4$), 1,74 (š.s., 1H), 2,73 a 2,98 (dAB k., 2H, $J_{AB} = 11,6$, $J_{2,73} = 10,0$, $J_{2,98} = 2,4$), 3,65 (d., 1H, $J = 7,2$), 3,89 – 3,94 (m., 1H), 4,45 (d., 1H, $J = 7,2$), 4,53 a 4,90 (AB k., 2H, $J = 13,2$), 7,28 – 7,38 (m., 3H), 7,41 – 7,43 (m., 2H), 7,45 (s., 2H), 7,70 (s., 1H).

Analytické údaje pro (2S, 3S, 6R) produkt:

Hmotnostní spektrum (FAB):

m/Z 420 (M+H, 90 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm):

1,20 (d., 3H, $J = 6,4$), 2,04 (š.s., 1H), 2,84 a 3,15 (dAB k., 2H, $J_{AB} = 12,8$; $J_{2,84} = 10,8$; $J_{3,15} = 2,8$), 4,08 (d., 1H, $J = 2,8$), 4,08 – 4,15 (m., 1H), 4,53 a 4,80 (AB k., 2H, $J = 13,2$), 4,79 (d., 1H, $J = 2,8$), 7,28 – 7,38 (m., 5H), 7,43 (s., 2H), 7,70 (s., 1H).

Příklad 26

Příprava 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-6-(S)-methylnorfolinu a 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-6-(S)-methylnorfolinu

Náhradou 250 mg N-(2-(S)-hydroxypropyl)-N-(2-propenyl)-(S)-fenylglycinal, 3,5-bis(trifluormethyl)benzylacetalu (z Příkladu 22) za N-(2-(R)-hydroxypropyl)-N-(2-propenyl)-(R)-fenylglycinal, 3,5-bis(trifluormethyl)benzylacetal a za použití analogického postupu popsaného v předešlém Příkladě bylo získáno 42 mg 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-6-(S)-methylnorfolinu a 17 mg 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-6-(S)-methylnorfolinu.

Příklad 27

Příprava 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(R)-methylnorfolinu; 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(R)-methylnorfolinu; 2-(R)-(nebo S)-3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(R)-methylnorfolinu a 2-(S nebo R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(R)-methylnorfolinu

Postupem popsaným v Příkladě 19 bylo při nahrazení (R)-2-amino-1-propanolem za (R)-1-amino-2-propanol získáno 55 mg směsného materiálu o vysokém R_f a 56 mg materiálu o nízkém R_f .

Materiál o vysokém R_f byl dále zpracován analogicky postupem popsaným výše v Příkladu 23, Stupeň A a bylo získáno 10 mg materiálu o vysokém R_f , tj. 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(R)-methylnorfolin a 7 mg materiálu o nízkém R_f , tj. 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(R)-methylnorfolin.

Materiál o nízkém R_f byl po smíchání s dodatečně získanými 30 mg látek tohoto typu zpracován analogickým postupem popsaným v Příkladě 23, Stupeň A a bylo získáno 24 mg materiálu o vysokém R_f , tj. 2-(R nebo S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(R)-methylmorfolin a 18 mg materiálu o nízkém R_f , tj. 2-(S) nebo (R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(R)-methylmorfolin.

Analytické údaje pro 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(R)-methylmorfolin:

10 Hmotnostní spektrum (FAB):

m/z 420 (M+H, 100 %), 227 (50 %), 192 (75 %), 176 (65 %).

NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm):

15 0,98 (d., 3H, $J = 6,3$ Hz), 3,16 – 3,20 (m., 1H), 3,43 – 3,47 (m., 1H), 3,79 (d., 1H; $J = 7,5$ Hz), 3,91 (d.d., 1H, $J = 3,2$; 11,5 Hz), 4,51 (d., 2H, $J = 13,4$ Hz), 4,85 (d., 1H, $J = 13,2$ Hz), 7,29 – 7,45 (m., 7H), 7,67 (s., 1H).

Analytické údaje pro 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(R)-methylmorfolin:

20

Hmotnostní spektrum (FAB):

m/z 420 (M+H, 48 %), 227 (35 %), 192 (39 %), 176 (100 %).

NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm):

25 1,10 (d., 3H, $J = 6,4$ Hz), 3,23 – 3,26 (m., 1H), 3,56 – 3,61 (m., 2H), 4,17 (d., 1H, $J = 2,3$ Hz), 4,51 (d., 1H, $J = 13,7$ Hz), 4,71 (d., 1H, $J = 2,4$ Hz), 4,78 (d., 1H, $J = 13,5$ Hz), 7,28 – 7,39 (m., 7H), 7,68 (s., 1H).

30 Analytické údaje pro 2-(R nebo S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(R)-methylmorfolin:

Hmotnostní spektrum (FAB):

m/z 281 (35 %), 221 (55 %), 207 (45 %), 192 (40 %), 147 (100 %).

35 NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm):

1,13 (d., 3H, $J = 6,6$ Hz), 3,10 – 3,14 (m., 1H), 3,66 (d.d., 1H, $J = 6,6$; 11,4 Hz), 3,76 (d.d., 1H, $J = 3,5$; 11,2 Hz), 4,04 (d., 1H, $J = 4,0$ Hz), 4,61 (d., 1H, $J = 13,2$ Hz), 4,74 (d., 1H, $J = 3,9$ Hz), 4,89 (d., 1H, 13,2 Hz), 7,26 – 7,35 (m., 3H), 7,47 – 7,49 (m., 2H), 7,64 (s., 1H), 7,74 (s., 1H).

40 Analytické údaje pro 2-(R nebo S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(R)-methylmorfolin:

NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm):

45 1,36 (d., 3H, $J = 6,7$ Hz), 3,27 – 3,31 (m., 1H), 3,39 (d.d., 1H, $J = 2,2$; 11,3 Hz), 4,16 (d.d., 1H, $J = 3,2$ – 11,0 Hz), 4,37 (d., 1H, $J = 2,3$ Hz), 4,53 (d., 1H, $J = 13,5$ Hz), 4,75 (d., 1H, $J = 2,5$ Hz), 4,81 (d., 1H, 13,6 Hz), 7,26 – 7,35 (m., 3H), 7,26 – 7,43 (m., 7H), 7,68 (s., 1H).

Příklad 28

50

Příprava 2-(R nebo S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(S)-methylmorfolinu; 2-(S nebo R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(S)-methylmorfolinu a 2-(R)-3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(S)-methylmorfolinu

Postupem popsaným v Příkladě 19 bylo při nahrazení (S)-2-amino-1-propanolem za (R)-1-amino-2-propanol získáno 78 mg směsného materiálu o vysokém R_f a 70 mg materiálu o nízkém R_f .

5 Materiál o vysokém R_f byl dále zpracován analogickým postupem popsaným výše v Příkladu 23, Stupeň A a bylo získáno méně než 1 mg materiálu o vysokém R_f , tj. (2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(S)-methylmorfolin a 9 mg materiálu o nízkém R_f , tj. (2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(S)-methylmorfolin.

10 Materiál o nízkém R_f byl zpracován analogickým postupem popsaným v Příkladě 23, Stupeň A a bylo získáno 20 mg materiálu o vysokém R_f , tj. (2-(R nebo S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(S)-methylmorfolin a 14 mg materiálu o nízkém R_f , tj. (2-(S nebo R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(S)-methylmorfolin.

15 Analytické údaje pro 2-(R nebo S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(S)-methylmorfolinu:

Hmotnostní spektrum (FAB):

m/Z 420 (M+H, 60 %), 227 (68 %), 192 (56 %), 176 (100 %).

20

NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm):

1,12 (d., 3H, J = 6,6 Hz), 3,09 – 3,14 (m., 1H), 3,65 (d.d., 1H, J = 6,6 – 11,0 Hz), 3,75 (d.d., 1H, J = 3,6 – 11,1 Hz), 4,04 (d., 1H, J = 3,9 Hz), 4,61 (d., 1H, J = 13,2 Hz), 4,73 (d., 1H, J = 3,9 Hz), 4,89 (d., 1H, 13,2 Hz), 7,28 – 7,35 (m., 3H), 7,47 (d., 2H, 7,0 Hz), 7,64 (s., 1H), 7,74 (s., 1H).

25

Analytické údaje pro 2-(S nebo R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(S)-methylmorfolin:

Hmotnostní spektrum (FAB):

30 m/Z 420 (m+H, 50 %), 227 (45 %), 192 (40 %), 176 (100 %).

NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm):

35 1,36 (d., 3H, J = 6,9 Hz), 3,27 – 3,29 (m., 1H), 3,39 (d.d., 1H, J = 2,2 – 11,1 Hz), 4,15 (d.d., 1H, J = 3,3 – 11,1 Hz), 4,37 (d., 1H, J = 2,5 Hz), 4,52 (d., 1H, J = 13,3 Hz), 4,75 (d., 1H, J = 2,4 Hz), 4,81 (d., 1H, 13,5 Hz), 7,28 – 7,43 (m., 7H), 7,68 (s., 1H).

Analytické údaje pro 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(S)-methylmorfolin:

40 NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm):

1,10 (d., 3H, J = 6,4 Hz), 3,22 – 3,25 (m., 1H), 3,55 – 3,60 (m., 2H), 4,17 (d., 1H, J = 2,3 Hz), 4,51 (d., 1H, J = 13,5 Hz), 4,71 (d., 1H, J = 2,4 Hz), 4,77 (d., 1H, J = 13,6 Hz), 7,28 – 7,38 (m., 7H), 7,67 (s., 1H).

45

Příklad 29

50 Příprava 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(R)-fenylmorfolinu, 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(R)-fenylmorfolinu a 2-(R nebo S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(R)-fenylmorfolinu

Postupem popsaným v Příkladě 19 bylo při nahrazení (R)-2-amino-2-fenylethanolu za (R)-1-amino-2-propanol získáno 62 mg směsného materiálu o vysokém R_f a 52 mg materiálu o nízkém R_f .

55

Materiál o vysokém R_f byl dále zpracován analogickým postupem popsaným výše v Příkladu 23, Stupeň A a bylo získáno 16 mg materiálu o vysokém R_f , tj. (2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(R)-fenylmorfolin a 4 mg materiálu o nízkém R_f , tj. (2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(R)-fenylmorfolin.

5

Materiál o nízkém R_f byl zpracován analogickým postupem popsaným v Příkladě 23, Stupeň A a bylo získáno 4 mg (2-(R nebo S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(R)-fenylmorfolinu.

10 Analytické údaje pro 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(R)-fenylmorfolin:

NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm):

15 3,62 (t., 1H, $J = 10,7 - 21,5$ Hz), 3,93 (d., 1H, $J = 7,4$ Hz), 3,99 (d.d., 1H, $J = 3,1 - 11,2$ Hz), 4,18 (d.d., 1H, $J = 3,0 - 10,2$ Hz), 4,46 (d., 1H, $J = 7,4$ Hz), 4,53 (d., 1H, $J = 13,5$ Hz), 4,89 (d., 1H, $J = 13,3$ Hz), 7,28 – 7,55 (m., 12H), 7,69 (s., 1H).

Analytické údaje pro 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(R)-fenylmorfolin:

20

NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm):

3,67 (d.d., 1H, $J = 3,5 - 11,0$ Hz), 3,89 (d., 1H, $J = 10,8 - 21,6$ Hz), 4,25 (d.d., 1H, $J = 3,3 - 11,0$ Hz), 4,34 (d., 1H, $J = 2,2$ Hz), 4,52 (d., 1H, $J = 13,8$ Hz), 4,78 – 4,87 (m., 2H), 7,28 – 7,51 (m., 12 H), 7,69 (s., 1H).

25

Analytické údaje pro 2-(R nebo S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(R)-fenylmorfolin:

NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm):

30 4,10 – 4,25 (m., 2H), 4,30 – 4,38 (m., 1H), 4,48 – 4,54 (m., 1H), 4,59 – 4,66 (m., 1H), 4,86 – 5,00 (m., 2H), 7,25 – 7,74 (m., 13H).

Příklad 30

35

Příprava 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(S)-fenylmorfolinu, 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(S)-fenylmorfolinu, 2-(R nebo S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(S)-fenylmorfolinu a 2-(R nebo S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(S)-fenylmorfolinu

40

Postupem popsaným v Příkladě 19 bylo při nahrazení (S)-2-amino-2-fenylethanolu za (R)-1-amino-2-propanol získáno 75 mg směšného materiálu o vysokém R_f a 64 mg materiálu o nízkém R_f .

45

Materiál o vysokém R_f byl dále zpracován analogickým postupem popsaným výše v Příkladu 23, Stupeň A a bylo získáno 23 mg materiálu o vysokém R_f , tj. (2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(S)-fenylmorfolin /L-740, 930/ a 7 mg materiálu o nízkém R_f , tj. (2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(S)-fenylmorfolin.

50

Materiál o nízkém R_f byl zpracován analogickým postupem popsaným v Příkladě 23, Stupeň A a bylo získáno 26 mg materiálu o vyšším R_f , tj. (2-(R nebo S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(S)-fenylmorfolin a 6 mg materiálu o nižším R_f , tj. (2-(R nebo S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(S)-fenylmorfolin.

Analytické údaje pro 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(S)-fenylmorfolin:

NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm):

5 3,60 – 3,74 (m., 1H), 3,94 (d., 1H, J = 7,6 Hz), 4,00 (d.d., 1H, J = 3,2 – 11,3 Hz), 4,18 – 4,21 (m., 1H), 4,50 – 4,55 (m., 2H), 4,89 (m., 1H), 7,26 – 7,55 (m., 12H), 7,69 (s., 1H).

Analytické údaje pro 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(S)-fenylmorfolin:

10

NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm):

3,68 (d.d., 1H, J = 3,0 – 11,0 Hz), 3,88 – 3,94 (m., 1H), 4,26 – 4,30 (m., 1H), 4,36 (s., 1H), 4,52 (d., 1H, J = 13,5 Hz), 4,77 – 4,86 (m., 2H), 7,27 – 7,51 (m., 12H), 7,69 (s., 1H).

15 Analytické údaje pro 2-(R nebo S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(S)-fenylmorfolin:

NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm):

20 3,93 – 3,95 (m., 1H), 4,06 – 4,21 (m., 2H), 4,38 – 4,42 (m., 1H), 4,59 – 4,68 (m., 2H), 4,83 – 4,94 (m., 2H), 7,25 – 7,81 (m., 13H).

Analytické údaje pro 2-(R nebo S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(S)-fenylmorfolin:

NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm):

25 3,43 – 3,59 (m., 2H), 3,82 (d., 1H, J = 7,2 Hz), 4,25 (d., 1H, J = 12,5 Hz), 4,52 – 4,63 (m., 3H), 4,80 – 4,90 (š.s., 1H), 7,11 – 7,81 (m., 13H).

Příklad 31

30

Příprava 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-6-(R)-methyl-3-(S)-fenyl-4-(3-(1,2,4-triazol)methyl)morfolinu

Postupem popsaným v Příkladu 17, Stupeň B byla ze směsi 98 mg (0,24 mmol) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-6-(R)-methylmorfolinu (z Příkladu 25 uvedeném výše), 38 mg (0,28 mmol) N-formyl-2-chloracetamidrazonu (z Příkladu 17, Stupeň A uvedeném výše) a 97 mg (0,7 mmol) bezvodého uhlíčitánu draselného byla po urychlené chromatografii na 28,0 g oxidu křemičitého při použití 1,0 litru směsi methylenchlorid/methanol/čpavková voda (100 : 4 : 0,5) jako elučního činidla získána žlutě zbarvená pevná látka, která po rekrystalizaci ze směsi hexan/methylenchlorid poskytla 77 mg (66 %) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-6-(R)-methyl-3-(S)-fenyl-4-(3-(1,2,4-triazol)methyl)morfolinu ve formě bíle zbarvené práškovité sloučeniny.

40

NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm):

45 1,17 (d., J = 6,3, 3H), 2,29 (t., J = 11,1, 1H), 2,92 (d., J = 11,1, 1H), 3,42 (d., J = 15,3, 1H), 3,58 (s., 1H), 3,88 (d., J = 15,4, 1H), 4,20 – 4,33 (m., 1H), 4,43 (d., 13,5, 1H), 4,71 (d., J = 2,4, 1H), 4,74 (d., J = 13,3, 1H), 7,30 – 7,55 (m., 7H), 7,69 (s., 1H), 7,95 (s., 1H).

Příklad 32

50

Příprava 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-6-(R)-methyl-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazol)methyl)-3-(S)-fenylmorfolinu

Směs 96 mg (0,23 mmol) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-6-(R)-methylmorfolinu (z Příkladu 25 uvedeném výše), 46 mg (0,28 mmol) N-methylkarboxy-2-chloracetamidrazonu a 95 mg (0,69 mmol) bezvodého uhličitanu draselného ve 3,0 ml vysušeného dimethylformamidu byla míchána při teplotě místnosti po dobu 20 minut, poté 90 minut při teplotě 60 °C a nakonec po dobu 2,0 hodin při teplotě 120 °C. Poté byla směs ochlazená na teplotu místnosti, vyjmuta do 15,0 ml ethylacetátu a promyta 3 x 10,0 ml vody.

Spojené vodné vrstvy byly znovu vytřepány s 10,0 ml ethylacetátu a spojené organické fáze byly promyty s 10,0 ml solanky, vysušeny síranem sodným, zfiltrovány a za vakua zahuštěny.

Získaný zbytek byl přečištěn urychlenou chromatografií na 28,0 g oxidu křemičitého za použití 1,0 litru směsi methylenchlorid/methanol (100 : 4) a bylo získáno 65 mg (55 %) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-6-(R)-methyl-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazol)-methyl)-3-(S)-fenylmorfolinu ve formě slabě žlutě zbarvené práškovité sloučeniny.

NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm):

1,18 (d., J = 6,2, 3H), 2,15 (t., J = 11,1, 1H), 2,89 (d., J = 14, 2H), 3,49 (d., J = 2,2, 1H), 3,61 (d., J = 14,4, 1H), 4,20 – 4,30 (m., 1H), 4,45 (d., J = 13,6, 1H), 4,67 (d., J = 2,5, 1H), 4,79 (d., J = 13,5, 1H), 7,25 – 7,50 (m., 7H), 7,62 (s., 1H), 10,07 (s., 1H), 10,35 (s., 1H).

Příklad 33

Stupeň A 4-Benzyl-2-(S)-hydroxy-3-(R)-fenylmorfolin

Roztok 3,72 g, 13,9 mmol 4-benzyl-3-(R)-fenyl-2-morfolinonu, jehož příprava z (R)-fenylglycinu je popsána v příkladě 14, ve 28 ml methylenchloridu se chladí v lázni o teplotě –78 °C v atmosféře dusíku. Po přidání 14 ml, 21 mmol, 1,5 M roztoku DIBAL-H v toluenu se vzniklý roztok míchá 0,5 hodiny a pak se nechá zteplat na teplotu –50 °C a tato teplota se udržuje 0,5 hodiny. Reakce se zastaví přidáním 10 ml vodného vinanu sodno draselného. Směs se zředí methylenchloridem a po oddělení podílů se vodný podíl třikrát extrahuje methylenchloridem a methylenchloridový podíl se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se nad síranem sodným a pak se filtruje. Odpařením filtrátu vzniklo 3,32 g, 88 % 4-benzyl-2-(S)-hydroxy-3-(R)-fenylmorfolinu, který se použije v následujícím stupni.

NMR-spektrum (CDCl₃): 2,28 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,91 (d, J = 13 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 6 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 13 Hz, 1H), 3,82 (td, J = 10 Hz a 2 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,73 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,2 – 7,52 (m, 10H).

Stupeň B 4-Benzyl-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenylmorfolin

Do suspenze 0,592 g, 14,8 mmol hydridu sodného ve 30 ml suchého THF se při teplotě 0 °C přidá 3,32 g, 12,3 mmol 4-benzyl-2-(S)-hydroxy-3-(R)-fenylmorfolinu připraveného ve stupni A. Po 15 minutách se přidá 0,915 g, 2,47 mmol tetrabutylamoniumjodidu a 2,4 ml, 13 mmol 3,5-bis-(trifluormethyl)benzylbromidu. Vzniklá směs se míchá při teplotě ledové lázně jednu hodinu. Po přelití směsi do nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a po extrakci ethylacetátem se organické podíly sloučí, promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se síranem sodným. Po filtraci se filtrát zahustí ve vakuu a zbytek se čistí chromatografií na systému Waters Prep500 HPLC při eluci 50% ethylacetátem v hexanu. Vznikne 3,6 g, 59 % 4-benzyl-2-(S)-(3,5-bis-(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenylmorfolinu.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃): 2,3 (dt, J = 11 Hz a 3 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 11 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 13 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 4,43 (d, J = 13 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 13 Hz, 1H), 7,19 – 7,5 (m, 12H), 7,67 (s, 1H).

Stupeň C 2-(S)-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenylmorfolin

Roztok 3,6 g, 7,27 mmol 4-benzyl-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenylmorfolinu ve 100 ml ethanolu a 5 ml vody a obsahující 0,72 g 10% paladia na aktivním uhlí se hydrogenuje 36 hodin v Parrově přístroji. Katalyzátor se oddělí filtrací a promyje ethylacetátem. Filtrát se zahustí a zbytek se rozdělí do vody a ethylacetátu. Ethylacetátový podíl se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se síranem sodným, zfiltruje se a zahustí. Zbytek se čistí při použití gradientu koncentrací eluční směsí 10 až 60 % ethylacetátu a hexanu. Vzniklo 2,05 g, 70 % 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenylmorfolinu.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,92 (široký s, 1H), 2,91 (m, 1H), 3,05 (td, J = 11 Hz a 3 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 7 Hz, 1H), 3,81 (td, J = 11 Hz a 3 Hz, 1H), 4,01 (m, 1H), 4,44 (d, J = 7 Hz), 4,5 (d, J = 13 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 13 Hz, 1H), 7,28 – 7,42 (m, 7H), 7,67 (s, 1H).

Příklad 34

4-(3-(1,2,4-Triazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenylmorfolin

Sloučenina byla připravena podle postupu uvedeného v příkladu 17, ve stupni B, za použití výsledného produktu příkladu 33, stupně B jako výchozí sloučeniny.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,75 (široký s, 1H), 2,61 (dt, J = 12 Hz a 2 Hz, 1H), 2,83 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,33 (d, J = 7 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 15 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 15 Hz, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,44 (d, J = 13 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 13 Hz, 1H), 7,23 – 7,45 (m, 7H), 7,67 (s, 1H), 7,96 (s, 1H).

Příklad 35

4-(3-(5-Oxo-1H,4H-1,2,4-triazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenylmorfolin

Sloučenina byla připravena podle postupu uvedeného v příkladu 18, stupni B a C za použití výsledného produktu příkladu 33, stupně C jako výchozí sloučeniny.

Příklad 36

4-(2-(Imidazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolin

Na roztok 101 mg, 0,25 mmol 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolinu (příklad 15), 98 mg, 1,0 mmol imidazol-2-karboxaldehydu a pět kapek ledové kyseliny octové ve 3 ml methanolu se působí 1,5 ml 1 M roztoku kyanborchloridu sodného v THF. Po 16 hodinách se reakce zastaví přidáním 5 ml nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného a směs se rozdělí mezi 40 ml ethylacetátu a 20 ml vody. Organický podíl se oddělí, suší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Po absorpci na 8 g silikagelu se vzniklý zbytek čistí rychlou chromatografií za použití směsí methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 50:1:0,1. Vzniklo 54 mg (výtěžek 44 %) výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,60 (dt, J = 3,2 Hz a 12,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 2,0 Hz a 11,6 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,94 (app s, 2H), 4,14 (dt, J = 2,0 a 12,0 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 6,99 (app s, 2H), 7,25 – 7,48 (m, 6H), 7,72 (s, 1H).

Hmotové spektrum (FAB): m/z 486 (100 %, M + H).

Příklad 37

4-(2-(Imidazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenylmorfolin

Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 36 za použití odpovídajících výchozích sloučenin.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,53 (td, $J = 11$ Hz a 3 Hz, 1H), 2,74 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3,23 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 3,32 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 3,66 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 3,77 (td, $J = 11$ Hz a 2 Hz, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,8 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 7,2 – 7,45 (m, 7H), 7,67 (s, 1H).

Příklad 38

4-(5-(Imidazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenylmorfolin

Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 36 za použití odpovídajících výchozích sloučenin.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,47 (td, $J = 12$ Hz a 3 Hz, 1H), 2,83 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3,2 (m, 2H), 3,61 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 3,79 (td, $J = 12$ Hz a 2 Hz, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,80 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,28 – 7,45 (m, 7H), 7,60 (s, 1H), 7,66 (s, 1H).

Příklad 39

4-(Aminokarbonylmethyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenylmorfolin

Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 15 za použití odpovídajících výchozích sloučenin.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,54 (td, $J = 11$ Hz a 2 Hz, 1H), 2,64 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 2,93 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3,14 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 3,27 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 3,83 (td, $J = 11$ Hz a 2 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,81 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 5,62 (široký s, 1H), 6,80 (široký s, 1H), 7,28 – 7,32 (m, 7H), 7,67 (s, 1H).

Příklady 40 až 43

4-(3-(1,2,4-Triazol)methyl)-2-(3-(terc.butyl)-5-methylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin,

4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazol)methyl)-2-(3-(terc-butyl)-5-methylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin,

4-(2-imidazol)methyl-2-(3-(terc.butyl)-5-methylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin,

4-(4-(imidazol)methyl)-2-(3-(terc.butyl)-5-methylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin.

Sloučeniny se připraví podle postupu popsaného v příkladech 15, 17 a 18 za použití odpovídajících výchozích sloučenin a činidel.

Příklad 44

2-(S)-(3,5-Dichlorbenzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolin

- 5 Stupeň A 3,5-Dichlorbenzylalkohol, ester kyseliny trifluormethansulfonové

Na roztok 6,09 g, 34,4 mmol 3,5-dichlorbenzylalkoholu a 8,48 g, 41,3 mmol 2,6-di-terc.butyl-4-methylpyridinu ve 280 ml suchého tetrachlormethanu se v atmosféře dusíku působí 5,95 ml, 35,4 mmol anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové při teplotě místnosti. Po přidání
 10 anhydridu se rychle vytvoří bílá sraženina. Po 90 minutách se suspenze v atmosféře dusíku filtruje za použití Schlenkova filtru a filtrát se odpaří ve vakuu. Vzniklý zbytek jako dvoufázový olej se pod dusíkem rozpustí v 60 ml suchého toluenu. Vzniklý roztok se ihned použije v přípravě popsané v následujícím stupni B.

- 15 Stupeň B 4-Benzyl-2-(S)-(3,5-dichlorbenzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolin

Na roztok 5,11 g, 19,1 mmol N-benzyl-3-(S)-fenylmorfolin-2-onu (příklad 14) ve 100 ml suchého THF zchlazený na -75°C se v atmosféře dusíku působí po kapkách 20,5 ml 20,5 mmol 1 M roztokem tri(sek.butyl)borohydridu lithia (L-Selectride®) v THF. Po 30 minutách míchání
 20 při teplotě -75°C se přidá kanylou roztok esteru 3,5-dichlorbenzylalkoholu s trifluormethansulfonovou kyselinou v toluenu (příklad 44, stupeň A) tak, aby se vnitřní teplota nezvýšila nad -60°C . Vzniklý roztok se míchá 9 hodin v rozmezí teplot -38°C až -50°C a pak se na roztok působí 14 ml vodného amoniaku a roztok se uloží na 12 hodin při teplotě -20°C . Roztok se pak
 25 vlije do směsi 50 ml ethylacetátu a 100 ml vody a vzniklé podíly se oddělí. Vodný podíl se dvakrát extrahuje 100 ml ethylacetátem, každý extrakt se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, sloučené organické podíly se suší síranem sodným, směs se filtruje a filtrát se zahustí ve vakuu. Zbytek se čistí rychlou chromatografií po absorpci na 235 g silikagelu a při eluci 1,5 litru směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 100 : 2, 1,5 litru směsi hexanů a ethylacetátu v poměru
 30 objemů 100 : 3, 1,9 litru směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 100 : 5. Vzniklo 4,4 g (54 %) oleje, který podle $^1\text{H-NMR}$ obsahuje směs cis:trans morfolinů v poměru 8 : 1.

Hmotové spektrum (FAB): m/z 430,428,426 ($M + H$, 60 %), 268 ($M - \text{ArCH}_2$, 100 %), 252 ($M - \text{ArCH}_2\text{O}$, 75 %), 222 (20 %), 159 (45 %).

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): δ hlavní cis izomer: 2,32 (td, $J = 12, 3,6$ Hz, 1H), 2,84 (app t, $J = 13$ Hz, 2H), 3,52 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 3,55 (dq, $J = 11,3$ a $1,6$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 4,12 (td, $J = 11,6$ a $2,4$ Hz, 1H), 4,29 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 13,6$ Hz), 6,70 (s, 2H), 7,13 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,2 – 7,6 (m, 8H), 7,53 (široký d, 2H).

- 40 Stupeň C 2-(S)-(3,5-Dichlorbenzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolin

Tlaková baňka obsahující roztok 0,33 g, 0,77 mmol 4-benzyl-2-(S)-(3,5-dichlorbenzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolin (příklad 44, stupeň B) a 0,22 g, 1,54 mmol 1-chlorethylchlorformiátu ve 4,5 ml 1,2-dichlorethanu se ponoří do olejové lázně, která se zahřívá na teplotu 110°C . Po
 45 60 hodinách míchání se roztok zchladí a odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v 7 ml methanolu a vzniklý roztok se zahřívá pod refluxem 30 minut. Po zchlazení směsi se na směs působí několika kapkami nasyceného vodného amoniaku a vzniklý roztok se odpaří. Zbytek se čistí rychlou chromatografií po absorpci na 67 g silikagelu při eluci 1,5 litru směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 100 : 1 a obohacené frakce se čistí rychlou chromatografií po absorpci na
 50 32 g silikagelu při eluci směsí hexanů a ethylacetátu v poměru 50 : 50 a pak směsí hexanů, ethylacetátu a methanolu v poměru 50 : 50 : 5. Vzniklo 0,051 g (20 %) oleje, který podle $^1\text{H-NMR}$ obsahuje čistý cis-morfolin.

55 Hmotové spektrum (FAB): m/z 468, 466, 464 (max 8 %), 338, 340 ($M + H$, 25 %), 178 (20 %), 162 (100 %), 132 (20 %).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): 1,89 (široký s, 1H), 3,08 (dd, J = 12,5 a 2,9 Hz, 1H), 3,23 (td, J = 12,2 a 3,6 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 11,3 a 2,5 Hz, 1H), 4,03 (td, J = 11,7 a 3 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,25 – 7,40 (m, 5H).

Příklad 45

2-(S)-(3,5-Dichlorbenzyloxy)-4-(3-(5-oxo-1,2,4-triazol)methyl)-3-(S)-fenylmorfolin

Stupeň A N-Methylkarboxy-2-chloracetamidrazon

Na chlazený roztok 5,0 g, 66,2 mmol chloracetonitrilu ve 35 ml suchého methanolu při teplotě 0 °C se působí 0,105 g, 1,9 mmol methoxidu sodného. Po odstranění lázně ledu se směs míchá 30 minut při teplotě místnosti. Do reakční směsi se přidá 0,110 ml, 1,9 mmol kyseliny octové a pak 5,8 g, 64,9 mmol methyldrazinkarboxylátu. Po 30 minutách míchání při teplotě místnosti byla suspenze zahuštěna ve vakuu a přes noc uložena do vysokého vakua. Vzniklo 10,5 g (98 %) žlutého prášku, jehož podíl byl použit v následujícím stupni B.

Stupeň B 4-(2-(N-Methylkarboxyacetamidrazon)-2-(S)-(3,5-dichlorbenzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolin

Při teplotě místnosti se 3 hodiny míchá roztok 0,050 g, 0,15 mmol 2-(S)-(3,5-dichlorbenzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolinu (příklad 44, stupeň C), 0,034 g, 0,21 mmol N-methylkarboxy-2-chloracetamidrazonu (stupeň A tohoto příkladu) a 0,044 ml, 0,25 mmol N,N-diizopropylethylaminu v 1 ml acetonitrilu. Směs se rozdělí mezi 20 ml methylenchloridu a 10 ml vody. Podíly se oddělí, organický podíl se suší síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Zbytek se čistí rychlou chromatografií po absorpci na 35 g silikagelu při eluci 1 litr směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 50 : 1 a pak 500 ml směsi methylenchloridu, methanolu a vodného amoniaku v poměru 25 : 1 : 0,5. Vznikne 70 mg (~100 %) výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

Hmotové spektrum (FAB): m/z 469 (M + H, 60 %), 467 (M + H, 100 %), 291 (40 %), 160 (20 %), 158 (25 %).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): 2,48 (td, J = 3,5 a 12,2 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,62 (dm, J = 11,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,14 (td, J = 2,2 a 11,8 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,45 široký s, 2H), 6,74 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,30 – 7,46 (m, 6H).

Stupeň C 2-(S)-(3,5-Dichlorbenzyloxy)-4-(3-(5-oxo-1,2,4-triazol)methyl)-3-(S)-fenylmorfolin

Roztok 0,069 g, 0,15 mmol 4-(2-(N-methylkarboxyacetamidrazon)-2-(S)-(3,5-dichlorbenzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolinu (stupeň B tohoto příkladu), v 6 ml xylenu se 2 hodiny zahřívá pod refluxem. Roztok se chladí a zahustí ve vakuu. Vzniklý zbytek se čistí rychlou chromatografií po absorpci na 35 g silikagelu při eluci směsí 500 ml methylenchloridu, methanolu a vodného amoniaku v poměru 50 : 1 : 0,1 a pak 500 ml směsi methylenchloridu, methanolu a vodného amoniaku v poměru 20 : 1 : 0,1. Vzniklo 56 mg, 88% bílého prášku výsledné sloučeniny.

Hmotové spektrum (FAB): m/z 437 (M + H, 65 %), 435 (M + H, 100 %), 259 (85 %), 161 (55 %).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): 2,53 (t, J = 11,7 Hz, 3,6 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 11,6 a 1,9 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 11,7 a 2,2 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 13,6 Hz), 4,58 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 7,07 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,29 – 7,44 (m, 5H), 10,25 (široký s, 1H), 10,75 (široký s, 1H).

Příklad 46

2-(S)-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(methoxykarbonylmethyl)-3-(S)-fenylmorfolin

Na roztok 300 mg, 0,74 mmol 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolinu (příklad 15, stupeň C) a 0,35 ml, 2,0 mmol DIEA v 5 ml acetonitrilu se působí 0,19 ml, 2,0 mmol methylbromacetátu a směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Roztok se odpaří ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi 30 ml etheru a 15 ml 0,5 N vodného hydrogensíranu draselného. Podíly se oddělí a organický podíl se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se síranem hořečnatým. Po filtraci se organický podíl odpaří ve vakuu a zbytek se po absorpci na 20 g silikagelu čistí rychlou chromatografií při eluci směsí hexanů a etheru v poměru 80:20. Vznikne 351 mg (99 %) výsledné sloučeniny.

Hmotové spektrum (FAB): m/z 478 (M + H, 40 %), 477 (65 %), 418 (50 %), 250 (95 %), 234 (90 %), 227 (100 %).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): 3,02 (široký d, 2H), 3,13 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 16,8 Hz), 3,62 (s, 3H), 3,69 (dt, J = 11,7 a 2,2 Hz, 1H), 4,03 (široký s, 1H), 4,23 – 4,32 (m, 1H), 4,44 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 7,30 – 7,38 (m, 3H), 7,4 – 7,5 (m, 3H), 7,70 (s, 1H).

Analýza pro C₂₂H₂₁F₆NO₄

Vypočteno: C 55,35, H 4,43, N 2,93, F 23,88 %

Nalezeno: C 55,09, H 4,43, N 2,83, F 24,05 %

Příklad 47

2-(S)-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(karboxymethyl)-3-(S)-fenylmorfolin

Na roztok 0,016 g, 0,034 mmol 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(methoxykarbonylmethyl)-3-(S)-fenylmorfolinu (příklad 46) ve 2 ml THF a 0,5 ml vody se působí 0,027 ml, 0,067 mmol 2,5 N vodným hydroxidem sodným a směs se míchá 5 hodin při teplotě místnosti. Na vzniklou směs se působí 2 kapkami 2 N vodnou kyselinou chlorovodíkovou a 3 ml vody a roztok se extrahuje 15 ml směsí hexanu a ethylacetátu v poměru 1 : 1. Organický podíl se suší síranem hořečnatým, filtruje se a zahustí ve vakuu. Zbytek se čistí rychlou chromatografií po absorpci na 13 g silikagelu při eluci 250 ml směsí methylenchloridu, methanolu a kyseliny octové v poměru 100 : 3 : 0,1 a pak 100 ml směsí methylenchloridu, methanolu a kyseliny octové v poměru 50 : 2 : 0,1. Vzniklo 0,014 g, 90 % výsledné sloučeniny jako oleje.

Hmotové spektrum (FAB): m/z 464 (M + H, 90 %), 420 (M-CO₂, 10 %), 227 (ArCH₂, 35 %), 220 (M-OCH₂Ar, 100 %), 161 (20 %).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): 2,9 (app d, 2H), 3,03 (d, 1H), 3,33 (d, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,90 (d, 1H), 4,25 (t, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,79 (d, 1H), 7,3 – 7,4 (m, 5H), 7,44 (s, 2H), 7,71 (s, 1H).

Příklad 48

2-(S)-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-((2-aminoethyl)aminokarbonylmethyl)-3-(S)-fenylmorfolinhydrochlorid

5 Roztok 54 mg, 0,11 mmol 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(karboxymethyl)-3-(S)-fenylmorfolinu (příklad 46) a 0,15 ml, 2,3 mmol ethylendiaminu v 1 ml methanolu se 48 hodin míchá při teplotě 55 °C. Směs se odpaří a zbytek se po absorpci na 16 g silikagelu čistí rychlou chromatografií při eluci 500 ml směsí methylenchloridu, methanolu a vodného amoniaku
10 v poměru 50 : 4 : 0,1 za vzniku 57 mg (100 %) oleje. Olej se rozpustí v etheru. Po působení etherem nasyceným plynným chlorovodíkem se odpaří ve vakuu. Vznikne 58 mg (95 %) výsledné sloučeniny jako tuhého oleje.

15 Hmotové spektrum (FAB, volná báze): m/z 506 (M + H, 100 %), 418 (15 %), 262 (35 %), 227 (30 %), 173 (40 %).

20 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): 2,56 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 2,59 (td, J = 12,0 a 3,6 Hz, 1H), 2,82 (t, J = 6,5, 2H), 2,96 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,25 – 3,40 (m, 2H), 3,65 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,67 (app dt, J = 11,4 a ~2 Hz, 1H), 4,18 (td, J = 11,8 a 2,6 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 7,25 – 7,40 (m, 5H), 7,46 (s, 2H), 7,59 (široký t, 1H), 7,71 (s, 1H).

Příklad 49

25 2-(S)-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-((3-aminopropyl)aminokarbonylmethyl)-3-(S)-fenylmorfolinhydrochlorid

30 Roztok 59 mg, 0,12 mmol 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(karboxymethyl)-3-(S)-fenylmorfolinu (příklad 46) a 0,21 ml, 2,5 mmol 1,3-propylendiaminu v 1 ml methanolu se 72 hodin míchá při teplotě 55 °C. Směs se odpaří a zbytek se po absorpci na 16 g silikagelu čistí rychlou chromatografií při eluci 500 ml směsí methylenchloridu, methanolu a vodného amoniaku v poměru 10 : 1 : 0,5 za vzniku 56 mg (88 %) oleje. Olej se rozpustí v methylenchloridu. Po působení methylenchloridem nasyceným plynným chlorovodíkem se odpaří ve vakuu. Vznikne
35 bílá pasta výsledné sloučeniny.

Hmotové spektrum (FAB: volná báze): m/z 520 (M + H, 100 %), 418 (10 %), 276 (30 %), 227 (20 %), 174 (30 %).

40 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): 1,64 (pentet, J = 6,6 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 2,58 (td, J = 12,0 a 3,6 Hz, 1H), 2,73 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,92 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,25 – 3,40 (m, 2H), 3,62 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,65 (app dt, J = 11,4 a ~2 Hz, 1H), 4,16 (td, J = 11,8 a 2,6, 1H), 4,41 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 7,25 – 7,40 (m, 5H), 7,45 (s, 2H), 7,57 široký t, 1H), 7,70 (s, 1H).

Příklad 50

50 4-Benzyl-5-(S)-6-(R)-dimethyl-3-(S)-fenylmorfolinon a

4-benzyl-5-(R)-6-(S)-dimethyl-3-(S)-fenylmorfolinon

55 Do suspenze 1,7 g, 7,0 mmol N-benzyl-(S)-fenylglycinu (příklad 13), v 15 ml methylenchloridu se při teplotě 0 °C přidá 6,9 ml, 13,9 mmol 2,0 M trimethylaluminia v toluenu. Po jedné hodině při teplotě 0 °C se přidá po kapkách 0,625 ml, 7,0 mmol (+/-)-trans-2,3-epoxybutanu

rozpuštěného ve 2,0 ml methylenchloridu. Po 16 hodinách míchání při teplotě 22 °C se reakční směs přelije do baňky obsahující 30 ml směsi hexanu a methylenchloridu v poměru 1 : 1 a 30 ml 1 M vinanu sodnodraselného a vzniklá směs se míchá 2 hodiny při teplotě 22 °C. Podíly se oddělí a vodný podíl se třikrát extrahuje 100 ml methylenchloridem. Sloučené organické podíly se promyjí 25 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se bezvodým síranem sodným, zfiltruje se a odpaří ve vakuu.

Na surový alkohol rozpuštěný ve 25 ml toluenu se působí 93 mg, 0,49 mmol kyselinou p-toluensulfonovou a pak se směs zahřívá 20 hodin při teplotě 50 °C. Reakční směs se zchladí a odpaří ve vakuu. Zbytek se rozdělí mezi 15 ml diethyletheru a 10 ml nasyceného uhličitanu sodného. Podíly se oddělí a organický podíl se třikrát promyje 10 ml vody. Sloučené organické podíly se promyjí 25 ml roztokem nasyceného chloridu sodného, suší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří ve vakuu. Po absorpci na 145 g silikagelu se zbytek čistí rychlou chromatografií při eluci směsí ethylacetátu a hexanu v poměru objemů 1 : 4. Vzniklo 567 mg laktonu s vysokým R_f (izomer A) a 388 mg laktonu s nízkým R_f (izomer B).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) izomer A: 1,04 (d, 3H, $J = 8,0$ Hz), 1,24 (d, 3H, $J = 8,0$ Hz), 2,92 (široký qd, 1H), 3,41 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz), 3,62 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz), 4,38 (s, 1H), 4,96 (široký qd, 1H), 7,20 – 7,42 (m, 8H), 7,58 – 7,64 (m, 2H),
 izomer B: 1,04 (d, 3H, $J = 10,0$ Hz), 1,39 (d, 3H, $J = 10,0$ Hz), 3,06 (široký qd, 1H), 3,53 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz), 3,81 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz), 4,33 (s, 1H), 4,67 (široký qd, 1H), 7,18 – 7,50 (m, 10 H).

Hmotové spektrum (FAB): m/z izomer A: 296 ($M + H$, 100 %), 294 (50 %),
 izomer B: 296 ($M + H$, 100 %), 294 (50 %).

Příklad 51

2-(R)-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyloxy)-/5-(S)-6-(R)-
 nebo
 5-(R)-6-(S)-dimethyl-/3-(S)-fenylmorfolinon

Stupeň A: 4-Benzyl-2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-/5-(S),6-(R)- nebo 5-(R),6-(S)-dimethyl-/3-(S)-fenylmorfolinon

Za použití 251 mg, 0,85 mmol izomeru A příkladu 50 /(4-benzyl-/5-(S),6-(R)- nebo 5-(R),6-(S)-dimethyl-/3-(S)-fenylmorfolinon/ se podle postupu z příkladu 15, stupeň B připraví 238 mg (53 %) oleje výsledné sloučeniny stupně A.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,03 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,13 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 2,61 (qd, 1H, $J = 2,2$ a 6,6 Hz), 3,26 (d, 1H, $J = 13,9$ Hz), 3,55 (d, 1H, $J = 13,9$ Hz), 3,63 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 4,01 (qd, 1H, $J = 2,3$ a 6,6 Hz), 4,44 (d, 1H, $J = 13,1$ Hz), 4,53 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 4,71 (s, 1H), 4,85 (d, 1H, $J = 13,2$ Hz), 7,20 – 7,35 (m, 9H), 7,46 – 7,48 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,81 (s, 1H).

Hmotové spektrum (FAB): m/z 523 ($M + H$, 100 %), 296 (95 %), 280 (40 %), 227 (50 %).

Stupeň B: 2-(R)-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyloxy)-/5-(S),6-(R) nebo 5-(R),6-(S)-dimethyl-/3-(S)-fenylmorfolinon

Za použití 260 mg izomeru A z příkladu 50 /(4-benzyl-2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-/5-(S),6-(R) nebo 5-(R),6-(S)-dimethyl-/3-(S)-fenylmorfolinon/ se podle postupu z příkladu 15, stupeň C, připraví 122 mg, 57 % oleje výsledné sloučeniny.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,19 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,27 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 2,97 (qd, 1H, J = 2,9 a 6,9 Hz), 3,96 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,08 – 4,11 (m, 2H), 4,39 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,50 (d, 1H, J = 13,3 Hz), 4,88 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 7,27 – 7,33 (m, 3H), 7,40 – 7,42 (m, 4H), 7,67 (s, 1H).

5 Hmotové spektrum (FAB): m/z 434 (M + H, 45 %), 227 (35 %), 206 (40 %), 190 (100 %).

Příklad 52

10 2-(3-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyloxy)-5-(S,6-(R) nebo 5-(R),6-(S)-dimethyl-3-(S)-fenylmorfolinon

Stupeň A: 4-Benzyl-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-5-(S),6-(R) nebo 5-(R),6-(S)-dimethyl-3-(S)-fenylmorfolinon

15

Za použití 449 ml, 1,52 mmol izomeru B z příkladu 50, 4-(4-benzyl-5-(S),6-(R) nebo 5-(R),6-(S)-dimethyl-3-(S)-fenylmorfolinon/ se podle postupu z příkladu 15, stupeň B připraví 400 mg (51 %) oleje výsledné sloučeniny stupně A.

20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 0,90 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,37 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 2,86 – 2,89 (široký qd, 1H), 3,47 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 3,82 – 3,85 (m, 2H), 3,99 – 4,02 (široký qd, 1H), 4,45 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 4,81 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 4,87 (d, 1H, J = 13,5 Hz), 7,17 – 7,83 (m, 13H).

Stupeň B 2-(S)-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyloxy)-5-(S),6-(R) nebo
25 5-(R),6-(S)-Dimethyl-3-(S)-fenylmorfolinon

25

30 Za použití 400 mg výsledné sloučeniny z předchozího stupně A jako výchozí sloučeniny (sloučenina odvozená od izomeru B z příkladu 50 (4-benzyl-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-5-(S),6-(R) nebo 5-(R),6-(S)-dimethyl-3-(S)-fenylmorfolinon/ se podle postupu z příkladu 15, stupně C připraví 230 mg (69 %) oleje výsledné sloučeniny.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,08 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,38 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 3,41 – 3,45 (široký qd, 1H), 3,85 – 3,89 (široký qd, 1H), 4,16 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 4,49 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 4,71 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 4,82 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 7,25 – 7,36 (m, 7H), 7,66 (s, 1H).

35

Hmotové spektrum (FAB): m/z 434 (M + H, 35 %), 227 (40 %), 206 (40 %), 190 (100 %).

Příklad 53

40

2-(R)-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(3-(1,2,4-triazol)methyl)-5-(S),6-(R) nebo 5-(R),6-(S)-dimethyl-3-(S)-fenylmorfolinon

45 Po dobu 2 hodin se při teplotě 60 °C zahřívá směs 62 mg, 0,14 mmol 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-5-(S),6-(R) nebo 5-(R),6-(S)-dimethyl-3-(S)-fenylmorfolinonu (příklad 51, stupeň B), 62 mg, 0,45 mmol bezvodého uhlíčitanu draselného a 26 mg, P, 19 mmol N-formyl-2-chloracetamidrazonu (příklad 17, stupeň A) ve 2,0 ml N,N-dimethylformamidu. Pak se směs zahřívá při teplotě 118 °C 1,5 hodiny. Po zchlazení na teplotu místnosti se reakce zastaví přidáním 5 ml vody a směs se ředí 15 ml ethylacetátu. Podíly se oddělí a organický podíl se dvakrát promyje 10 ml ethylacetátem. Sloučené organické podíly se promyjí 10 ml nasyceného
50 roztoku chloridu sodného, suší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a odpaří ve vakuu. Po absorpci na 42 g silikagelu se vzniklý zbytek čistí rychlou chromatografií při eluci směsí methylenchloridu a methanolu v poměru objemů 95 : 5. Vznikne 42 mg (57 %) čistého oleje výsledné sloučeniny.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,13 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,19 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 2,65 (qd, 1H, J = 1,9 a 6,5 Hz), 3,58 (d, 1H, J = 15,5 Hz), 6,35 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 3,75 (d, 1H, J = 15,4 Hz), 4,06 (qd, 1H, J = 2,2 a 6,6 Hz), 4,45 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 4,54 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,84 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 7,28 – 7,37 (m, 7H), 7,67 (s, 1H), 7,89 (s, 1H).

Hmotové spektrum (FAB): m/z 516 (M + H, 52 %), 287, (28 %), 271 (100 %), 227 (40 %), 202 (38 %).

10 Příklad 54

2-(R)-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(3-(5-oxo-(1,2,4-triazol)-methyl)-/5-(S),6-(R) nebo 5-(R),6-(S)-dimethyl/-3-(S)-fenylmorfolinon

Po dobu 1,5 hodiny se při teplotě 60 °C zahřívá směs 96 mg, 0,22 mmol 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-/5-(S),6-(R)- nebo 5-(R),6-(S)-dimethyl/-3-(S)-fenylmorfolinonu (příklad 51, stupeň B), 92 mg, 0,66 mmol uhličitanu draselného a 48 mg, 0,29 mmol N-methylkarboxy-2-chloracetamidrazonu (příklad 18, stupeň A) ve 4,0 ml DMF. Pak se směs zahřívá při teplotě 120 °C 3,5 hodiny. Po zchlazení na teplotu místnosti se směs rozdělí mezi 15 ml vody a 25 ml ethylacetátu. Vodný podíl se třikrát extrahuje 10 ml ethylacetátem. Sloučené organické podíly se promyjí 10 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se síranem sodným, zfiltrují se a odpaří ve vakuu. Po absorpci na 42 g silikagelu se vzniklý zbytek čistí rychlou chromatografií při eluci 2 litry směsí methylenchloridu a methanolu v poměru objemů 98 : 2. Obohacené frakce se čistí obdobným způsobem. Vznikne 38 mg, 33 % čistého oleje výsledné sloučeniny.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,09 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,20 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 2,64 (qd, 1H, J = 2,4 a 6,6 Hz), 3,33 (s, 1H), 3,56 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,11 (qd, 1H, J = 2,4 a 6,6 Hz), 4,41 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 4,57 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,82 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 7,25 – 7,30 (m, 5H), 7,40 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 7,65 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 10,51 (s, 1H).

Hmotové spektrum (FAB): m/z 531 (M + H, 98 %), 287 (100 %), 227 (80 %), 189 (65 %).

35 Příklad 55

2-(S)-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(3-(1,2,4-triazol)methyl)-/5-(S),6-(R) nebo 5-(R),6-(S)-dimethyl/-3-(S)-fenylmorfolinon

Podle postupu z příkladu 53 a za použití 75 mg, 0,17 mmol 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-/5-(S),6-(R) nebo 5-(R),6-(S)-dimethyl/-3-(S)-fenylmorfolinonu (příklad 52, stupeň B) se po absorpci na 73 g silikagelu rychlou chromatografií při eluci směsí methylenchloridu a methanolu v poměru objemů 98 : 2 vyrobí 46 mg (52 %) žlutého oleje výsledné sloučeniny.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,04 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,46 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 3,05 – 3,08 (m, 1H), 3,74 – 3,81 (m, 2H), 3,91 – 3,95 (m, 2H), 4,41 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 4,69 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 4,82 (d, 1H, J = 13,5 Hz), 7,31 – 7,35 (m, 5H), 7,43 – 7,45 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,91 (s, 1H).

Hmotové spektrum (EI): m/z 432 (36 %), 287 (60 %), 270 (65 %), 227 (30 %), 187 (48 %), 83 (100 %).

Příklad 56

2-(S)-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(3-(5-oxo-(1,2,4-triazol)methyl)-5-(S),6-(R) nebo 5-(R),6-(S)-dimethyl-3-(S)-fenylmorfolinon

5

Podle postupu z příkladu 54 a za použití 86 mg, 0,2 mmol 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-5-(S),6-(R) nebo 5-(R),6-(S)-dimethyl-3-(S)-fenylmorfolinonu (příklad 62, stupeň B), se po absorpci na 73 g silikagelu rychlou chromatografií při eluci směsí methylenchloridu a methanolu v poměru objemů 95 : 5 vyrobí 32 mg (30 %) žlutého oleje výsledné sloučeniny.

10

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,03 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,40 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 3,00 (qd, 1H, J = 3,8 a 6,8 Hz), 3,44 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 3,63 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 3,82 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 3,95 (qd, 1H, J = 3,7 a 6,7 Hz), 4,43 (d, 1H, J = 13,5 Hz), 4,73 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 4,84 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 7,28 – 7,47 (m, 7H), 7,68 (s, 1H), 9,52 (d, 2H).

15

Hmotové spektrum (FAB): m/z 531 (M + H, 100 %), 287 (55 %), 227 (25 %), 147 (50 %).

20 Příklad 57

2-(S)-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(2-(1-(4-benzyl)piperidin)ethyl)-3-(S)-fenylmorfolinon

25 Při teplotě místnosti se do roztoku 50 mg, 0,12 mmol 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolinu a 50 mg, 0,18 mmol 4-benzyl-1-(2-chlorethyl)piperidinhydrochloridu v 0,5 ml acetonitrilu přidá 0,064 ml, 0,36 mmol diizopropylethylaminu. Po 60 hodinách se preparativní chromatografií na tenké vrstvě (5% methanol/2% Et₃N/93% ethylacetát) prokázalo, že reakce je pouze částečně ukončena. Reakční směs se zředí methylenchloridem a promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Po sušení síranem sodným a odpařování se vzniklý zbytek čistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě (5 % methanol/2% Et₃N/93% ethylacetát). Vzniklo 36 mg (50 %) výsledné sloučeniny jako oleje.

30

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,1 – 1,4 (m, 2H), 1,4 – 1,65 (2 m, 4H), 1,65 – 2,05 (m, 3H), 2,05 – 2,3 (m, 1H), 2,35 – 2,5 (m a d, J = 7 Hz, 3H), 2,55 (široký t, J = 11 Hz, 1H), 2,65 – 2,8 (m, 2H), 3,09 (d, J = 11 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 2 a 11 Hz, 1H), 4,15 (dt, J = 2 a 12 Hz, 1H), 4,38 a 4,75 (AB q, J = 13 Hz, 2H), 4,61 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,2 – 7,35 (m, 5H), 7,36 (m, 4H), 7,75 (s, 1H).

35

40

Příklad 58

(S)-(4-Fluorfenyl)glycin

45 Stupeň A 3-(4-Fluorfenyl)acetyl-4-(S)-benzyloxazolidinon

Nádoba se třemi hrdly o objemu 1 : 1, opatřená přepážkou, přívodem dusíku, teploměrem a magnetickým míchadlem se v sušicí peci propláchne dusíkem, a pak se do ní uloží roztok 5,09 g, 33,0 mmol kyseliny 4-fluorfenyloctové ve 100 ml bezvodého etheru. Roztok se zchladí na teplotu -10 °C. Po působení 5,60 ml, 40,0 mmol triethylaminem a následně 4,30 ml, 35,0 mmol trimethylacetylchloridem se rychle vytvoří bílá sraženina. Vzniklá směs se míchá 40 minut při teplotě -10 °C, a pak se zchladí na teplotu -78 °C.

50

V sušicí peci se do baňky s okrouhlým dnem o objemu 250 ml, která je vybavená přepážkou a magnetickým míchadlem, po propláchnutí dusíkem, uloží roztok 5,31 g, 30,0 mmol 4-(S)-

55

benzyl-2-oxazolidinonu ve 40 ml suchého THF. Roztok se míchá v lázni suchého ledu a acetonu 10 minut, a pak se pomalu přidá 18,8 ml 1,6 M roztoku n-butyllithia v hexanech. Po 10 minutách se do směsi v nádobě se třemi hrdly kanylou přidá roztok lithiovaného oxazolidonu. Chladicí lázeň se odstraní a teploty vzniklé reakční směsi se nechá zvýšit na teplotu 0 °C.

5 Přidáním 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného se reakce ukončí a přemístí do baňky s objemem 1 litr. Po odstranění etheru a RHF ve vakuu se zahuštěná směs rozdělí do 300 ml methylenchloridu a 50 ml vody. Podíly se oddělí, organický podíl se promyje 200 ml 2 N roztoku vodné kyseliny chlorovodíkové, 300 ml roztokem nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Po absorpci na 400 g

10 silikagelu se vzniklý zbytek čistí rychlou chromatografií při eluci směsí hexanů a etheru v poměru objemů 3 : 2. Vznikne 8,95 g oleje, který stáním pomalu tuhne. Následnou krystalizací ze směsi hexanů a etheru v poměru objemů 10 : 1 vznikne 7,89 g (83 %) bílé pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 64 až 65 °C.

15 Hmotové spektrum (FAB): m/z (M + H, 100 %), 177 (M-ArCH₂CO+H).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2,76 (dd, 1H, J = 13,2 a 9,2 Hz), (dd, J = 13,2 a 3,2 Hz), 4,16 – 4,34 (m, 4), 4,65 – 4,70 (m, 1H), 7,02 – 7,33 (m, 9H).

20 Analýza pro C₁₈H₁₆FNO₃

Vypočteno: C 69,00, H 5,15, N 4,47, F 6,06 %

Nalezeno: C 68,86, H 5,14, N 4,48, F 6,08 %.

Stupeň B 3-(S)-azido-(4-fluorfenyl)acetyl-č-(S)-benzyl-2-oxazolidinon

25 Nádobu se třemi hrdly o objemu 1 litr, opatřená přepážkou, přívodem dusíku, teploměrem a magnetickým míchadlem se v sušicí peci propláchne dusíkem, a pak se do ní uloží roztok 58,0 ml 1 M roztoku bis(trimethylsilyl)amidu draselného v toluenu a 85,0 ml THF a chladí se při teplotě -78 °C. V sušicí peci se do baňky s okrouhlým dnem o objemu 250 ml, která je vybavená

30 přepážkou a magnetickým míchadlem, po propláchnutí dusíkem uloží roztok 7,20 g, 23,0 mmol 3-(4-fluorfenyl)acetyl-4-(S)-benzyl-2-oxazolidinonu (příklad 58, stupeň A) ve 40 ml THF. Acyloxazolidinový roztok se míchá 10 minut v lázni suchého ledu a acetonu, a pak se pomocí kanyly přemístí do roztoku bis(trimethylsilyl)amidu draselného, tak, aby vnitřní teplota směsi zůstala pod -70 °C. Baňka s acyloxazolidinem se důkladně propláchne 15 ml THF a THF

35 promývací podíly se kanylou přidají do reakční směsi, která se pak míchá 30 minut při teplotě -78 °C. V sušicí peci se do baňky s okrouhlým dnem o objemu 250 ml, která je vybavená přepážkou a magnetickým míchadlem, po propláchnutí dusíkem uloží roztok 10,98 g, 35,0 mmol 2,4,6-triisopropylfenylsulfonfylazidu ve 40 ml THF. Azidový roztok se míchá 10 minut v lázni suchého ledu a acetonu a pak se pomocí kanyly přemístí do reakční směsi, tak, aby vnitřní teplota

40 směsi zůstala pod -70 °C. Po 2 minutách se reakce ukončí přidáním 6,0 ml ledové kyseliny octové, chladicí lázeň se odstraní a směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se rozdělí do 300 ml ethylacetátu a 300 ml 50% nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného. Organický podíl se oddělí, suší síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Po absorpci na 500 g silikagelu se vzniklý zbytek čistí rychlou chromatografií při eluci směsí hexanů a

45 methylenchloridu v poměru objemů 2 : 1 a následně 1 : 1. Vzniklo 5,45 g (67 %) oleje výsledné sloučeniny.

IR-spektrum (čistá látka, cm⁻¹): 2104, 1781, 1702.

50 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2,86 (dd, 1H, J = 13,2 a 9,6 Hz), 3,40 (dd, 1H, J = 13,2 a 3,2 Hz), 4,09 – 4,19 (m, 2H), 4,62 – 4,68 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 7,07 – 7,47 (m, 9H).

Analýza pro C₁₈H₁₅FN₄O₃

Vypočteno: C 61,01, H 4,27, N 15,81, F 5,36 %

55 Nalezeno: C 60,99, H 4,19, N 15,80, F 5,34 %.

Stupeň C Kyselina (S)-azido-(4-fluorfenyl)octová

5 V lázni ledu se 10 minut míchá roztok 5,40 g, 15,2 mmol 3-((S)-azido-(4-fluorfenyl))acetyl-4-(S)-benzyl-2-oxazolidinonu (příklad 58, stupeň B) ve 200 ml směsi THF a vody v poměru objemů 3 : 1. Jako jeden podíl se přidá 1,28 g, 30,4 mmol monohydrátu hydroxidu lithného a vzniklá směs se míchá 30 minut. Reakční směs se rozdělí mezi 100 ml methylenchloridu a 100 ml 25% nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného. Podíly se oddělí, vodný podíl se promyje dvakrát 100 ml methylenchloridu a přidáním 2N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové se pH upraví na hodnotu pH 2. Vzniklá směs se extrahuje dvakrát 100 ml ethylacetátem, extrakty se sloučí, promyjí 50 ml nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, suší se síranem sodným a zahustí ve vakuu. Vznikne 2,30 g (77 %) výsledné sloučeniny jako oleje, který se bez následného čištění použije pro následující syntézu.

15 IR-spektrum (čistá látka, cm^{-1}): 2111, 1724.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 5,06 (s, 1H), 7,08 – 7,45 (m, 4H), 8,75 (široký s, 1H).

Stupeň D (S)-(4-Fluorfenyl)glycin

20 V atmosféře vodíku se 18 hodin míchá směs 2,30 g, 11,8 mmol kyseliny (S)-azido-(4-fluorfenyl)octové (příklad 58, stupeň C), 250 mg 10% paladia na aktivním uhlí a 160 ml směsi vody a kyseliny octové v poměru objemů 3 : 1. Reakční směs se zfiltruje přes celit, baňka a filtrační koláč se důkladně promyje 1 litrem směsi vody a kyseliny octové v poměru objemů 3 : 1. 25 Filtrát se odpaří ve vakuu na objem 50 ml. Do směsi se přidá 300 ml toluenu a směs se odpaří za vzniku pevné látky. Pevná látka se uvede do suspenze směsí methanolu a etheru v poměru objemů 1 : 1, zfiltruje se a suší za vzniku 1,99 g (100 %) výsledné sloučeniny.

30 ^1H -NMR (400 MHz, D_2O + NaOD): 3,97 (s, 1H), 6,77 (app t, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,01 (app t, 2H, $J = 5,6$ Hz).

Příklad 59

35 3-(S)-(4-Fluorfenyl)-4-benzyl-2-morfolinon

Stupeň A N-benzyl-(S)-(4-fluorfenyl)glycin

40 Na roztok 1,87 g, 11,05 mmol (S)-(4-fluorfenyl)glycinu (příklad 58) a 1,12 ml, 11,1 mmol benzaldehydu v 11,1 ml, 1N vodného roztoku hydroxidu sodného a 11 ml methanolu se působí při teplotě 0 °C 165 mg, 4,4 mmol borohydridem sodným. Chladicí lázeň se odstraní a vzniklá směs se míchá při teplotě místnosti 30 minut. Druhý podíl 1,12 ml, 11,1 mmol benzaldehydu a 165 mg, 4,4 mmol borohydridu se přidá do reakční směsi a míchání pokračuje další 1,5 hodiny. Reakční směs se rozdělí mezi 100 ml etheru a 50 ml vody. Vzniklé podíly se oddělí, vodný podíl se oddělí a filtrací se odstraní malé množství nerozpustného podílu. Filtrát se přidáním 2N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové okyselí na hodnotu pH 5. Pevný podíl se jako vzniklá sraženina oddělí filtrací, důkladně promyje vodou a pak etherem a suší se. Vznikne 1,95 g výsledné sloučeniny.

50 ^1H -NMR (400 MHz, D_2O + NaOD): 3,33 (AB, q, 2H, $J = 8,4$ Hz), 3,85 (s, 1H), 6,79 – 7,16 (m, 4H).

Stupeň B 3-(S)-(4-Fluorfenyl)-4-benzyl-2-morfolinon

Při teplotě 100 °C se 20 minut míchá směs 1,95 g, 7,5 mmol (N)-benzyl-(S)-(4-fluorfenyl)-glycinu, 3,90 ml, 22,5 mmol N,N-diizopropylethylaminu, 6,50 ml, 75,0 mmol 1,2-dibromethanu a 40 ml N,N-dimethylformamidu (ohříváním se rozpustí všechny pevné podíly). Reakční směs se ochladí a zahustí ve vakuu. Zbytek se rozdělí mezi 250 ml etheru a 100 ml 0,5 N roztoku hydrogensíranu draselného a podíly se oddělí. Organický podíl se promyje 100 ml nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného, třikrát 150 ml vody, suší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Po absorpci na 125 g silikagelu se vzniklý zbytek čistí rychlou chromatografií při eluci směsí hexanu a etheru v poměru objemů 3 : 1. Vznikne 1,58 g, (74 %) oleje výsledné sloučeniny.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2,65 (dt, 1H, J = 3,2 a 12,8 Hz), 3,00 (dt, 1H, J = 12,8 a 2,8 Hz), 3,16 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 3,76 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 4,24 (s, 1H), 4,37 (dt, 1H, J = 13,2 a 3,2 Hz), 4,54 (dt, 1H, J = 2,8 a 13,2 Hz), 7,07 – 7,56 (m, 9H).

Příklad 60

2-(S)-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)-4-benzylmorfolin

Podle postupu z příkladu 15, stupeň A a B se připraví výsledná sloučenina s výtěžkem 72 % při použití 3-(S)-(4-fluorfenyl)-4-benzyl-2-morfolinu (příklad 59).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 2,37 (dt, 1H, J = 3,6 a 11,8 Hz), 2,83 – 2,90 (m, 2H), 3,55 – 3,63 (m, 2H), 3,85 (d, 1H, J = 13,4 Hz), 4,14 (dt, 1H, J = 2,0 a 11,8 Hz), 4,44 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 4,66 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 4,70 (d, 1H, J = 13,4 Hz), 7,00 – 7,70 (12H).

Příklad 61

2-(S)-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)morfolin

Podle postupu z příkladu 15, stupeň C, se připraví výsledná sloučenina s výtěžkem 70 % při použití 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)-4-benzylmorfolinu (příklad 60).

Hmotové spektrum (FAB): m/z 424 (M + H, 40 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,80 (široký s, 1H), 3,11 (app, 1H, J = 2,2 a 12,4 Hz), 3,25 (dt, 1H, J = 3,6 a 12,4 Hz), 3,65 (app dd, 1H, J = 3,6 a 11,4 Hz), 4,05 (dt, 1H, J = 2,2 a 11,8 Hz), 4,11 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 4,53 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 4,71 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 4,83 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 7,04 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 7,33 – 7,37 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,72 (s, 1H).

Příklad 62

2-(S)-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazol)methyl)morfolin

Podle postupu z příkladu 18, se připraví výsledná sloučenina s výtěžkem 69 % při použití 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)morfolinu (příklad 61).

Hmotové spektrum (FAB): m/z 521 (M + H, 100 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2,55 (dt, 1H, J = 3,6 a 12,0 Hz), 2,91 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 2,93 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 3,57 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 3,59 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 3,67 – 3,70 (m, 1H), 4,18 (dt, 1H, J = 2,4 a 11,6 Hz), 4,48 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 4,65 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 4,84 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 7,07 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 7,40 (s, 2H), 7,45 – 7,48 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 10,04 (široký s, 1H), 10,69 (široký s, 1H).

Analýza pro C₂₂H₁₉F₇N₄O₃

Vypočteno: C 50,78, H 3,68, N 10,77, F 25,55 %

Nalezeno: C 50,89, H 3,76, N 10,62, F 25,56 %.

Příklad 63

2-(S)-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-((3-pyridyl)methylkarbonyl)-3-(R)-fenylmorfolin

Roztok 55 mg, 0,315 mmol kyseliny 4-pyridyloctové v 1 ml methylenchloridu obsahující 0,079 ml, 0,715 mmol N-methylmorfolinu, 53 mg, 0,37 mmol HOBt a 73 mg, 0,37 mmol EDC se míchá 10 minut. Do směsi se přidá roztok 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenylmorfolinu (příklad 33) v 1 ml methylenchloridu. Po 2 hodinách míchání se směs rozdělí do vody a methylenchloridu. Organický podíl se promyje vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se filtrací přes síran sodný. Filtrát se zahustí a zbytek se po absorpci na silikagel čistí rychlou chromatografií při eluci 70% ethylacetátem v hexanu. Vznikne 152 mg (100 % výtěžek) výsledné sloučeniny.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 3,0 – 3,85 (m, 5H), 3,95 a 4,4 (široký s, 1H), 4,66 (d, J = 13 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 13 Hz, 1H), 5,0 a 5,9 (široký s, 1H), 5,23 (s, 1H), 7,1 – 7,65 (m, 7H), 7,8 (m, 3H), 8,43 (široký s, 2H).

Příklad 64

2-(S)-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(methoxykarbonylpentyl)-3-(R)-fenylmorfolin

Do roztoku 0,259 g, 0,064 mmol 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenylmorfolinu (příklad 33) ve 2 ml DMF se přidá 0,16 g, 0,77 mmol methyl-6-bromhexanoátu, 0,155 g, 1,12 mmol uhličitany draselného a dva krystaly nBu₄NI. Vzniklý roztok se zahřívá 3 hodin v lázni o teplotě 60 °C. Chromatografie na tenké vrstvě prokáže, že reakce není ukončena. Teplota lázně se zvýší na teplotu 100 °C. Po 3 hodinách se reakční směs zchladí a zředí ethylacetátem. Ethylacetátový roztok se dvakrát promyje vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se síranem sodným. Filtrát se odpaří a zbytek se čistí rychlou chromatografií při eluci 30% směsí ethylacetátu a hexanu. Vznikne 220 mg (65 %) výsledné sloučeniny.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,0 – 1,4 (m, 4H), 1,47 (m, J = 8 Hz, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,2 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,9 (d, J = 13 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 7 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,81 (td, J = 8 Hz a 2 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 10 Hz a 2 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,4 (d, J = 13 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 13 Hz, 1H), 7,2 – 7,4 (m, 7H), 7,66 (s, 1H).

Příklad 65

2-(S)-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(karboxypentyl)-3-(R)-fenylmorfolin

Na roztok 0,15 g, 0,28 mmol 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(methoxykarbonylpentyl)-3-(R)-fenylmorfolinu (příklad 64) ve 3 ml methanolu se působí 40 minut při teplotě

65 °C, 0,5 ml 5N hydroxidem sodným. Roztok se zchladí, odpaří a zbytek se zředí vodou. Přidáním 2N kyseliny chlorovodíkové se pH vodného roztoku přivede na pH 6 a následně se směs extrahuje ethylacetátem. Organický podíl se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se a zahustí. Zbytek se čistí rychlou chromatografií při eluci 50% ethylacetátem a hexanem. Vznikne 0,13 g, 89 % výsledné sloučeniny.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,0 – 1,5 (m, 4H), 1,5 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,79 (d, J = 13 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 7 Hz, 1H), 3,82 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,4 (d, J = 13 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 13 Hz, 1H), 7,2 – 7,4 (m, 7H), 7,66 (s, 1H).

Příklad 66

2-(S)-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(methylaminokarbonylpentyl)-6-oxohexyl)-3-(R)-fenylmorfolin

Na roztok 116 mg, 0,22 mmol 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(karboxypentyl)-3-(R)-fenylmorfolinu (příklad 65) v 1 ml methylenchloridu se působí 40 mg, 0,29 mmol HOBt, 57 mg, 0,29 mmol EDC a 0,037 ml N-methylmorfolinu. Po 10 minutách se přidá 0,027 ml, 0,3 mmol 40% vodného methylaminu a vzniklá směs se míchá 4 hodiny. Reakční směs se zředí vodou a extrahuje methylenchloridem. Sloučené methylenchloridové podíly se promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a suší síranem sodným. Filtrát se odpaří a čistí rychlou chromatografií při eluci ethylacetátem. Vznikne 0,10 g výsledného produktu.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,0 – 1,4 (m, 4H), 1,47 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,04 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,74 (d, J = 5 Hz, 3H), 2,89 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 7 Hz, 1H), 3,81 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 11 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 13 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 13 Hz, 1H), 5,03 (široký s, 1H), 7,2 – 7,4 (m, 7H), 7,65 (s, 1H).

Příklad 67

Farmaceutický přípravek obsahující sloučeninu podle vynálezu

A: Kapsle plněné práškem a obsahující 50 mg účinné složky v každé kapsli

složka	množství v jedné kapsli (mg)
účinná složka	50
laktóza	149
stearát hořečnatý	1
	200

Účinná složka se rozdrtí na prášek č. 60 a do prášku se přeseje laktóza a stearát hořečnatý přes síto č. 60. Smíšené složky se dále mísí asi 10 minut a plní se do suchých želatinových kapslí o velikosti č. 1.

B: Tablety

Tablety obsahují 25 mg účinné složky, 82 mg předem gelatizovaného škrobu USP, 82 mg mikrokrytalické celulózy a 1 mg stearátu hořečnatého.

C: Čípky

Čípky pro rektální aplikaci obsahují 0,08 až 1,0 mg účinné složky, 0,25 až 0,5 mg edetátu disodnovápenatého a 775 až 1600 mg polyethylenglykolu. Složení přípravku může být měněno,

například edetát disodnovápenatý je možno nahradit 0,04 až 0,08 mg butylovaného hydroxytoluenu a polyethylenglykol se může nahradit 675 až 144 mg hydrogenovaného rostlinného oleje, jako například Suppocire L, Wecobee FS, Wecobee M, Witepsols a podobně.

5 D: Injekce

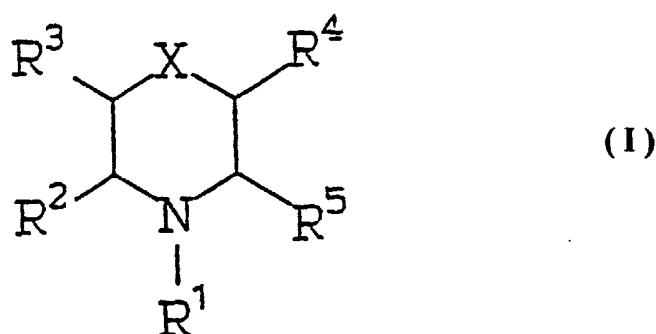
Injekční přípravky obsahují účinnou složku, 11,4 mg hydrogenfosforečnanu sodného, 0,01 ml benzylalkoholu a 1,0 ml vody pro injekční aplikaci.

10

PATENTOVÉ NÁROKY

15

1. Morfolinové deriváty obecného vzorce I



20 a jejich soli, přijatelné z farmaceutického hlediska, kde ve vzorci I

R¹ se volí ze skupiny

- 1) vodík,
- 2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, nesubstituovaný nebo substituovaný alespoň jedním substituentem, který se volí ze skupiny:
 - a) hydroxyskupina,
 - b) oxoskupina,
 - c) alkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - d) fenyalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
 - e) feny,
 - f) -CN,
 - g) atom halogenu,
 - h) -NR⁹R¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ se nezávisle volí ze skupiny
 - i) vodík,
 - ii) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - iii) hydroxyalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, a
 - iv) feny,
 - i) -NR⁹COR¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 - j) -NR⁹CO₂R¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 - k) -CONR⁹R¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 - l) -COR⁹, kde R⁹ má svrchu uvedený význam,
 - m) -CO₂R⁹, kde R⁹ má svrchu uvedený význam,
 - n) heterocyklický zbytek, který se volí ze skupiny
 - A) benzimidazolyl,
 - B) benzofuranyl,

- C) benzothiofenyl,
 D) benzoxazolyl,
 E) furanyl,
 F) imidazolyl,
 5 G) indolyl,
 H) isoxazolyl,
 I) isothiazolyl,
 J) oxadiazolyl,
 K) oxazolyl,
 10 L) pyrazinyl,
 M) pyrazolyl,
 N) pyridyl,
 O) pyrimidyl,
 P) pyrrolyl,
 15 Q) chinolyl,
 R) tetrazolyl,
 S) thiadiazolyl,
 T) thiazolyl,
 U) thienyl,
 20 V) triazolyl,
 W) azetidiny,
 X) 1,4-dioxanyl,
 Y) hexahydroazepinyl,
 Z) oxanyl,
 25 AA) piperazinyl,
 AB) piperidinyl,
 AC) pyrrolidinyl,
 AD) tetrahydrofuranyl a
 AE) tetrahydrothienyl,
 30 přičemž tento heterocyklický zbytek je nesubstituovaný nebo je substituován
 jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
 i) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný atomem halogenu,
 -CF₃, -OCH₃ nebo fenylovým zbytkem,
 ii) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 35 iii) oxoskupina,
 iv) hydroxyskupina,
 v) thioxoskupina,
 vi) -SR⁹, kde R⁹ má svrchu uvedený význam,
 vii) atom halogenu,
 40 viii) kyanoskupina,
 ix) fenyl,
 x) trifluormethyl,
 xi) -(CH₂)_m-NR⁹R¹⁰, kde m znamená 0, 1 nebo 2 a R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený
 význam,
 45 xii) -NR⁹COR¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 xiii) -CONR⁹R¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 xiv) -CO₂R⁹, kde R⁹ má svrchu uvedený význam a
 xv) -(CH₂)_m-OR⁹, kde m a R⁹ mají svrchu uvedený význam,

50 R² a R³ se nezávisle volí ze skupiny:

- 1) atom vodíku,
- 2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů, které se volí ze skupiny
 - a) hydroxyskupina,

- b) oxoskupina,
 c) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 d) fenylalkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
 e) fenyl,
 5 f) $-\text{CN}$,
 g) atom halogenu,
 h) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 i) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 j) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 10 k) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 l) $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam, a
 m) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
- 3) alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo větším
 15 počtem substituentů, které se volí ze skupiny
 a) hydroxykupina,
 b) oxoskupina,
 c) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 d) fenylalkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
 20 e) fenyl,
 f) $-\text{CN}$,
 g) atom halogenu,
 h) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 i) $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 25 j) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
- 4) alkynyl o 2 až 6 atomech uhlíku,
- 5) fenyl, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
 30 a) hydroxykupina,
 b) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 c) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
 d) alkenyl o 2 až 5 atomech uhlíku,
 e) atom halogenu,
 35 f) $-\text{CN}$,
 g) $-\text{NO}_2$,
 h) $-\text{CF}_3$,
 i) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde m , R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 j) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 40 k) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 l) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 m) $-\text{CO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 n) $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 45 o) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
- příčemž skupiny ve významu R^2 a R^3 mohou společně tvořit přikondenzovaný uhlíkový kruh ze
 skupiny
- a) cyklopentyl,
 b) cyklohexyl,
 50 c) fenyl,
- příčemž tento uhlíkový kruh je popřípadě dále substituován jedním nebo větším
 počtem substituentů ze skupiny
- i) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

- ii) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
- iii) $-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
- iv) atom halogenu a
- v) trifluormethyl, nebo

5

skupiny ve významu R^2 a R^3 mohou spolu být spojeny na přikondenzovaný heterocyklický kruh ze skupiny

- a) pyrrolidiny,
- b) piperidiny,
- 10 c) pyrroly,
- d) pyridiny,
- e) imidazoly,
- f) furany,
- g) oxazoly,
- 15 h) thieny, a
- i) thiazoly,

příčemž tento heterocyklický kruh je popřípadě substituován jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny

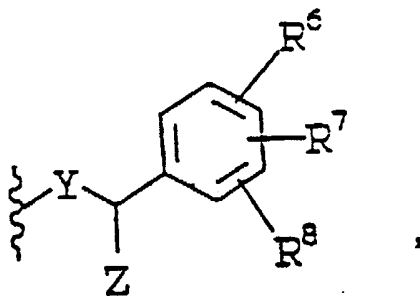
- 20 i) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
- ii) oxoskupina,
- iii) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
- iv) $-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
- v) atom halogenu a
- 25 vi) trifluormethyl,

X znamená atom kyslíku,

R^4 se volí ze skupiny

30

1)



2) $-Y$ -alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku v alkylové části, přičemž alkylová část je popřípadě substituována jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny

35

- a) hydroxyskupina,
- b) oxoskupina,
- c) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
- d) fenyalkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
- e) feny,
- 40 f) $-CN$,
- g) atom halogenu,
- h) $-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
- i) $-NR^9COR^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
- j) $-NR^9CO_2R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
- 45 k) $-CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
- l) $-COR^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam, a

- m) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
- 3) $-\text{Y}$ -alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku v alkenylové části, přičemž tato alkenylová část je popřípadě dále substituována jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
- hydroxyskupina,
 - oxoskupina,
 - alkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - fenylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
 - fenyl,
 - $-\text{CN}$,
 - atom halogenu,
 - $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 - $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
- 4) $-\text{O}(\text{CO})$ -fenyl, kde fenylový zbytek je popřípadě substituován jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny R^6 , R^7 a R^8 ,
- R^5 se volí ze skupiny
- fenyl, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny R^{11} , R^{12} a R^{13} ,
 - cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku,
 - heterocyklický zbytek ve významu, uvedeném u symbolu R^1 ,
- R^6 , R^7 a R^8 se nezávisle volí ze skupin
- atom vodíku,
 - alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
 - hydroxyskupina,
 - oxoskupina,
 - alkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - fenylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
 - fenyl,
 - $-\text{CN}$,
 - atom halogenu,
 - $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam, a
 - $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 - alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
 - hydroxyskupina,
 - oxoskupina,
 - alkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - fenylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
 - fenyl,
 - $-\text{CN}$,
 - atom halogenu,

- h) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 i) $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 j) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 4) alkynyl o 2 až 6 atomech uhlíku,
 5) fenyl, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
 a) hydroxyskupina,
 b) alkokyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 c) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
 d) alkenyl o 2 až 5 atomech uhlíku,
 e) atom halogenu,
 f) $-\text{CN}$,
 g) $-\text{NO}_2$,
 h) $-\text{CF}_3$,
 i) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde m , R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 j) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 k) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 l) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 m) $-\text{CO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 n) $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 o) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 6) atom halogenu,
 7) $-\text{CN}$,
 8) $-\text{CF}_3$,
 9) $-\text{NO}_2$,
 10) $-\text{SR}^{14}$, kde R^{14} znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
 11) $-\text{SOR}^{14}$, kde R^{14} má svrchu uvedený význam,
 12) $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$, kde R^{14} má svrchu uvedený význam,
 13) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 14) $-\text{CONR}^9\text{COR}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 15) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 16) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 17) hydroxyskupina,
 18) alkokyskupiny o 1 až 6 atomech uhlíku,
 19) $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 20) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,

R^{11} , R^{12} a R^{13} se nezávisle volí z významů symbolů R^6 , R^7 a R^8 ,

- Y znamená
 1) jednoduchou chemickou vazbu,
 2) $-\text{O}-$,
 3) $-\text{S}-$,
 4) $-\text{CO}-$,
 5) $-\text{CH}_2-$,
 6) $-\text{CHR}^{15}-$ a
 7) $-\text{CR}^{15}\text{R}^{16}$, kde R^{15} a R^{16} se nezávisle volí ze skupiny
 a) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
 i) hydroxyskupina,
 ii) oxoskupina,
 iii) alkokyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 iv) fenylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
 v) fenyl,

- vi) $-\text{CN}$,
vii) atom halogenu,
viii) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
ix) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
x) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
xi) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
xii) $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
xiii) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
- b) fenyl nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
- i) hydroxyskupina,
ii) alkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
iii) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
iv) alkenyl o 2 až 5 atomech uhlíku,
v) atom halogenu,
vi) $-\text{CN}$,
vii) $-\text{NO}_2$,
viii) $-\text{CF}_3$,
ix) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde m , R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
x) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
xi) $\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
xii) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
xiii) $-\text{CO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
xiv) $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam, a
xv) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,

Z se volí ze skupiny

- 1) atom vodíku,
2) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku a
3) hydroxyskupina,

za předpokladu, že v případě, že Y znamená atom kyslíku, má Z odlišný význam od hydroxyskupiny,

v případě, že Y znamená skupinu $-\text{CHR}^{15}$, pak Z a R^{15} mohou společně tvořit dvojnou vazbu.

2. Morfolinové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž

- R^1 se volí ze skupiny
- 1) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
- a) heterocyklický zbytek ze skupiny
- A) benzimidazolyl,
B) imidazolyl,
C) isoxazolyl,
D) isothiazolyl,
E) oxadiazolyl,
F) pyrazinyl,
G) pyrazolyl,
H) pyridyl,
I) pyrrolyl,
J) tetrazolyl,
K) thiadiazolyl,

L) triazolyl a
M) piperidiny,

příčemž heterocyklický zbytek je popřípadě substituován jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny

i) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný halogenem, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$ nebo fenylovým zbytkem,

ii) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,

iii) oxoskupina,

iv) thioxoskupina,

v) kyanoskupina,

vi) $-\text{SCH}_3$,

vii) feny,

viii) hydroxyskupina,

ix) trifluormethyl,

x) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde m znamená 0, 1 nebo 2 a R^9 a R^{10} se nezávisle volí ze skupiny

I) vodík,

II) alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,

III) hydroxyalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku a

IV) feny,

xi) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam, a

xii) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,

25 R^2 a R^3 se nezávisle volí ze skupiny:

1) vodík,

2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

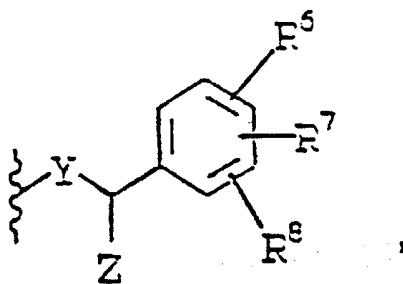
3) alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku a

4) feny,

30

X znamená atom kyslíku,

R^4 znamená skupinu



35

R^5 znamená feny, popřípadě substituovaný halogenem,

R^6 , R^7 a R^8 se nezávisle volí ze skupiny

1) vodík,

2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

3) halogen a

4) CF_3 ,

40

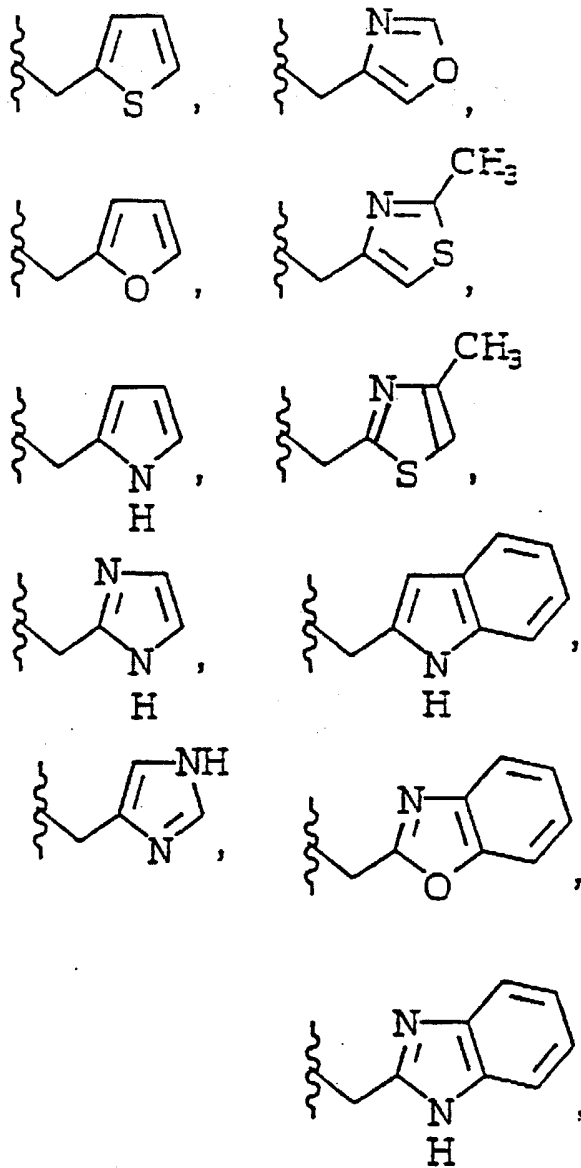
Y znamená atom kyslíku a

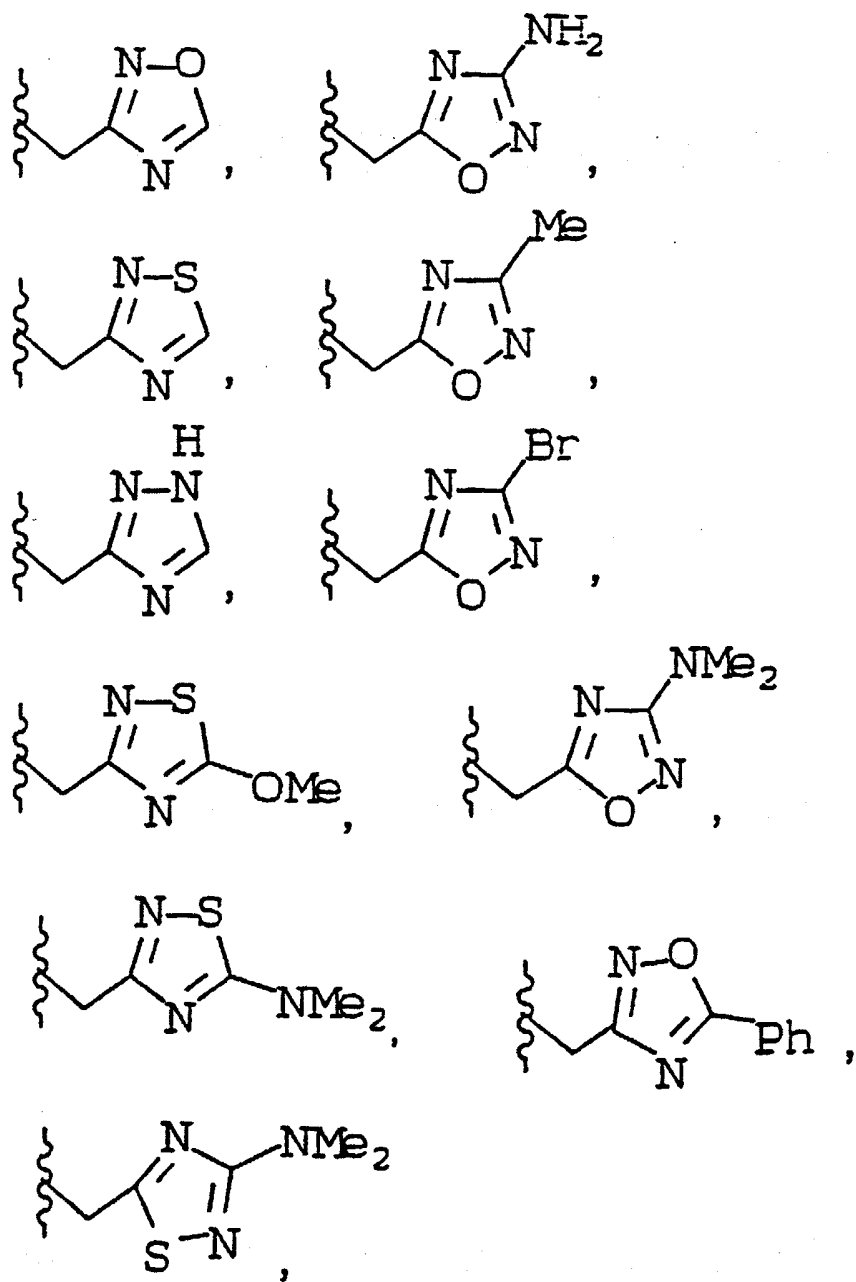
45

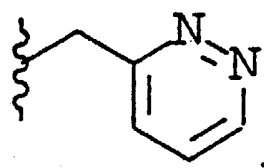
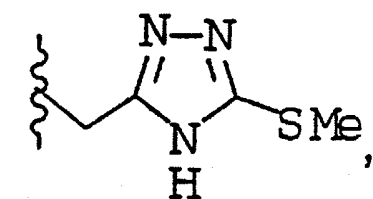
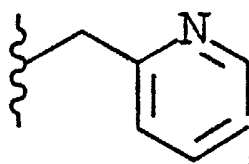
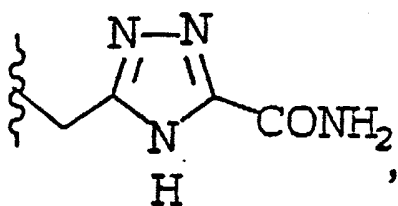
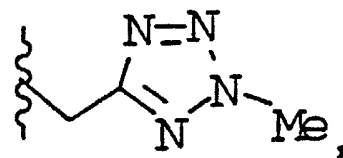
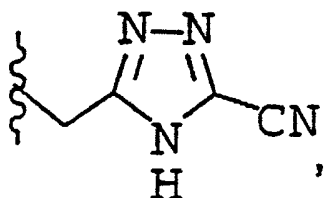
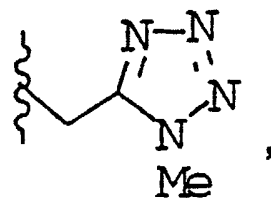
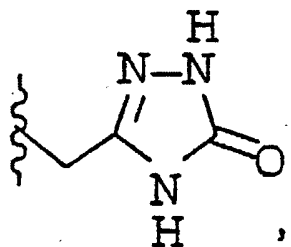
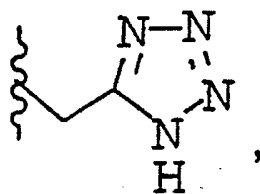
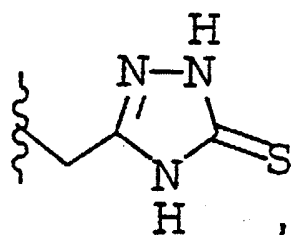
Z znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku,

3. Morfolinové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž R^1 se volí z následujících skupin:

5

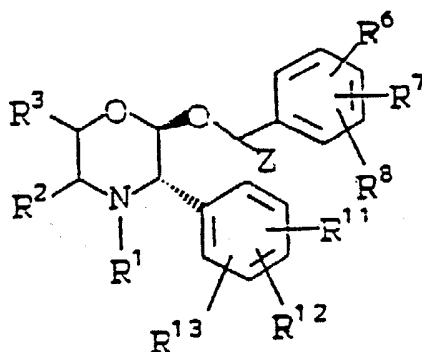






kde Me je methyl a Ph je fenyl.

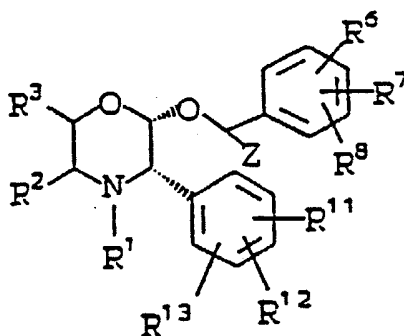
4. Morfolinové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce II



(II) ,

5 kde $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ a Z mají význam, uvedený v nároku 1,
jakož i soli těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska.

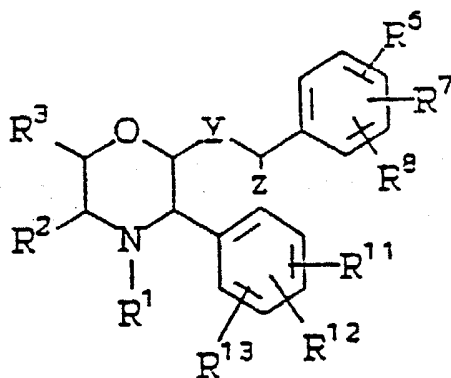
10 5. Morfolinové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce III



(III),

15 v nichž $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ a Z mají význam, uvedený v nároku 1,
jakož i soli těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska.

6. Morfolinové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , Y a Z mají význam, uvedený v nároku 1,
jakož i soli těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska.

7. Morfolinové deriváty podle nároku 1, ze skupiny

- 1) (+/-)-2-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 2) (2R,S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-(3R)-fenyl-(6R)-methylmorfolin,
- 3) (2R,S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-(3S)-fenyl-(6R)-methylmorfolin,
- 4) (+/-)-2-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-fenyl-4-methylkarboxamidomorfolin,
- 5) (+/-)-2-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-fenyl-4-methoxykarbonilmethylmorfolin,
- 6) 2-(2-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)ethylen)-3-fenyl-5-oxo-morfolin,
- 7) 3-fenyl-2-(2-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)ethyl)morfolin,
- 8) 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-6-(S)-methylmorfolin,
- 9) 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-6-(S)-methylmorfolin,
- 10) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-6-(S)-methylmorfolin,
- 11) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-6-(S)-methylmorfolin,
- 12) 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(R)-methylmorfolin,
- 13) 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(R)-methylmorfolin,
- 14) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(R)-methylmorfolin,
- 15) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(R)-methylmorfolin,
- 16) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolin,
- 17) 4-(3-(1,2,4-triazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolin,
- 18) 4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolin,
- 19) 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-6-(R)-methylmorfolin,
- 20) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-6-(R)-methylmorfolin,
- 21) 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-6-(R)-methylmorfolin,
- 22) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-6-(R)-methylmorfolin,
- 23) 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(S)-methylmorfolin,
- 24) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(S)-methylmorfolin,
- 25) 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(S)-methylmorfolin,
- 26) 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(R)-fenylmorfolin,
- 27) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-5-(R)-fenylmorfolin,
- 28) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(S)-fenylmorfolin,
- 29) 2-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-5-(S)-fenylmorfolin,
- 30) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-6-(R)-methyl-3-(S)-fenyl-4-(3-(1,2,4-triazol)methyl)morfolin,

- 31) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-6-(R)-methyl-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazol)methyl)-3-(S)-fenylmorfolin,
- 32) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenylmorfolin,
- 33) 4-(3-(1,2,4-triazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenyl-
5 morfolin,
- 34) 4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenylmorfolin,
- 35) 4-(2-(imidazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenylmorfolin,
- 36) 4-(4-(imidazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenylmorfolin,
- 10 37) 4-(aminokarbonylmethyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(R)-fenylmorfolin,
- 38) 4-(2-(imidazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolin,
- 39) 4-(4-(imidazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolin,
- 40) 4-(2-(imidazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-6-(R)-methylmorfolin,
- 15 41) 4-(4-(imidazol)methyl)-2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-fenyl-6-(R)-methylmorfolin,
- 42) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-((6-hydroxy)hexyl)-3-(R)-fenylmorfolin,
- 43) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(5-(methylaminokarbonyl)pentyl)-3-(R)-fenylmorfolin,
- 20 44) 4-(3-(1,2,4-triazol)methyl)-2-(3,5-dimethylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 45) 4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazol)methyl)-2-(3,5-dimethylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 46) 4-(3-(1,2,4-triazol)methyl)-2-(3,5-di(terc.butyl)benzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 47) 4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazol)methyl)-2-(3,5-di(terc.butyl)benzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 25 48) 4-(3-(1,2,4-triazol)methyl)-2-(3-(terc.butyl)-5-methylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 49) 4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazol)methyl)-2-(3-terc.butyl)-5-methylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 50) 4-(3-(1,2,4-triazol)methyl)-2-(3-(trifluormethyl)-5-methylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 51) 4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazol)methyl)-2-(3-(trifluormethyl)-5-methylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 30 52) 4-(3-(1,2,4-triazol)methyl)-2-(3-terc.butyl)-5-(trifluormethyl)benzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 53) 4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazol)methyl)-2-(3-terc.butyl)-5-(trifluormethyl)benzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 35 54) 4-(2-(imidazol)methyl)-2-(3,5-dimethylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 55) 4-(4-(imidazol)methyl)-2-(3,5-dimethylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 56) 4-(2-(imidazol)methyl)-2-(3,5-di(terc.butyl)benzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 57) 4-(4-(imidazol)methyl)-2-(3,5-di(terc.butyl)benzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 58) 4-(2-(imidazol)methyl)-2-(3-(terc.butyl)-5-methylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 40 59) 4-(4-(imidazol)methyl)-2-(3-(terc.butyl)-5-methylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 60) 4-(2-(imidazol)methyl)-2-(3-(trifluoromethyl)-5-methylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 61) 4-(4-(imidazol)methyl)-2-(3-(trifluormethyl)-5-methylbenzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 62) 4-(4-(imidazol)methyl)-2-(3-(terc.butyl)-5-(trifluormethyl)benzyloxy)-3-fenylmorfolin,
- 63) 2-(S)-(3,5-dichlorbenzyloxy)-3-(S)-fenylmorfolin,
- 45 64) 2-(S)-(3,5-dichlorbenzyloxy)-4-(3-(5-oxo-1,2,4-triazol)methyl)-3-(S)-fenylmorfolin,
- 65) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(methoxykarbonylmethyl)-3-(S)-fenylmorfolin,
- 66) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(karboxymethyl)-3-(S)-fenylmorfolin,
- 67) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-((2-aminoethyl)aminokarbonylmethyl)-3-(S)-fenylmorfolin,
- 50 68) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-((3-aminopropyl)aminokarbonylmethyl)-3-(S)-fenylmorfolin,
- 69) 4-benzyl-5-(S),6-(R)-dimethyl-3-(S)-fenylmorfolin,
- 70) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(2-(1-(4-benzyl)piperidin)ethyl)-3-(S)-fenylmorfolin,
- 55

- 71) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)-4-benzyloxymorfolin,
 72) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)morfolin,
 73) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-
 1,2,4-triazol)methylmorfolin,
 5 74) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-((3-pyridyl)methylkarbonyl)-3-(R)-fenyl-
 morfolin,
 75) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(methoxykarbonylpentyl)-3-(R)-fenyl-
 morfolin,
 76) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(karboxypentyl)-3-(R)-fenylmorfolin,
 10 77) 2-(S)-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyloxy)-4-(methylaminokarbonylpentyl)-6-oxo-hexyl)-
 3-(R)-fenylmorfolin,

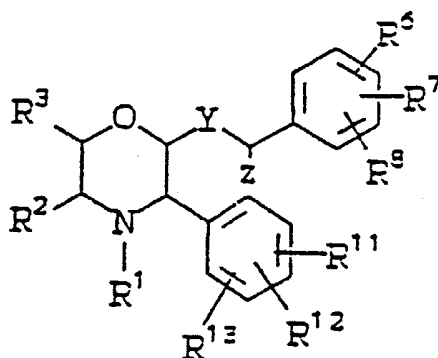
jakož i soli těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska.

15

8. Farmaceutický prostředek pro antagonizaci účinku látky P v místě jejího receptoru nebo pro blokádu neurokininových receptorů u savců, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako svou účinnou složku obsahuje alespoň jeden morfolinový derivát obecného vzorce I podle nároku 1 spolu s farmaceutickým nosičem.

20

9. Způsob výroby morfolinových derivátů obecného vzorce IV



(IV)

25 jakož i soli těchto sloučenin, přijatelných z farmaceutického hlediska, kde ve vzorci IV

R¹ se volí ze skupiny

- 1) vodík,
 2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, nesubstituovaný nebo substituovaný alespoň jedním
 30 substituentem, který se volí ze skupiny:
 a) hydroxyskupina,
 b) oxoskupina,
 c) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 d) fenylalkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
 35 e) fenyl,
 f) -CN,
 g) atom halogenu,
 h) -NR⁹R¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ se nezávisle volí ze skupiny
 i) vodík,

- ii) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
- iii) hydroxyalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, a
- iv) fenyl,

- i) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
- j) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
- k) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
- l) $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
- m) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
- n) heterocyklický zbytek, který se volí ze skupiny

- A) benzimidazolyl,
- B) benzofuranyl,
- C) benzothiofenyl,
- D) benzoxazolyl,
- E) furanyl,
- F) imidazolyl,
- G) indolyl,
- H) isoxazolyl,
- I) isothiazolyl,
- J) oxadiazolyl,
- K) oxazolyl,
- L) pyrazinyl,
- M) pyrazolyl,
- N) pyridyl,
- O) pyrimidyl,
- P) pyrrolyl,
- Q) chinolyl,
- R) tetrazolyl,
- S) thiadiazolyl,
- T) thiazolyl,
- U) thienyl,
- V) triazolyl,
- W) azetidiny,
- X) 1,4-dioxanyl,
- Y) hexahydroazepinyl,
- Z) oxanyl,

- AA) piperazinyl,
- AB) piperidinyl,
- AC) pyrrolidinyl,
- AD) tetrahydrofuranyl a
- AE) tetrahydrothienyl,

příčemž tento heterocyklický zbytek je nesubstituovaný nebo je substituován jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny

- i) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný atomem halogenu, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$ nebo fenylovým zbytkem,
- ii) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
- iii) oxoskupina,
- iv) hydroxyskupina,
- v) thioxoskupina,
- vi) $-\text{SR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
- vii) atom halogenu,
- viii) kyanoskupina,
- ix) fenyl,
- x) trifluormethyl,

- xi) $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$, kde m znamená 0, 1 nebo 2 a R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 xii) $-NR^9COR^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 xiii) $-CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 xiv) $-CO_2R^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam a
 xv) $-(CH_2)_m-OR^9$, kde m a R^9 mají svrchu uvedený význam,

R^2 a R^3 se nezávisle volí ze skupiny:

- 1) atom vodíku,
- 2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů, které se volí ze skupiny
 - a) hydroxyskupina,
 - b) oxoskupina,
 - c) alkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - d) fenylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
 - e) fenyl,
 - f) $-CN$,
 - g) atom halogenu,
 - h) $-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - i) $-NR^9COR^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - j) $-NR^9CO_2R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - k) $-CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - l) $-COR^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam, a
 - m) $-CO_2R^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
- 3) alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů, které se volí ze skupiny
 - a) hydroxyskupina,
 - b) oxoskupina,
 - c) alkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - d) fenylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
 - e) fenyl,
 - f) $-CN$,
 - g) atom halogenu,
 - h) $-CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - i) $-COR^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 - j) $-CO_2R^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
- 4) alkynyl o 2 až 6 atomech uhlíku,
- 5) fenyl, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
 - a) hydroxyskupina,
 - b) alkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - c) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - d) alkenyl o 2 až 5 atomech uhlíku,
 - e) atom halogenu,
 - f) $-CN$,
 - g) $-NO_2$,
 - h) $-CF_3$,
 - i) $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$, kde m , R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - j) $-NR^9COR^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - k) $-NR^9CO_2R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - l) $-CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - m) $-CO_2NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - n) $-COR^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,

o) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,

přičemž skupiny ve významu R^2 a R^3 mohou společně tvořit přikondenzovaný uhlíkový kruh ze skupiny

- 5 a) cyklopentyl,
b) cyklohexyl,
c) fenyl,

10 přičemž tento uhlíkový kruh je popřípadě dále substituován jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny

- i) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
ii) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
iii) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
iv) atom halogenu a
15 v) trifluormethyl,

skupiny ve významu R^2 a R^3 mohou spolu být spojeny na přikondenzovaný heterocyklický kruh ze skupiny

- 20 a) pyrrolidiny,
b) piperidiny,
c) pyrroly,
d) pyridiny,
e) imidazoly,
f) furany,
25 g) oxazoly,
h) thieny, a
i) thiazoly,

30 přičemž tento heterocyklický kruh je popřípadě substituován jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny

- i) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
ii) oxoskupina,
iii) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
iv) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
35 v) atom halogenu a
vi) trifluormethyl,

R^6 , R^7 a R^8 se nezávisle volí ze skupin

- 40 1) atom vodíku,
2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
a) hydroxykupina,
b) oxoskupina,
c) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
45 d) fenylalkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
e) fenyl,
f) $-\text{CN}$,
g) atom halogenu,
h) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
50 i) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
j) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
k) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
l) $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam, a
m) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,

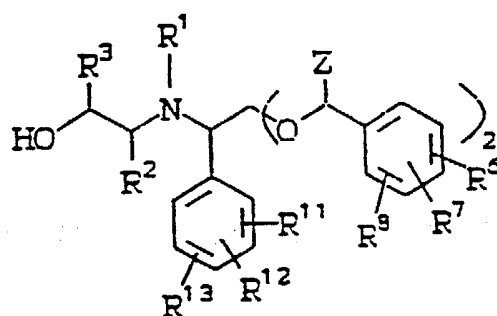
- 3) alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
- hydroxyskupina,
 - oxoskupina,
 - alkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - fenylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
 - fenyl,
 - CN,
 - atom halogenu,
 - CONR⁹R¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 - COR⁹, kde R⁹ má svrchu uvedený význam,
 - CO₂R⁹, kde R⁹ má svrchu uvedený význam,
- 4) alkynyl o 2 až 6 atomech uhlíku,
- 5) fenyl, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
- hydroxyskupina,
 - alkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - alkenyl o 2 až 5 atomech uhlíku,
 - atom halogenu,
 - CN,
 - NO₂,
 - CF₃,
 - (CH₂)_m-NR⁹R¹⁰, kde m, R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 - NR⁹COR¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 - NR⁹CO₂R¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 - CONR⁹R¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 - CO₂NR⁹R¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 - COR⁹, kde R⁹ má svrchu uvedený význam,
 - CO₂R⁹, kde R⁹ má svrchu uvedený význam,
- 6) atom halogenu,
- CN,
 - CF₃,
 - NO₂,
 - SR¹⁴, kde R¹⁴ znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - SOR¹⁴, kde R¹⁴ má svrchu uvedený význam,
 - SO₂R¹⁴, kde R¹⁴ má svrchu uvedený význam,
 - NR⁹COR¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 - CONR⁹COR¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 - NR⁹R¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 - NR⁹CO₂R¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 - hydroxyskupina,
 - alkoxyskupiny o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - COR⁹, kde R⁹ má svrchu uvedený význam,
 - CO₂R⁹, kde R⁹ má svrchu uvedený význam,

R¹¹, R¹² a R¹³ se nezávisle volí z významů symbolů R⁶, R⁷ a R⁸,

Y znamená atom kyslíku,

Z znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se uvede do styku sloučenina obecného vzorce V



(V)

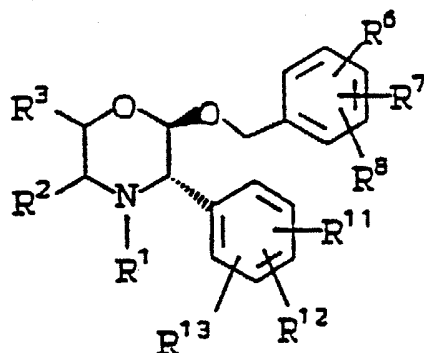
kde R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{11} , R^{12} , R^{13} a Z mají význam, uvedený v nároku 1,

s anorganickou nebo organickou kyselinou ze skupiny kyselina toluensulfonová, kyselina methansulfonová, kyselina sírová, kyselina chlorovodíková a směsi těchto látek,

v aprotickém rozpouštědle ze skupiny toluen, benzen, dimethylformamid, tetrahydrofuran, diethylether, dimethoxyethan, ethylacetát a směsi těchto látek,

při teplotě 0°C až teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV, výsledný produkt se popřípadě převede na farmaceuticky přijatelnou sůl.

10. Způsob výroby morfolinových derivátů obecného vzorce VI



(VI)

nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, kde ve vzorci VI

R^1 se volí ze skupiny

1) vodík,

2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, nesubstituovaný nebo substituovaný alespoň jedním substituentem, který se volí ze skupiny:

a) hydroxyskupina,

b) oxoskupina,

c) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,

d) fenyalkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,

e) fenyl,

f) $-\text{CN}$,

g) atom halogenu,

h) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} se nezávisle volí ze skupiny

- i) vodík,
 ii) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
 iii) hydroxyalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, a
 iv) fenyl,
- 5 i) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 j) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 k) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 l) $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 m) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
- 10 n) heterocyklický zbytek, který se volí ze skupiny
 A) benzimidazolyl,
 B) benzofuranyl,
 C) benzothiofenyl,
 D) benzoxazolyl,
 15 E) furanyl,
 F) imidazolyl,
 G) indolyl,
 H) isoxazolyl,
 I) isothiazolyl,
 20 J) oxadiazolyl,
 K) oxazolyl,
 L) pyrazinyl,
 M) pyrazolyl,
 N) pyridyl,
 25 O) pyrimidyl,
 P) pyrrolyl,
 Q) chinolyl,
 R) tetrazolyl,
 S) thiadiazolyl,
 30 T) thiazolyl,
 U) thienyl,
 V) triazolyl,
 W) azetidiny, l,
 X) 1,4-dioxanyl,
 35 Y) hexahydroazepinyl,
 Z) oxanyl,
 AA) piperazinyl,
 AB) piperidinyl,
 AC) pyrrolidinyl,
 40 AD) tetrahydrofuranyl a
 AE) tetrahydrothienyl,
- příčemž tento heterocyklický zbytek je nesubstituovaný nebo je substituován
 jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
 i) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný atomem halogenu, $-\text{CF}_3$,
 45 $-\text{OCH}_3$ nebo fenylovým zbytkem,
 ii) alkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 iii) oxoskupina,
 iv) hydroxyskupina,
 v) thioxoskupina,
 50 vi) $-\text{SR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 vii) atom halogenu,
 viii) kyanoskupina,
 ix) fenyl,
 x) trifluormethyl,

- xi) $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$, kde m znamená 0, 1 nebo 2 a R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 xii) $-NR^9COR^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 xiii) $-CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 xiv) $-CO_2R^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam a
 xv) $-(CH_2)_m-OR^9$, kde m a R^9 mají svrchu uvedený význam,

R^2 a R^3 se nezávisle volí ze skupiny:

- 1) atom vodíku,
- 2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů, které se volí ze skupiny
 - a) hydroxyskupina,
 - b) oxoskupina,
 - c) alkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - d) fenylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
 - e) fenyl,
 - f) $-CN$,
 - g) atom halogenu,
 - h) $-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - i) $-NR^9COR^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - j) $-NR^9CO_2R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - k) $-CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - l) $-COR^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam, a
 - m) $-CO_2R^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
- 3) alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů, které se volí ze skupiny
 - a) hydroxyskupina,
 - b) oxoskupina,
 - c) alkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - d) fenylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
 - e) fenyl,
 - f) $-CN$,
 - g) atom halogenu,
 - h) $-CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - i) $-COR^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 - j) $-CO_2R^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
- 4) alkynyl o 2 až 6 atomech uhlíku,
- 5) fenyl, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
 - a) hydroxyskupina,
 - b) alkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - c) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - d) alkenyl o 2 až 5 atomech uhlíku,
 - e) atom halogenu,
 - f) $-CN$,
 - g) $-NO_2$,
 - h) $-CF_3$,
 - i) $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$, kde m , R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - j) $-NR^9COR^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - k) $-NR^9CO_2R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - l) $-CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - m) $-CO_2NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - n) $-COR^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 - o) $-CO_2R^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,

příčemž skupiny ve významu R^2 a R^3 mohou společně tvořit přikondenzovaný uhlíkový kruh ze skupiny

- 5 a) cyklopentyl,
b) cyklohexyl,
c) fenyl,

příčemž tento uhlíkový kruh je popřípadě dále substituován jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny

- 10 i) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
ii) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
iii) $-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
iv) atom halogenu a
v) trifluormethyl, nebo

15 skupiny ve významu R^2 a R^3 mohou spolu být spojeny na přikondenzovaný heterocyklický kruh ze skupiny

- a) pyrrolidiny,
b) piperidiny,
20 c) pyrroly,
d) pyridiny,
e) imidazoly,
f) furany,
g) oxazoly,
25 h) thieny, a
i) thiazoly,

příčemž tento heterocyklický kruh je popřípadě substituován jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny

- i) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
30 ii) oxoskupina,
iii) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
iv) $-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
v) atom halogenu a
vi) trifluormethyl,

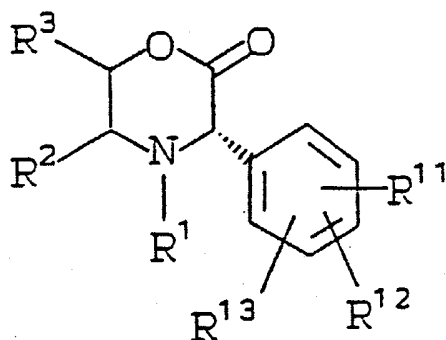
35 R^6 , R^7 a R^8 se nezávisle volí ze skupiny

- 1) atom vodíku,
2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
40 a) hydroxykupina,
b) oxoskupina,
c) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
d) fenylalkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
e) fenyl,
45 f) $-CN$,
g) atom halogenu,
h) $-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
i) $-NR^9COR^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
j) $-NR^9CO_2R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
50 k) $-CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
l) $-COR^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam, a
m) $-CO_2R^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,

- 3) alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
- hydroxyskupina,
 - oxoskupina,
 - alkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - fenylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
 - fenyl,
 - CN,
 - atom halogenu,
 - CONR⁹R¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 - COR⁹, kde R⁹ má svrchu uvedený význam,
 - CO₂R⁹, kde R⁹ má svrchu uvedený význam,
- 4) alkynyl o 2 až 6 atomech uhlíku,
- 5) fenyl, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
- hydroxyskupina,
 - alkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - alkenyl o 2 až 5 atomech uhlíku,
 - atom halogenu,
 - CN,
 - NO₂,
 - CF₃,
 - (CH₂)_m-NR⁹R¹⁰, kde m, R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 - NR⁹COR¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 - NR⁹CO₂R¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 - CONR⁹R¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 - CO₂NR⁹R¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 - COR⁹, kde R⁹ má svrchu uvedený význam,
 - CO₂R⁹, kde R⁹ má svrchu uvedený význam,
- 6) atom halogenu,
- CN,
 - CF₃,
 - NO₂,
 - SR¹⁴, kde R¹⁴ znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - SOR¹⁴, kde R¹⁴ má svrchu uvedený význam,
 - SO₂R¹⁴, kde R¹⁴ má svrchu uvedený význam,
 - NR⁹COR¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 - CONR⁹R¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 - NR⁹R¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 - NR⁹CO₂R¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam,
 - hydroxyskupina,
 - alkoxyskupiny o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - COR⁹, kde R⁹ má svrchu uvedený význam,
 - CO₂R⁹, kde R⁹ má svrchu uvedený význam,

R¹¹, R¹² a R¹³ se nezávisle volí ze skupin ve významu symbolů R⁶, R⁷ a R⁸,

vyznačující se tím, že se uvede do styku sloučenina obecného vzorce VII



(VII),

kde R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} , R^{12} a R^{13} mají svrchu uvedený význam,

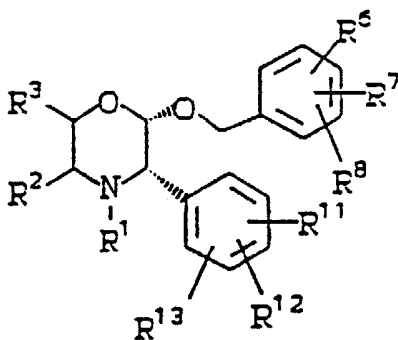
- 5 s redukčním činidlem typu hydridu, které se volí ze skupiny diisobutylaluminiumhydrid, lithium-tri(sek.butyl)hydroborát nebo lithiualuminiumhydrid,

v organickém rozpouštědle při teplotě -78 až -20 °C s následnou izolací výsledného alkoholu,

- 10 načež se takto získaný alkohol alkyluje působením benzylhalogenidu, v němž je fenylový zbytek substituován skupinami R^6 , R^7 a R^8 ve svrchu uvedeném významu v přítomnosti hydridu sodíku v organickém rozpouštědle za vzniku produktu obecného vzorce VI, tento produkt se popřípadě převede na svou farmaceuticky přijatelnou sůl.

15

11. Způsob výroby morfolinových derivátů obecného vzorce VIII



(VIII),

- 20 jakož i soli těchto sloučenin, přijatelných z farmaceutického hlediska, kde ve vzorci VIII

R^1 se volí ze skupiny

- 1) vodík,
 2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, nesubstituovaný nebo substituovaný alespoň jedním
 25 substituentem, který se volí ze skupiny:
 a) hydroxyskupina,
 b) oxoskupina,
 c) alkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 d) fenylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,

- e) fenyl,
 f) -CN,
 g) atom halogenu,
 h) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} se nezávisle volí ze skupiny,
 5 i) vodík,
 ii) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
 iii) hydroxyalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, a
 iv) fenyl,
 i) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 10 j) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 k) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 l) $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 m) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 n) heterocyklický zbytek, který se volí ze skupiny
 15 A) benzimidazolyl,
 B) benzofuranyl,
 C) benzothiofenyl,
 D) benzoxazolyl,
 E) furanyl,
 20 F) imidazolyl,
 G) indolyl,
 H) isoxazolyl,
 I) isothiazolyl,
 J) oxadiazolyl,
 25 K) oxazolyl,
 L) pyrazinyl,
 M) pyrazolyl,
 N) pyridyl,
 O) pyrimidyl,
 30 P) pyrrolyl,
 Q) chinolyl,
 R) tetrazolyl,
 S) thiadiazolyl,
 T) thiazolyl,
 35 U) thienyl,
 V) triazolyl,
 W) azetidiny,
 X) 1,4-dioxanyl,
 Y) hexahydroazepinyl,
 40 Z) oxanyl,
 AA) piperazinyl,
 AB) piperidinyl,
 AC) pyrrolidinyl,
 AD) tetrahydrofuranyl a
 45 AE) tetrahydrothienyl,
 přičemž tento heterocyklický zbytek je nesubstituovaný nebo je substituován
 jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
 i) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný atomem halogenu, $-\text{CF}_3$,
 50 $-\text{OCH}_3$ nebo fenylovým zbytkem,
 ii) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 iii) oxoskupina,
 iv) hydroxyskupina,
 v) thioxoskupina,
 vi) $-\text{SR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,

- vii) atom halogenu,
 viii) kyanoskupina,
 ix) fenyl,
 x) trifluormethyl,
 5 xi) $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$, kde m znamená 0, 1 nebo 2 a R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 xii) $-NR^9COR^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 xiii) $-CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 xiv) $-CO_2R^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam a
 10 xv) $-(CH_2)_m-OR^9$, kde m a R^9 mají svrchu uvedený význam,

R^2 a R^3 se nezávisle volí ze skupiny:

- 1) atom vodíku,
- 2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů, které se volí ze skupiny
 - 15 a) hydroxyskupina,
 - b) oxoskupina,
 - c) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - d) fenylalkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
 - 20 e) fenyl,
 - f) $-CN$,
 - g) atom halogenu,
 - h) $-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - i) $-NR^9COR^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - 25 j) $-NR^9CO_2R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - k) $-CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - l) $-COR^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam, a
 - m) $-CO_2R^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
- 3) alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů, které se volí ze skupiny
 - 30 a) hydroxyskupina,
 - b) oxoskupina,
 - c) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - 35 d) fenylalkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
 - e) fenyl,
 - f) $-CN$,
 - g) atom halogenu,
 - h) $-CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - 40 i) $-COR^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 - j) $-CO_2R^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
- 4) alkynyl o 2 až 6 atomech uhlíku,
- 5) fenyl, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
 - 45 a) hydroxyskupina,
 - b) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - c) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - d) alkenyl o 2 až 5 atomech uhlíku,
 - e) atom halogenu,
 - 50 f) $-CN$,
 - g) $-NO_2$,
 - h) $-CF_3$,
 - i) $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$, kde m, R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - j) $-NR^9COR^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - 55 k) $-NR^9CO_2R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,

- l) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
- m) $-\text{CO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
- n) $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
- o) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,

příčemž skupiny ve významu R^2 a R^3 mohou společně tvořit přikondenzovaný uhlíkový kruh ze skupiny

- a) cyklopentyl,
- b) cyklohexyl,
- c) fenyl,

příčemž tento uhlíkový kruh je popřípadě dále substituován jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny:

- i) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
- ii) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
- iii) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
- iv) atom halogenu a
- v) trifluormethyl, nebo

skupiny ve významu R^2 a R^3 mohou spolu být spojeny na přikondenzovaný heterocyklický kruh ze skupiny

- a) pyrrolidiny,
- b) piperidiny,
- c) pyrroly,
- d) pyridiny,
- e) imidazoly,
- f) furany,
- g) oxazoly,
- h) thieny,
- i) thiazoly,

příčemž tento heterocyklický kruh je popřípadě substituován jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny

- i) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
- ii) oxoskupina,
- iii) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
- iv) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
- v) atom halogenu a
- vi) trifluormethyl,

R^6 , R^7 a R^8 se nezávisle volí ze skupiny

- 1) atom vodíku,
- 2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
 - a) hydroxykupina,
 - b) oxoskupina,
 - c) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 - d) fenylalkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
 - e) fenyl,
 - f) $-\text{CN}$,
 - g) atom halogenu,
 - h) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - i) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 - j) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,

- k) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 l) $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam, a
 m) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,

- 5 3) alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
 a) hydroxyskupina,
 b) oxoskupina,
 c) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 10 d) fenylalkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
 e) fenyl,
 f) $-\text{CN}$,
 g) atom halogenu,
 h) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 15 i) $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 j) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,

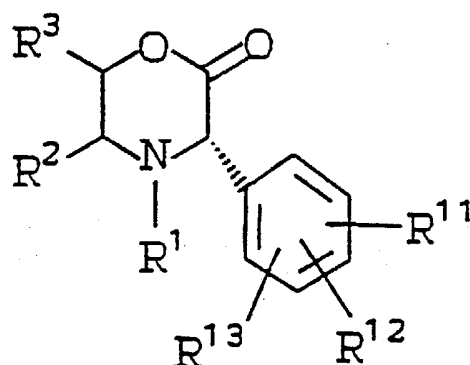
4) alkynyl o 2 až 6 atomech uhlíku,

- 20 5) fenyl, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny
 a) hydroxyskupina,
 b) alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
 c) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
 d) alkenyl o 2 až 5 atomech uhlíku,
 25 e) atom halogenu,
 f) $-\text{CN}$,
 g) $-\text{NO}_2$,
 h) $-\text{CF}_3$,
 i) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde m , R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 30 j) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 k) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 l) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 m) $-\text{CO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 n) $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 35 o) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,

- 6) atom halogenu,
 7) $-\text{CN}$,
 8) $-\text{CF}_3$,
 40 9) $-\text{NO}_2$,
 10) $-\text{SR}^{14}$, kde R^{14} znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
 11) $-\text{SOR}^{14}$, kde R^{14} má svrchu uvedený význam,
 12) $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$, kde R^{14} má svrchu uvedený význam,
 13) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 45 14) $-\text{CONR}^9\text{COR}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 15) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 16) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají svrchu uvedený význam,
 17) hydroxyskupina,
 18) alkoxykupiny o 1 až 6 atomech uhlíku,
 50 19) $-\text{COR}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,
 20) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, kde R^9 má svrchu uvedený význam,

R^{11} , R^{12} a R^{13} se nezávisle volí ze skupin ve významu symbolů R^6 , R^7 a R^8 ,

55 **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se uvede do styku sloučenina obecného vzorce IX



(IX),

5 kde R¹, R², R³, R¹¹, R¹² a R¹³ mají svrchu uvedený význam, s redukčním činidlem typu hydridu ze skupiny diisobutylaluminiumhydrid, lithiumtri(sek-butyl)hydroborát a lithiumaluminiumhydrid v organickém rozpouštědle při teplotě -78 až -20 °C,

10 výsledný alkohol či alkoholát se alkyluje při použití reakčního činidla fenylmethyl – odštěpitelná skupina, v níž je fenylový zbytek substituován skupinami R⁶, R⁷ a R⁸ ve svrchu uvedeném významu a odštěpitelnou skupinou je trifluoracetát, mesylát, tosylát, p-nitrofenylsulfonát, brom nebo jod,

15 v organickém rozpouštědle při teplotě -78 až -20 °C za vzniku produktu obecného vzorce VIII, který se popřípadě převede na svou farmaceuticky přijatelnou sůl.

20

Konec dokumentu
