



УКРАЇНА

(19) UA (11) 47397 (13) C2

(51) 6 C07D265/32, 279/12, 413/06, 413/04,  
413/14, A61K31/535МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) МОРФОЛІНОВІ ТА ТІОМОРФОЛІНОВІ АНТАГОНІСТИ РЕЦЕПТОРА ТАХІКІНІНУ ТА СПОСОБИ ЇХ  
ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) 96072833

(22) 13 12 1994

(24) 15 07 2002

(86) PCT/US94/14497, 13 12 1994

(31) 169,889

(32) 17 12 1993

(33) US

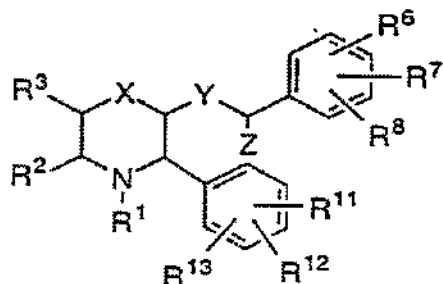
(46) 15 07 2002, Бюл. № 7, 2002 р

(72) Дорн Конрад П., US, Фінк Пол Є., US, Хейл  
Джеффри Дж., US, Маккос Малкольм., GB, Мілліс  
Сендер Дж., US, Шах Шренік К., IN, Чемберз Марк  
Стюарт, GB, Гаррісон Тімоті., GB, Ладдвэгетті Та-  
мара., GB, Джон Вілліамс Брайан, GB

(73) МЕРК ЕНД КО., ІНК, US

(56) UA, 27033, C1, 1991 UA, 11064, C1, 1989 EP,  
0 528 495, A1, 1992

(57) 1 Соединение структурной формулы

или его фармацевтически приемлемая соль, где  
R<sup>1</sup> выбран из группы, содержащей

(1) водород,

(2) C<sub>1-6</sub>-алкил, незамещенный или замещенный  
одним или несколькими заместителями, выбран-  
ными из

(a) гидрокси,

(b) оксо,

(c) C<sub>1-6</sub>-алкокси,(d) фенил-C<sub>1-3</sub>-алкокси,

(e) фенила,

(f) -CN,

(g) галогена, где галоген представляет собой  
фтор, хлор, бром или йод,(h) -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup>, независимо, выбраны из

(i) водорода,

(ii) C<sub>1-6</sub>-алкила,(iii) гидрокси-C<sub>1-6</sub>-алкила и

(iv) фенила

(i) -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,(j) -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,(k) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,(l) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,(m) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,(n) гетероцикла, где гетероцикл выбран из группы,  
состоящей из

(A) бензимидазолила,

(B) бензофуранила,

(C) бензотиофенила,

(D) бензоксазолила,

(E) фуранила,

(F) имидазолила,

(G) индопила,

(H) изооксазолила,

(I) изотиазолила,

(J) оксадиазолила,

(K) оксазолила,

(L) пиразинила,

(M) пиразолила,

(N) пиридила,

(O) пиримидила,

(P) пирропила,

(Q) хинопила,

(R) тетразолила,

(S) тиадиазолила,

(T) тиазолила,

(U) тиенила,

(V) триазолила,

(W) азетидинила,

(X) 1,4-диоксанила,

(Y) гексагидроазепинила,

(Z) пиперазинила,

(AA) пиперидинила,

(AB) пирропидинила,

(AC) тетрагидрофуранила и

(AD) тетрагидротииенила,

и где гетероцикл является незамещенным или  
замещен одним или несколькими заместителями,  
выбранными из(i) C<sub>1-6</sub>-алкила, незамещенного или замещенного  
галогеном, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> или фенилом,(ii) C<sub>1-6</sub>-алкокси,

(iii) оксо,

(iv) гидрокси,

(v) тиоксо,

(13) C2

(11) 47397

(19) UA

- (vi)  $-SR^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 (vii) галогена,  
 (viii) циано,  
 (ix) фенила,  
 (x) трифторметила,  
 (xi)  $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ , где  $m$  обозначает 0, 1 или 2, и  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (xii)  $-NR^9COR^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (xiii)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (xiv)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше, и  
 (xv)  $-(CH_2)_m-OR^9$ , где  $m$  и  $R^9$  указаны выше,  
 (3)  $C_{2-6}$ -алкенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (a) гидрокси,  
 (b) оксо,  
 (c)  $C_{1-6}$ -алкокси,  
 (d) фенил- $C_{1-3}$ -алкокси,  
 (e) фенила,  
 (f)  $-CN$ ,  
 (g) галогена,  
 (h)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (i)  $-COR^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 (j)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 (k) гетероцикла, где гетероцикл указан выше,  
 (4)  $C_{2-6}$ -алкинил,  
 (5) фенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (a) гидрокси,  
 (b)  $C_{1-6}$ -алкокси,  
 (c)  $C_{1-6}$ -алкила,  
 (d)  $C_{2-5}$ -алкенила,  
 (e) галогена,  
 (f)  $-CN$ ,  
 (g)  $-NO_2$ ,  
 (h)  $-CF_3$ ,  
 (i)  $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (j)  $-NR^9COR^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (k)  $-NR^9CO_2R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (l)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (m)  $-CO_2NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (n)  $-COR^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 (o)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 $R^2$  и  $R^3$ , независимо, выбраны из группы, содержащей  
 (1) водород,  
 (2)  $C_{1-6}$ -алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (a) гидрокси,  
 (b) оксо,  
 (c)  $C_{1-6}$ -алкокси,  
 (d) фенил- $C_{1-3}$ -алкокси,  
 (e) фенила,  
 (f)  $-CN$ ,  
 (g) галогена,  
 (h)  $-NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (i)  $-NR^9COR^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (j)  $-NR^9CO_2R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (k)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (l)  $-COR^9$ , где  $R^9$  указан выше, и  
 (m)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 (3)  $C_{2-6}$ -алкенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (a) гидрокси,

- (b) оксо,  
 (c)  $C_{1-6}$ -алкокси,  
 (d) фенил- $C_{1-3}$ -алкокси,  
 (e) фенила,  
 (f)  $-CN$ ,  
 (g) галогена,  
 (h)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (i)  $-COR^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 (j)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 (4)  $C_{2-6}$ -алкинил,  
 (5) фенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (a) гидрокси,  
 (b)  $C_{1-6}$ -алкокси,  
 (c)  $C_{1-6}$ -алкила,  
 (d)  $C_{2-5}$ -алкенила,  
 (e) галогена,  
 (f)  $-CN$ ,  
 (g)  $-NO_2$ ,  
 (h)  $-CF_3$ ,  
 (i)  $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ , где  $m$ ,  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (j)  $-NR^9COR^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (k)  $-NR^9CO_2R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (l)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (m)  $-CO_2NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (n)  $-COR^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 (o)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 и группы  $R^1$  и  $R^2$  могут быть соединены вместе с образованием гетероциклического кольца, выбранного из группы, содержащей  
 (a) пирролидинил,  
 (b) пиперидинил,  
 (c) пирролил,  
 (d) пиридинил,  
 (e) имидазолил,  
 (f) оксазолил и  
 (g) тиазолил,  
 и где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (i)  $C_{1-6}$ -алкила,  
 (ii) оксо,  
 (iii)  $C_{1-6}$ -алкокси,  
 (iv)  $-NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (v) галогена и  
 (vi) трифторметила,  
 и группы  $R^2$  и  $R^3$  могут быть соединены вместе с образованием карбоциклического кольца, выбранного из группы, содержащей  
 (a) циклопентил,  
 (b) циклогексил,  
 (c) фенил,  
 и где карбоциклическое кольцо является незамещенным или замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (i)  $C_{1-6}$ -алкила,  
 (ii)  $C_{1-6}$ -алкокси,  
 (iii)  $-NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (iv) галогена и  
 (v) трифторметила,  
 и группы  $R^2$  и  $R^3$  могут быть соединены вместе с образованием гетероциклического кольца, выбранного из группы, содержащей  
 (a) пирролидинил,  
 (b) пиперидинил,  
 (c) пирролил,

- (d) пиридинил,  
 (e) имидазопил,  
 (f) фуранил,  
 (g) оксазопил,  
 (h) тиенил и  
 (i) тиазопил,  
 и где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (i) C<sub>1-6</sub>-алкила,  
 (ii) оксо,  
 (iii) C<sub>1-6</sub>-алкокси,  
 (iv) -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (v) галогена и  
 (vi) трифторметила,  
 R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> и R<sup>3</sup> независимо выбраны из группы, содержащей  
 (1) водород,  
 (2) C<sub>1-6</sub>-алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (a) гидрокси,  
 (b) оксо,  
 (c) C<sub>1-6</sub>-алкокси,  
 (d) фенил-C<sub>1-3</sub>-алкокси,  
 (e) фенила,  
 (f) -CN,  
 (g) галогена,  
 (h) -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (i) -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (j) -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (k) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (l) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше и  
 (m) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 (3) C<sub>2-6</sub>-алкенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (a) гидрокси,  
 (b) оксо,  
 (c) C<sub>1-6</sub>-алкокси,  
 (d) фенил-C<sub>1-3</sub>-алкокси,  
 (e) фенила,  
 (f) -CN,  
 (g) галогена,  
 (h) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (i) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 (j) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 (4) C<sub>2-6</sub>-алкинил,  
 (5) фенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (a) гидрокси,  
 (b) C<sub>1-6</sub>-алкокси,  
 (c) C<sub>1-6</sub>-алкила,  
 (d) C<sub>2-5</sub>-алкенила,  
 (e) галогена,  
 (f) -CN,  
 (g) -NO<sub>2</sub>,  
 (h) -CF<sub>3</sub>,  
 (i) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где m, R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (j) -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (k) -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (l) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (m) -CO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (n) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 (o) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 (6) галоген,

- (7) -CN,  
 (8) -CF<sub>3</sub>,  
 (9) -NO<sub>2</sub>,  
 (10) -SR<sup>14</sup>, где R<sup>14</sup> представляет собой водород или C<sub>1-5</sub>-алкил,  
 (11) -SOR<sup>14</sup>, где R<sup>14</sup> указан выше,  
 (12) -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, где R<sup>14</sup> указан выше,  
 (13) NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (14) CONR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (15) NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (16) NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (17) гидрокси,  
 (18) C<sub>1-6</sub>-алкокси,  
 (19) COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 (20) CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 (21) 2-пиридил,  
 (22) 3-пиридил,  
 (23) 4-пиридил,  
 (24) 5-тетразопил,  
 (25) 2-оксазопил и  
 (26) 2-тиазопил,  
 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup>, независимо, выбраны из R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup>,  
 X выбран из группы, содержащей  
 (1) -O-,  
 (2) -S-,  
 (3) -SO- и  
 (4) -SO<sub>2</sub>-,  
 Y выбран из группы, содержащей  
 (1) одинарную связь,  
 (2) -O-,  
 (3) -S-,  
 (4) -CO-,  
 (5) -CH<sub>2</sub>-<sup>15</sup>  
 (6) -CHR<sup>15</sup>- и  
 (7) -CR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>-, где R<sup>15</sup> и R<sup>16</sup>, независимо, выбраны из группы, состоящей из  
 (a) C<sub>1-6</sub>-алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (i) гидрокси,  
 (ii) оксо,  
 (iii) C<sub>1-6</sub>-алкокси,  
 (iv) фенил-C<sub>1-3</sub>-алкокси,  
 (v) фенила,  
 (vi) -CN,  
 (vii) галогена,  
 (viii) -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (ix) -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (x) -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (xi) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (xii) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше, и  
 (xiii) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 (b) фенила, незамещенного или замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (i) гидрокси,  
 (ii) C<sub>1-6</sub>-алкокси,  
 (iii) C<sub>1-6</sub>-алкила,  
 (iv) C<sub>2-5</sub>-алкенила,  
 (v) галогена,  
 (vi) -CN,  
 (vii) -NO<sub>2</sub>,  
 (viii) -CF<sub>3</sub>,  
 (ix) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где m, R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (x) -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

- (xi)  $-NR^9CO_2R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (xii)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (xiii)  $-CO_2NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (xiv)  $-COR^9$ , где  $R^9$  указан выше и  
 (xv)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше, и

Z представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил

2. Соединение по п 1, где

$R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из

гетероцикла, где гетероцикл выбран из группы, состоящей из

- (A) бензимидазолила,  
 (B) имидазолила,  
 (C) изооксазолила,  
 (D) изотиазолила,  
 (E) оксадиазолила,  
 (F) пиразинила,  
 (G) пиразолила,  
 (H) пиридила,  
 (I) пирропила,  
 (J) тетразолила,  
 (K) тиadiaзолила,  
 (L) триазолила и  
 (M) пиперидинила,

и где гетероцикл является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из

- (i)  $C_{1-6}$ -алкила, незамещенного или замещенного галогеном,  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$  или фенилом,  
 (ii)  $C_{1-6}$ -алкокси,  
 (iii) оксо,  
 (iv) тиоксо,  
 (v) циано,  
 (vi)  $-SCH_3$ ,  
 (vii) фенила,  
 (viii) гидрокси,  
 (ix) трифторметила и

(x)  $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ , где m представляет собой 0, 1 или 2, и  $R^9$  и  $R^{10}$ , независимо, выбраны из

- (I) водорода,  
 (II)  $C_{1-6}$ -алкила,  
 (III) гидрокси- $C_{1-6}$ -алкила и  
 (IV) фенила,

(xi)  $-NR^9COR^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше, и

(xii)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше

3. Соединение по п 1, где

$R^2$  и  $R^3$ , независимо, выбраны из группы, содержащей

- (1) водород,  
 (2)  $C_{1-6}$ -алкил,  
 (3)  $C_{2-6}$ -алкенил и

(4) фенил,  
 $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$ , независимо, выбраны из группы, содержащей

- (1) водород,  
 (2)  $C_{1-6}$ -алкил,  
 (3) фтор,

- (4) хлор,  
 (5) бром,  
 (6) иод и

(7)  $-CF_3$ ,

$R^{11}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$ , независимо, выбраны из группы, содержащей

- (1) водород,  
 (2)  $C_{1-6}$ -алкил,

(3) фтор,

(4) хлор,

(5) бром,

(6) иод и

(7)  $-CF_3$ ,

X представляет собой  $-O-$ ,

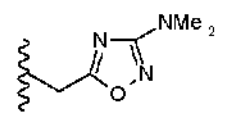
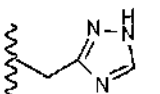
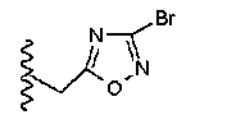
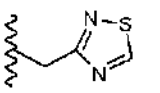
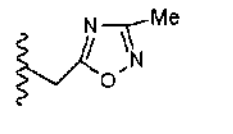
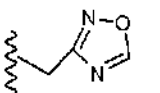
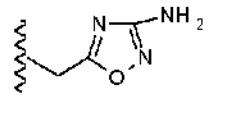
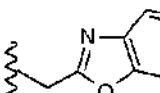
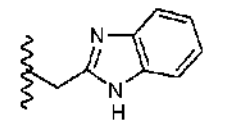
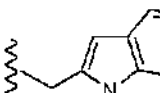
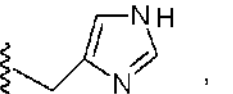
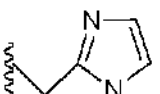
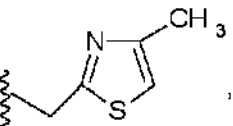
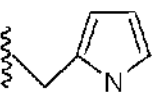
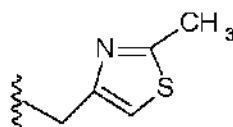
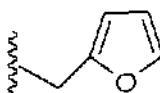
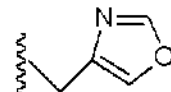
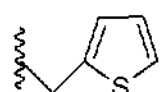
Y представляет собой  $-O-$ , и

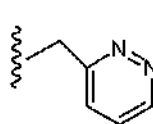
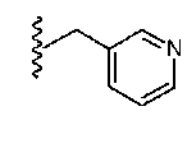
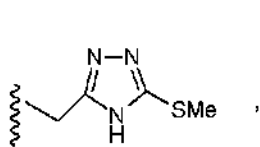
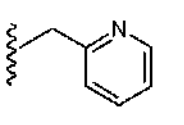
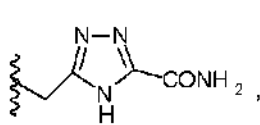
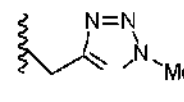
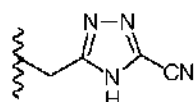
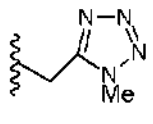
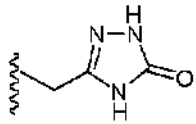
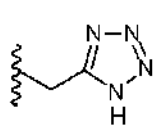
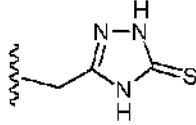
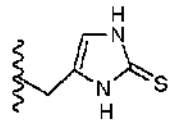
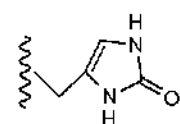
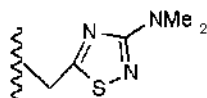
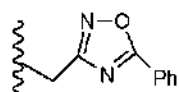
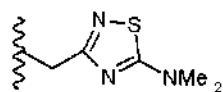
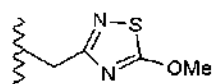
Z представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил

4. Соединение по п 1, где Z представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил

5. Соединение по п 1, где Z представляет собой  $-CH_3$

6. Соединение по п 1, где  $R^1$ , выбран из группы, содержащей

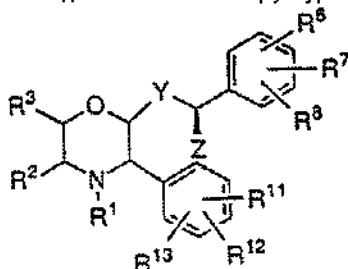




7 Соединение по п 1, где  $R^1$  выбран из группы, содержащей (1,2,4-триазоло)метил и (5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил

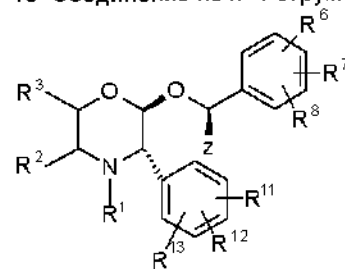
8 Соединение по п 1, где  $R^1$  выбран из группы, содержащей (1,3-имидазоло)метил и (2-оксо-1,3-имидазоло)метил

9 Соединение по п 1 структурной формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^{11}, R^{12}, R^{13}, Y$  и  $Z$  указаны в п 1

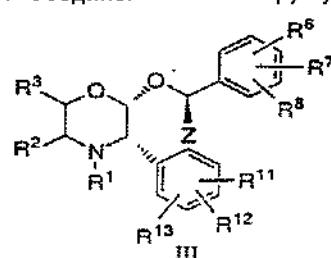
10 Соединение по п 1 структурной формулы II



II

или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^{11}, R^{12}, R^{13}$  и  $Z$  указаны в п 1

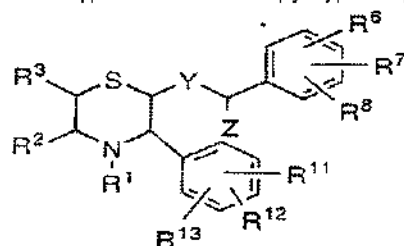
11 Соединение по п 1 структурной формулы III



III

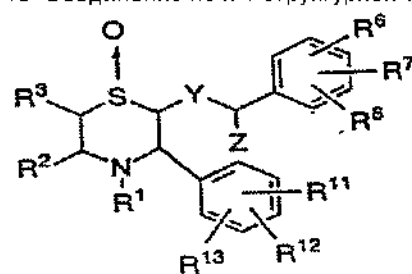
или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^{11}, R^{12}, R^{13}$  и  $Z$  указаны в п 1

12 Соединение по п 1 структурной формулы



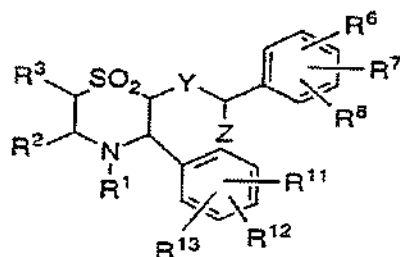
или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^{11}, R^{12}, R^{13}, Y$  и  $Z$  указаны в п 1

13 Соединение по п 1 структурной формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^{11}, R^{12}, R^{13}, Y$  и  $Z$  указаны в п 1

14 Соединение по п 1 структурной формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^{11}, R^{12}, R^{13}, Y$  и  $Z$  указаны в п.1

15 Соединение по п 1, выбранное из группы, содержащей

- 87) 2-(R)-(1-(S)-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-  
фенилморфолин,  
88) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-  
фенилморфолин,  
89) 2-(R)-(1-(S)-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-  
(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
90) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-  
(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
93) 2-(R)-(1-(S)-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-  
фтор)фенилморфолин,  
94) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-  
фтор)фенилморфолин,  
95) 2-(R)-(1-(S)-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-  
фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-  
триазоло)метилморфолин,  
96) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-  
фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-  
триазоло)метилморфолин,  
98) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(метил)нафтил)этокси)-3-(S)-  
фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-  
имидазоло)метилморфолин,  
99) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-  
(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-  
фенилморфолин,  
100) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-  
(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-  
оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
101) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-  
(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-  
фенилморфолин,  
102) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-  
(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-  
оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
103) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)фенил)этокси)-3-(  
S)-фенилморфолин,  
104) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-диметил)фенил)этокси)-3-(S)-  
фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-  
морфолин,  
105) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-  
(метил)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,  
106) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-  
(метил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-  
1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,

- 107) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(метил)фенил)этоксиг)-3-(S)-фенилморфолин,
- 108) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(метил)фенил)этоксиг)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,
- 109) 2-(R)-(1-(R)-(3-(бром)-5-(метил)фенил)этоксиг)-3-(S)-фенилморфолин,
- 110) 2-(R)-(1-(R)-(3-(бром)-5-(метил)фенил)этоксиг)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,
- 111) 2-(R)-(1-(R)-(3-(изопропокси)фенил)этоксиг)-3-(S)-фенилморфолин,
- 112) 2-(R)-(1-(R)-(3-(изопропокси)фенил)этоксиг)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,
- 113) 2-(R)-(1-(R)-(3-(изопропокси)-5-(трифторметил)фенил)этоксиг)-3-(S)-фенилморфолин,
- 114) 2-(R)-(1-(R)-(3-(изопропокси)-5-(трифторметил)фенил)этоксиг)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,
- 115) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(изопропокси)фенил)этоксиг)-3-(S)-фенилморфолин,
- 116) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(изопропокси)фенил)этоксиг)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,
- 117) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(изопропокси)фенил)этоксиг)-3-(S)-фенилморфолин,
- 118) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(изопропокси)фенил)этоксиг)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,
- 121) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(хлор)фенил)этоксиг)-3-(S)-фенилморфолин,
- 122) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(хлор)фенил)этоксиг)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,
- 123) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(трифторметил)фенил)этоксиг)-3-(S)-фенилморфолин,
- 124) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(трифторметил)фенил)этоксиг)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,
- 125) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(фтор)фенил)этоксиг)-3-(S)-фенилморфолин,
- 126) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(фтор)фенил)этоксиг)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,
- 127) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(хлор)фенил)этоксиг)-3-(S)-фенилморфолин,
- 128) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(хлор)фенил)этоксиг)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,
- 129) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-(фтор)фенил)этоксиг)-3-(S)-фенилморфолин,
- 130) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-(фтор)фенил)этоксиг)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,
- 131) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-хлор)фенил)этоксиг)-3-(S)-фенилморфолин,
- 132) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-хлор)фенил)этоксиг)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,
- 133) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(дихлор)фенил)этоксиг)-3-(S)-фенилморфолин,



- фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин,  
 294) 2-(R)-(1-(R)-(3-хлор)фенилэтоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин,  
 297) 2-(R)-(1-(R)-(3-хлор)фенилэтоксид)-3-(S)-фенил-4-(2-имидазоло)метилморфолин,  
 298) 2-(R)-(1-(R)-(3-хлор)фенилэтоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(2-имидазоло)метилморфолин,  
 301) 2-(R)-(1-(R)-(3-хлор)фенилэтоксид)-3-(S)-фенил-4-(4-имидазоло)метилморфолин,  
 302) 2-(R)-(1-(R)-(3-хлор)фенилэтоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-имидазоло)метилморфолин,  
 305) 2-(R)-(1-(R)-(3-хлор)фенилэтоксид)-3-(S)-фенил-4-(5-тетразоло)метилморфолин,  
 306) 2-(R)-(1-(R)-(3-хлор)фенилэтоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(5-тетразоло)метилморфолин,  
 309) 2-(R)-(1-(R)-(3-хлор)фенилэтоксид)-3-(S)-фенил-4-(2-оксо-5Н-пиррол-4-ил)метилморфолин,  
 310) 2-(R)-(1-(R)-(3-хлор)фенилэтоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(2-оксо-5Н-пиррол-4-ил)метилморфолин,  
 313) 2-(R)-(1-(R)-(3-трифторметил)фенилэтоксид)-3-(S)-фенилморфолин,  
 314) 2-(R)-(1-(R)-(3-трифторметил)фенилэтоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
 317) 2-(R)-(1-(R)-(3-трифторметил)фенилэтоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 318) 2-(R)-(1-(R)-(3-трифторметил)фенилэтоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
 321) 2-(R)-(1-(R)-(3-трифторметил)фенилэтоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
 322) 2-(R)-(1-(R)-(3-трифторметил)фенилэтоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
 325) 2-(R)-(1-(R)-(3-трифторметил)фенилэтоксид)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин,  
 326) 2-(R)-(1-(R)-(3-трифторметил)фенилэтоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин,  
 329) 2-(R)-(1-(R)-(3-трифторметил)фенилэтоксид)-3-(S)-фенил-4-(2-имидазоло)метилморфолин,  
 330) 2-(R)-(1-(R)-(3-трифторметил)фенилэтоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(2-имидазоло)метилморфолин,  
 333) 2-(R)-(1-(R)-(3-трифторметил)фенилэтоксид)-3-(S)-фенил-4-(4-имидазоло)метилморфолин,  
 334) 2-(R)-(1-(R)-(3-трифторметил)фенилэтоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-имидазоло)метилморфолин,  
 337) 2-(R)-(1-(R)-(3-трифторметил)фенилэтоксид)-3-(S)-фенил-4-(5-тетразоло)метилморфолин,  
 338) 2-(R)-(1-(R)-(3-трифторметил)фенилэтоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(5-тетразоло)метилморфолин,  
 341) 2-(R)-(1-(R)-(3-трифторметил)фенилэтоксид)-3-(S)-фенил-4-(2-оксо-5Н-пиррол-4-ил)метилморфолин,  
 342) 2-(R)-(1-(R)-(3-трифторметил)фенилэтоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(2-оксо-5Н-пиррол-4-ил)метилморфолин,  
 345) 2-(R)-(1-(R)-(3-т-бутил)фенилэтоксид)-3-(S)-



(трифторметил)фенил)этоксид-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин, 388) 2-(R)-(1-(R)-(3-(тиометил-5-(трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолин, 389) 2-(R)-(1-(R)-(3-(тиометил-5-(трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин, 394) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметокси)фенил)этоксид)-3-(S)-фенилморфолин, 395) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметокси)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин, 396) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметокси)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолин, 397) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметокси)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин, 398) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-фторфенил)морфолин, 399) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фторфенил)-5-(трифторметил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин, 400) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фторфенил)-5-(трифторметил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолин, 401) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фторфенил)-5-(трифторметил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин, 402) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин, 403) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлорфенил)-5-(трифторметил)фенилэтоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин, 404) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлорфенил)-5-(трифторметил)фенилэтоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолин, 405) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлорфенил)-5-(трифторметил)фенилэтоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин, 406) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин, 407) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин, 408) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолин, 409) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин, 410) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(метил)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин, 411) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(метил)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин, 412) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(метил)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолин, 413) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-

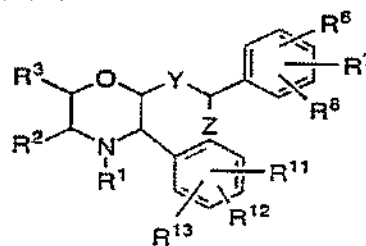
435) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(изопропокси)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
436) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(изопропокси)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
437) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(изопропокси)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин,  
438) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
439) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
440) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
441) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин,  
442) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
443) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
444) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
445) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин,  
446) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
447) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
448) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
449) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин,  
450) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
451) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
452) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
453) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин,  
454) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
455) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,

имидазол)метил)морфолин,  
506) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметокси)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
507) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметокси)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
508) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметокси)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
509) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметокси)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазол)метил)морфолин,  
510) 2-(R)-(1-(R)-(фенил)этокси)-3-(S)фенилморфолин,  
511) 2-(R)-(1-(R)-(фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
512) 2-(R)-(1-(R)-(фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
513) 2-(R)-(1-(R)-(фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазол)метил)морфолин,  
514) 2-(R)-(1-(R)-(фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
515) 2-(R)-(1-(R)-(фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
516) 2-(R)-(1-(R)-(фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
517) 2-(R)-(1-(R)-(фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазол)метил)морфолин,  
518) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,  
519) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
520) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
521) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазол)метил)морфолин,  
522) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
523) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
524) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
525) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазол)метил)морфолин,  
526) 2-(R)-(1-(R)-(4-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,  
527) 2-(R)-(1-(R)-(4-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
528) 2-(R)-(1-(R)-(4-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
529) 2-(R)-(1-(R)-(4-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазол)метил)морфолин,  
530) 2-(R)-(1-(R)-(4-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
531) 2-(R)-(1-(R)-(4-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-

имидазоло)метил)морфолин,  
550) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-3,4-  
метилендиоксифенил)морфолин,  
551) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-3,4-  
метилендиоксифенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-  
триазоло)метил)морфолин,  
552) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-3,4-  
метилендиоксифенил-4-(3-(1,2,4-  
триазоло)метил)морфолин,  
553) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-3,4-  
метилендиоксифенил-4-(4-(2-оксо-1,3-  
имидазоло)метил)морфолин,  
554) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(2-  
нафтил)морфолин,  
555) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(2-  
нафтил)-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-  
триазоло)метил)морфолин,  
556) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(2-  
нафтил)-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
557) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(2-  
нафтил)-4-(4-(2-оксо-1,3-  
имидазоло)метил)морфолин,  
558) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фторфенил)-5-  
(трифторметил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-  
триазоло)метил)морфолин,  
559) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фторфенил)-5-  
(трифторметил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-  
1,3-имидазоло)метил)морфолин,  
560) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлорфенил)-5-  
(трифторметил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-  
триазоло)метил)морфолин,  
561) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлорфенил)-5-  
(трифторметил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-  
1,3-имидазоло)метил)морфолин,  
562) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)фенил)этокси)-3-  
(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
563) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)фенил)этокси)-3-  
(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-  
имидазоло)метил)морфолин,  
564) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-  
(метил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-  
триазоло)метил)морфолин,  
565) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-  
(метил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-  
1,3-имидазоло)метил)морфолин,  
566) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(метил)фенил)этокси)-  
3-(S)-фенил-4-(3-(1H,4H-1,2,4-  
триазоло)метил)морфолин,  
567) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(метил)фенил)этокси)-  
3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-  
имидазоло)метил)морфолин,  
568) 2-(R)-(1-(R)-(3-(бром)-5-(метил)фенил)этокси)-  
3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
569) 2-(R)-(1-(R)-(3-(бром)-5-(метил)фенил)этокси)-  
3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-  
имидазоло)метил)морфолин,  
570) 2-(R)-(1-(R)-(3-(изопропокси)фенил)этокси)-3-  
(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолин,

- 571) 2-(R)-(1-(R)-(3-(изопропокси)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин,  
 572) 2-(R)-(1-(R)-(3-(изопропокси)-5-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
 573) 2-(R)-(1-(R)-(3-(изопропокси)-5-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин,  
 574) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(изопропокси)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
 575) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(изопропокси)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин,  
 576) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(изопропокси)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
 577) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(изопропокси)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин,  
 578) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
 579) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин,  
 580) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
 581) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин,  
 582) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
 583) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин,  
 584) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
 585) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин,  
 586) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
 587) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин,  
 588) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
 589) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин,  
 590) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(дихлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
 591) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(дихлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин,  
 592) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(дифтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
 593) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(дифтор)фенил)этокси)-3-(S)-

фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин, или его фармацевтически приемлемая соль  
 16 Фармацевтическая композиция для противодействия эффекту вещества Р в его рецепторном сайте или для блокады рецепторов нейрокина-1 у млекопитающего, содержащая эффективное количество соединения по п 1 и фармацевтически приемлемый носитель  
 17 Способ получения соединения структурной формулы IV



IV

или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^1$  выбран из группы, содержащей  
 (1) водород,  
 (2)  $C_{1-6}$ -алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (a) гидрокси,  
 (b) оксо,  
 (c)  $C_{1-6}$ -алкокси,  
 (d) фенил- $C_{1-3}$ -алкокси,  
 (e) фенила,  
 (f) -CN,  
 (g) галогена, где галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод,  
 (h)  $-NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$ , независимо, выбраны из  
 (i) водорода,  
 (ii)  $C_{1-6}$ -алкила,  
 (iii) гидрокси- $C_{1-6}$ -алкила и  
 (iv) фенила,  
 (i)  $-NR^9COR^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (j)  $-NR^9CO_2R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (k)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (l)  $-COR^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 (m)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 (n) гетероцикла, где гетероцикл выбран из группы, состоящей из  
 (A) бензимидазола,  
 (B) бензофуранила,  
 (C) бензотиофенила,  
 (D) бензоксазола,  
 (E) фуранила,  
 (F) имидазола,  
 (G) индола,  
 (H) изооксазола,  
 (I) изотиазола,  
 (J) оксадиазола,  
 (K) оксазола,  
 (L) пирозина,  
 (M) пиразола,  
 (N) пирида,  
 (O) пиримидила,  
 (P) пиррола,  
 (Q) хинола,  
 (R) тетразола,

- (S) тиадизолила,  
 (T) тиазолила,  
 (U) тиенила,  
 (V) триазолила,  
 (W) азетидинила,  
 (X) 1,4-диоксанила,  
 (Y) гексагидроазепинила,  
 (Z) пиперазинила,  
 (AA) пиперидинила,  
 (AB) пирролидинила,  
 (AC) тетрагидрофуранила и  
 (AD) тетрагидротиенила,  
 и где гетероцикл является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (i)  $C_{1-6}$ -алкила, незамещенного или замещенного галогеном,  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$  или фенилом,  
 (ii)  $C_{1-6}$ -алкокси,  
 (iii) оксо,  
 (iv) гидрокси,  
 (v) тиоксо,  
 (vi)  $-SR^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 (vii) галогена,  
 (viii) циано,  
 (ix) фенила,  
 (x) трифторметила,  
 (xi)  $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ , где  $m$  обозначает 0, 1 или 2, и  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (xii)  $-NR^9COR^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (xiii)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (xiv)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше и  
 (xv)  $-(CH_2)_m-OR^9$ , где  $m$  и  $R^9$  указаны выше,  
 (3)  $C_{2-6}$ -алкенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (a) гидрокси,  
 (b) оксо,  
 (c)  $C_{1-6}$ -алкокси,  
 (d) фенил- $C_{1-3}$ -алкокси,  
 (e) фенила,  
 (f)  $-CN$ ,  
 (g) галогена,  
 (h)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (i)  $-COR^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 (j)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 (k) гетероцикла, где гетероцикл указан выше,  
 (4)  $C_{2-6}$ -алкинил,  
 (5) фенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (a) гидрокси,  
 (b)  $C_{1-6}$ -алкокси,  
 (c)  $C_{1-6}$ -алкила,  
 (d)  $C_{2-5}$ -алкенила,  
 (e) галогена,  
 (f)  $-CN$ ,  
 (g)  $-NO_2$ ,  
 (h)  $-CF_3$ ,  
 (i)  $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ , где  $m$ ,  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (j)  $-NR^9COR^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (k)  $-NR^9CO_2R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (l)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (m)  $-CO_2NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (n)  $-COR^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 (o)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 $R^2$  и  $R^3$ , независимо, выбраны из группы, содер-

- жащей  
 (1) водород,  
 (2)  $C_{1-6}$ -алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (a) гидрокси,  
 (b) оксо,  
 (c)  $C_{1-6}$ -алкокси,  
 (d) фенил- $C_{1-3}$ -алкокси,  
 (e) фенила,  
 (f)  $-CN$ ,  
 (g) галогена,  
 (h)  $-NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (i)  $-NR^9COR^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (j)  $-NR^9CO_2R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (k)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (l)  $-COR^9$ , где  $R^9$  указан выше, и  
 (m)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 (3)  $C_{2-6}$ -алкенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (a) гидрокси,  
 (b) оксо,  
 (c)  $C_{1-6}$ -алкокси,  
 (d) фенил- $C_{1-3}$ -алкокси,  
 (e) фенила,  
 (f)  $-CN$ ,  
 (g) галогена,  
 (h)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (i)  $-COR^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 (j)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 (4)  $C_{2-6}$ -алкинил,  
 (5) фенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (a) гидрокси,  
 (b)  $C_{1-6}$ -алкокси,  
 (c)  $C_{1-6}$ -алкила,  
 (d)  $C_{2-5}$ -алкенила,  
 (e) галогена,  
 (f)  $-CN$ ,  
 (g)  $-NO_2$ ,  
 (h)  $-CF_3$ ,  
 (i)  $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ , где  $m$ ,  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (j)  $-NR^9COR^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (k)  $-NR^9CO_2R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (l)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (m)  $-CO_2NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (n)  $-COR^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 (o)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 и группы  $R^1$  и  $R^2$  могут быть соединены вместе с образованием гетероциклического кольца, выбранного из группы, содержащей  
 (a) пирролидинил,  
 (b) пиперидинил,  
 (c) пирропил,  
 (d) пиридинил,  
 (e) имидазолил,  
 (f) оксазолил и  
 (g) тиазолил,  
 и где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (i)  $C_{1-6}$ -алкила,  
 (ii) оксо,  
 (iii)  $C_{1-6}$ -алкокси,  
 (iv)  $-NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,

(v) галогена и  
(vi) трифторметила,  
и группы  $R^2$  и  $R^3$  могут быть соединены вместе с образованием карбоциклического кольца, выбранного из группы, содержащей

- (a) циклопентил,
- (b) циклогексил,
- (c) фенил,

и где карбоциклическое кольцо является незамещенным или замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из

- (i)  $C_{1-6}$ -алкила,
- (ii)  $C_{1-6}$ -алкокси,
- (iii)  $-NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,
- (iv) галогена, и

(v) трифторметила,  
и группы  $R^2$  и  $R^3$  могут быть соединены вместе с образованием гетероциклического кольца, выбранного из группы, содержащей

- (a) пирролидинил,
- (b) пиперидинил,
- (c) пирролил,
- (d) пиридинил,
- (e) имидазопил,
- (f) фуранил,
- (g) оксазолил,
- (h) тиенил и
- (i) тиазолил,

и где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из

- (i)  $C_{1-6}$ -алкила,
- (ii) оксо,
- (iii)  $C_{1-6}$ -алкокси,
- (iv)  $-NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,
- (v) галогена и

(vi) трифторметила,  
 $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$ , независимо, выбраны из группы, содержащей

- (1) водород,
- (2)  $C_{1-6}$ -алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из

- (a) гидрокси,
- (b) оксо,
- (c)  $C_{1-6}$ -алкокси,
- (d) фенил- $C_{1-3}$ -алкокси,
- (e) фенила,
- (f) -CN,
- (g) галогена,

- (h)  $-NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,
- (i)  $-NR^9COR^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,
- (j)  $-NR^9CO_2R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,
- (k)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,
- (l)  $-COR^9$ , где  $R^9$  указан выше, и
- (m)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,

(3)  $C_{2-6}$ -алкенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из

- (a) гидрокси,
- (b) оксо,
- (c)  $C_{1-6}$ -алкокси,
- (d) фенил- $C_{1-3}$ -алкокси,
- (e) фенила,
- (f) -CN,
- (g) галогена,

(h)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,

(i)  $-COR^9$ , где  $R^9$  указан выше,

(j)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,

(4)  $C_{2-6}$ -алкинил,

(5) фенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из

- (a) гидрокси,
- (b)  $C_{1-6}$ -алкокси,
- (c)  $C_{1-6}$ -алкила,
- (d)  $C_{2-5}$ -алкенила,

(e) галогена,

(f) -CN,

(g)  $-NO_2$ ,

(h)  $-CF_3$ ,

(i)  $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ , где m,  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,

(j)  $-NR^9COR^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,

(k)  $-NR^9CO_2R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,

(l)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,

(m)  $-CO_2NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,

(n)  $-COR^9$ , где  $R^9$  указан выше,

(o)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,

(6) галоген,

(7) -CN,

(8)  $-CF_3$ ,

(9)  $-NO_2$ ,

(10)  $-SR^{14}$ , где  $R^{14}$  представляет собой водород или

$C_{1-5}$ -алкил,

(11)  $-SOR^{14}$ , где  $R^{14}$  указан выше,

(12)  $-SO_2R^{14}$ , где  $R^{14}$  указан выше,

(13)  $NR^9COR^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,

(14)  $CONR^9COR^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,

(15)  $NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,

(16)  $NR^9CO_2R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,

(17) гидрокси,

(18)  $C_{1-6}$ -алкокси,

(19)  $COR^9$ , где  $R^9$  указан выше,

(20)  $CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,

(21) 2-пиридил,

(22) 3-пиридил,

(23) 4-пиридил,

(24) 5-тетразолил,

(25) 2-оксазолил и

(26) 2-тиазолил,

$R^{11}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$ , независимо, выбраны из  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$ ,

Y выбран из группы, содержащей

(1) одинарную связь,

(2) -O-,

(3) -S-,

(4) -CO-,

(5)  $-CH_2-^{15}$  и

(6)  $-CHR^{15}-$  и

(7)  $-CR^{15}R^{16}-$ , где  $R^{15}$  и  $R^{16}$  независимо, выбраны из группы, состоящей из

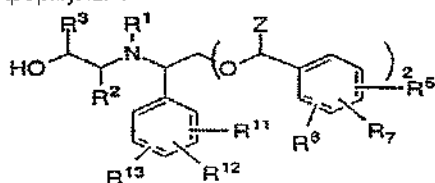
(a)  $C_{1-6}$ -алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из

- (i) гидрокси,
- (ii) оксо,
- (iii)  $C_{1-6}$ -алкокси,
- (iv) фенил- $C_{1-3}$ -алкокси,
- (v) фенила,
- (vi) -CN,
- (vii) галогена,

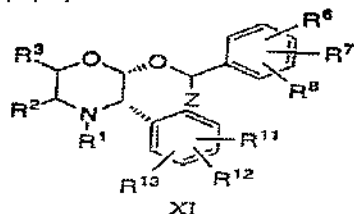
(viii)  $-NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,

(ix)  $-NR^9COR^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,

(x)  $-NR^9CO_2R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (xi)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (xii)  $-COR^9$ , где  $R^9$  указан выше, и  
 (xiii)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 (b) фенила, незамещенного или замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (i) гидрокси,  
 (ii)  $C_{1-6}$ -алкокси,  
 (iii)  $C_{1-6}$ -алкила,  
 (iv)  $C_{2-5}$ -алкенила,  
 (v) галогена,  
 (vi)  $-CN$ ,  
 (vii)  $-NO_2$ ,  
 (viii)  $-CF_3$ ,  
 (ix)  $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ , где  $m$ ,  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (x)  $-NR^9COR^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (xi)  $-NR^9CO_2R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (xii)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (xiii)  $-CO_2NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (xiv)  $-COR^9$ , где  $R^9$  указан выше, и  
 (xv)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 $Z$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил, заключающийся во взаимодействии соединения формулы V



где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  указаны выше, с неорганической или органической кислотой, выбранной из группы, включающей толуолсульфокислоту, метансульфоновую кислоту, серную кислоту, хлористоводородную кислоту и их смеси, в апротонном растворителе, выбранном из группы, включающей толуол, бензол, диметилформамид, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, диметоксизтан, этилацетат и их смеси, при температуре от  $0^\circ C$  до температуры кипения растворителя с обратным холодильником в течение времени, достаточного для получения соединения структурной формулы IV  
 18 Способ получения соединения структурной формулы XI



или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^1$  выбран из группы, содержащей

- (1) водород,
- (2)  $C_{1-6}$ -алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из
  - (a) гидрокси,
  - (b) оксо,
  - (c)  $C_{1-6}$ -алкокси,
  - (d) фенил- $C_{1-3}$ -алкокси,
  - (e) фенила,

- (f)  $-CN$ ,
- (g) галогена,
- (h)  $-NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$ , независимо, выбраны из
- (i) водорода,
- (ii)  $C_{1-6}$ -алкила,
- (iii) гидрокси- $C_{1-6}$ -алкила и
- (iv) фенила,
- (i)  $-NR^9COR^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,
- (j)  $-NR^9CO_2R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,
- (k)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,
- (l)  $-COR^9$ , где  $R^9$  указан выше,
- (m)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,
- (n) гетероцикла, выбранного из группы, состоящей из
  - (A) бензимидазолила,
  - (B) бензофуранила,
  - (C) бензотиофенила,
  - (D) бензоксазолила,
  - (E) фуранила,
  - (F) имидазолила,
  - (G) индолила,
  - (H) изооксазолила,
  - (I) изотиазолила,
  - (J) оксадиазолила,
  - (K) оксазолила,
  - (L) пиразинила,
  - (M) пиразолила,
  - (N) пиридила,
  - (O) пиримидила,
  - (P) пирролила,
  - (Q) хинолила,
  - (R) тетразолила,
  - (S) тиадиазолила,
  - (T) тиазолила,
  - (U) тиенила,
  - (V) триазолила,
  - (W) азетидинила,
  - (X) 1,4-диоксанила,
  - (Y) гексагидроазепинила,
  - (Z) пиперазинила,
  - (AA) пиперидинила,
  - (AB) пирролидинила,
  - (AC) тетрагидрофуранила, и
  - (AD) тетрагидротиенила,
 и где гетероцикл является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из
  - (i)  $C_{1-6}$ -алкила, незамещенного или замещенного галогеном,  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$  или фенилом,
  - (ii)  $C_{1-6}$ -алкокси,
  - (iii) оксо,
  - (iv) гидрокси,
  - (v) тиоксо,
  - (vi)  $-SR^9$ , где  $R^9$  указан выше,
  - (vii) галогена,
  - (viii) циано,
  - (ix) фенила,
  - (x) трифторметила,
  - (xi)  $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ , где  $m$  обозначает 0, 1 или 2, и  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,
  - (xii)  $-NR^9COR^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,
  - (xiii)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,
  - (xiv)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше, и
  - (xv)  $-(CH_2)_m-OR^9$ , где  $m$  и  $R^9$  указаны выше,
- (3)  $C_{2-6}$ -алкенила, незамещенного или замещенного одним или несколькими заместителями, вы-



бренными из

- (a) гидрокси,
- (b) оксо,
- (c) C<sub>1-6</sub>-алкокси,
- (d) фенил-C<sub>1-3</sub>-алкокси,
- (e) фенила,
- (f) -CN,
- (g) галогена,
- (h) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
- (i) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,
- (j) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,
- (k) гетероцикла, где гетероцикл указан выше,
- (4) C<sub>2-6</sub>-алкинил,
- (5) фенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из

- (a) гидрокси,
  - (b) C<sub>1-6</sub>-алкокси,
  - (c) C<sub>1-6</sub>-алкила,
  - (d) C<sub>2-5</sub>-алкенила,
  - (e) галогена,
  - (f) -CN,
  - (g) -NO<sub>2</sub>,
  - (h) -CF<sub>3</sub>,
  - (i) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где m, R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
  - (j) -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
  - (k) -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
  - (l) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
  - (m) -CO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
  - (n) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,
  - (o) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,
- R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup>, независимо, выбраны из группы, содержащей,

- (1) водород,
- (2) C<sub>1-6</sub>-алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из

- (a) гидрокси,
- (b) оксо,
- (c) C<sub>1-6</sub>-алкокси,
- (d) фенил-C<sub>1-3</sub>-алкокси,
- (e) фенила,
- (f) -CN,

- (g) галогена,
- (h) -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
- (i) -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
- (j) -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
- (k) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
- (l) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше и
- (m) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,
- (3) C<sub>2-6</sub>-алкенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из

- (a) гидрокси,
- (b) оксо,
- (c) C<sub>1-6</sub>-алкокси,
- (d) фенил-C<sub>1-3</sub>-алкокси,
- (e) фенила,
- (f) -CN,

- (g) галогена,
- (h) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
- (i) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,
- (j) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,
- (4) C<sub>2-6</sub>-алкинил,
- (5) фенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из
- (a) гидрокси,

- (b) C<sub>1-6</sub>-алкокси,
  - (c) C<sub>1-6</sub>-алкила,
  - (d) C<sub>2-5</sub>-алкенила,
  - (e) галогена,
  - (f) -CN,
  - (g) -NO<sub>2</sub>,
  - (h) -CF<sub>3</sub>,
  - (i) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где m, R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
  - (j) -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
  - (k) -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
  - (l) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
  - (m) -CO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
  - (n) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,
  - (o) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,
- и группы R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> могут быть соединены вместе с образованием гетероциклического кольца, выбранного из группы, содержащей

- (a) пирропидинил,
  - (b) пиперидинил,
  - (c) пирропил,
  - (d) пиридинил,
  - (e) имидазолил,
  - (f) оксазолил и
  - (g) тиазолил,
- и где гетероциклическое кольцо может быть незамещенным или замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из

- (i) C<sub>1-6</sub>-алкила,
  - (ii) оксо,
  - (iii) C<sub>1-6</sub>-алкокси,
  - (iv) -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
  - (v) галогена и
  - (vi) трифторметила,
- и группы R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> могут быть соединены вместе с образованием карбоциклического кольца, выбранного из группы, содержащей

- (a) циклопентил,
  - (b) циклогексил,
  - (c) фенил,
- и где карбоциклическое кольцо является незамещенным или замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из

- (i) C<sub>1-6</sub>-алкила,
  - (ii) C<sub>1-6</sub>-алкокси,
  - (iii) -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
  - (iv) галогена и
  - (v) трифторметила,
- и группы R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> могут быть соединены вместе с образованием гетероциклического кольца, выбранного из группы, содержащей

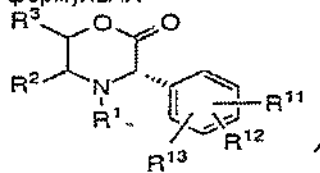
- (a) пирропидинил,
- (b) пиперидинил,
- (c) пирропил,
- (d) пиридинил,
- (e) имидазолил,
- (f) фуранил,
- (g) оксазолил,
- (h) тиенил и
- (i) тиазолил,

и где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из

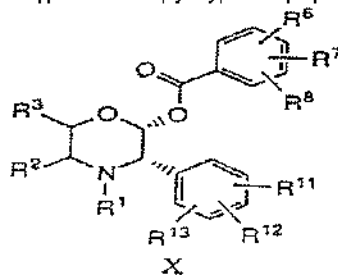
- (i) C<sub>1-6</sub>-алкила,
- (ii) оксо,
- (iii) C<sub>1-6</sub>-алкокси,
- (iv) -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

- (v) галогена и  
 (vi) трифторметила,  
 $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$ , независимо, выбраны из группы, содержащей  
 (1) водород,  
 (2)  $C_{1-6}$ -алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (a) гидрокси,  
 (b) оксо,  
 (c)  $C_{1-6}$ -алкокси,  
 (d) фенил- $C_{1-3}$ -алкокси,  
 (e) фенила,  
 (f) -CN,  
 (g) галогена,  
 (h)  $-NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (i)  $-NR^9COR^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (j)  $-NR^9CO_2R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (k)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (l)  $-COR^9$ , где  $R^9$  указан выше, и  
 (m)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 (3)  $C_{2-6}$ -алкенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (a) гидрокси,  
 (b) оксо,  
 (c)  $C_{1-6}$ -алкокси,  
 (d) фенил- $C_{1-3}$ -алкокси,  
 (e) фенила,  
 (f) -CN,  
 (g) галогена,  
 (h)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (i)  $-COR^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 (j)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 (4)  $C_{2-6}$ -алкинил,  
 (5) фенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (a) гидрокси,  
 (b)  $C_{1-6}$ -алкокси,  
 (c)  $C_{1-6}$ -алкила,  
 (d)  $C_{2-5}$ -алкенила,  
 (e) галогена,  
 (f) -CN,  
 (g)  $-NO_2$ ,  
 (h)  $-CF_3$ ,  
 (i)  $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ , где m,  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (j)  $-NR^9COR^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (k)  $-NR^9CO_2R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (l)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (m)  $-CO_2NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (n)  $-COR^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 (o)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 (6) галогена,  
 (7) -CN,  
 (8)  $-CF_3$ ,  
 (9)  $-NO_2$ ,  
 (10)  $-SR^{14}$ , где  $R^{14}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ -алкил,  
 (11)  $-SOR^{14}$ , где  $R^{14}$  указан выше,  
 (12)  $-SO_2R^{14}$ , где  $R^{14}$  указан выше,  
 (13)  $NR^9COR^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (14)  $CONR^9COR^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (15)  $NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (16)  $NR^9CO_2R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,  
 (17) гидрокси,  
 (18)  $C_{1-6}$ -алкокси,

- (19)  $COR^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 (20)  $CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,  
 (21) 2-пиридила,  
 (22) 3-пиридила,  
 (23) 4-пиридила,  
 (24) 5-тетразолила,  
 (25) 2-оксазолила и  
 (26) 2-тиазолила,  
 $R^{11}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$ , независимо, выбраны из  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$ ,  
 Z представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  
 заключающийся во взаимодействии соединения формулы IX



IX  
 где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  указаны выше, с гидридным восстанавливающим агентом, выбранным из группы, включающей диизобутилалюминийгидрид, литий-три(втор-бутил)боргидрид и литий-алюминийгидрид, в органическом растворителе при низкой температуре, с последующим ацилированием полученного спирта/алкоксида замещенным бензоилгалогенидом, замещенным ангидридом бензойной кислоты, замещенным смешанным ангидридом бензойной кислоты или замещенным активированным бензоатным эфиром (например, п-нитрофениловым эфиром или N-гидроксисукцинимидным эфиром), в котором фенильное кольцо этих ацилирующих агентов замещено  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$ , указанными выше, в органическом растворителе при низкой температуре в течение времени, достаточного для получения соединения структурной формулы X



X  
 и последующим взаимодействием соединения формулы X с илидом титана, полученным из реагентов, выбранных из  $\mu$ -хлор- $\mu$ -метил-лен(бис(циклопентадиенил)титан)диметилалюминия или диметилтитаноцена, или реагента, полученного восстановлением 1,1-дибромалкана тетрафторидом цинка и титана в присутствии N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина, с получением эфира энопа, который затем гидрируют в присутствии катализатора, выбранного из палладия на угле, платины на угле или родия на угле, получая соединение формулы XI  
 19 Соединение по п. 1, которое представляет собой 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3(S)-4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин или его фармацевтически приемлемую соль

Аналгезия в центральной нервной системе исторически достигалась опиатами и аналогами, которые вызывают привыкание к ним, а периферически применением ингибиторов циклооксигеназы, которые обладают побочным действием на желудок. Антагонисты вещества Р могут индуцировать аналгезию как центрально, так и периферически. Кроме того, антагонисты вещества А являются ингибиторами нейрогенного воспаления.

Нейропептидные рецепторы для вещества Р (нейрокинина-1, NK-1) распределены по всей нервной системе млекопитающего (особенно в мозговых и спинномозговых ганглиях), в сердечно-сосудистой системе и периферических тканях (в частности, в двенадцатиперстной кишке и тощей кишке) и участвуют в регуляции многих биологических процессов. Эти процессы включают в себя сенсорное восприятие обоняния, зрения, слуха и боли, регуляцию движений, двигательную функцию желудка, расширение кровеносных сосудов, слюноотделение и мочеиспускание (В. Pernow, *Pharmacol. Rev.* 1983, 35, 85 - 141). Подтипы рецептора NK-1 и NK-2 участвуют в синаптической передаче (Laneville et al., *Life Sci.* 42, 1295 - 1305 (1988)).

Рецептор для вещества Р является членом суперсемейства связанных с G-белком рецепторов. Это суперсемейство представляет собой чрезвычайно разнообразную группу рецепторов в отношении активирующих лигандов и биологических функций. Кроме рецепторов тахикина, это суперсемейство рецепторов включает в себя опиоиды, адренергические рецепторы, мускариновые рецепторы, рецепторы дофамина, рецепторы серотонина, рецептор тиреоидстимулирующего гормона, рецептор лютеинизирующего гормона/хорионадотропного гормона, продукт онкогена *ras*, рецепторы фактора спаривания дрожжей, рецептор цАМФ *Dictyostelium* и рецепторы других гормонов и нейротрансмиттеров (см. A. D. Hershey et al., *J. Biol. Chem.* 1991, 266, 4366 - 4373).

Вещество Р также называемое здесь "SP") представляет собой ундекапептид, относящийся к семейству тахикининов, названных так из-за их быстрого сократительного действия на ткань экстравакулярных гладких мышц. Тахикинины отличаются консервативной карбоксил-концевой последовательностью  $\text{Phe-X-Cy-Leu-Met-NH}_2$ . Кроме SP, известные тахикинины млекопитающих включают в себя нейрокинин А и нейрокинин В. Существующая номенклатура обозначает рецепторы для SP, нейрокина А и нейрокина В как NK-1, NK-2 и NK-3, соответственно.

Более конкретно, вещество Р представляет собой фармакологически активный нейропептид, который продуцируется у млекопитающих и обладает характерной аминокислотной последовательностью (Chang et al., *Nature New Biol.* 232, 86 (1971), D. F. Veber et al., патент США № 4 680 283).

Вещество Р представляет собой фармакологически активный нейропептид, который продуцируется у млекопитающих и действует как сосудорасширяющий фактор (вазодилатор), депрессант, стимулирует слюноотделение и вызывает увеличенную проницаемость капилляров. Он также способен вызывать аналгезию и гипералгезию у животных в зависимости от дозы и болевой чувствительности животного (см. R. C. A. Fredericksen et al., *Science*, 199, 1359 (1978), P. Oehme et al., *Science* 208, 305 (1980)) и играет роль в сенсорной передаче и перцепции боли (T. M. Jessel, *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 28, 189 (1981)). Например, считают, что вещество Р участвует в нейротрансмиссии болевых ощущений (Otsuka et al., "Role of Substance P as a Sensory Transmitter in Spinal Cord and Sympathetic Ganglia" в 1982, "Substance P in the Nervous System, Ciba Foundation Symposium, 91, 13 - 34 (published by Pitman), и Otsuka and Yanagisawa, "Does Substance P Act as a Pain Transmitter?" *TIPS* 8, 506 - 510 (Des 1987)), в частности, в передаче боли при мигрени (см. B. E. B. Sandberg et al., *J. Medicinal Chemistry*, 25, 1009 (1982), M. A. Moskowitz, *Trends Pharmacol. Sci.* 13, 307 - 311 (1992)), и при артрите (Levine et al., *Science* 226, 546 - 549 (1984), M. Lots, et al., *Science*, 235, 893 - 895 (1987)). Тахикинин также приписывают участие в желудочно-кишечных (G1) расстройствах и заболеваниях G1 тракта, таких как воспалительное заболевание кишечника (см. Mantyh et al., *Neuroscience*, 25 (3), 817 - 837 (1988) и D. Regoli in "Trends in Cluster Headache" Ed. F. Sicuteri et al., Elsevier Scientific Publishers, Amsterdam, pp. 85 - 95 (1987)) и пвота (*Trends Pharmacol. Sci.* 9, 334 - 341 (1988), F. D. Tattersall, et al., *Eur. J. Pharmacol.* 250, R5 - R6 (1993)).

Существовала также гипотеза, что для артрита имеется нейрогенный механизм, в котором может играть роль вещество Р (Kidd et al., *A Neurogenic Mechanism for Symmetric Arthritis in the Lancet*, 11 November 1989 and Gronblad et al., "Neuropeptides in Synovium of Patients with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis" in *J. Rheumatol.* 15(12) 1807 - 10 (1988)). Таким образом, считают, что вещество Р участвует в воспалительной ответной реакции организма в таких заболеваниях, как артрит и остеоартрит (O'Byrne et al., *Arthritis and Rheumatism*, 33, 1023 - 8 (1990)).

Доказательство применимости антагонистов рецептора тахикина в случае боли, головной боли, в частности, мигрени, болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, ослабления синдрома отмены морфина, сердечно-сосудистых изменений, отека, такого как отек, вызванный термическим ожогом, хронического воспалительного заболевания, такого как ревматоидный артрит, астма/бронхиальная гиперреактивность и другие респираторные заболевания, включающие в себя аллергический ринит, воспалительного заболевания кишечника, в том числе язвенного колита и

болезни Крона, повреждений глаз и глазных воспалительных заболеваний, пролиферативной витреоретинопатии, синдрома спазированного колита и нарушения функции мочевого пузыря, в том числе цистита и гиперрефлексии мышцы-сфинктера мочевого пузыря, обсуждаются в "Tachykinin Receptors and Tachykinin Receptor Antagonists", C A Maggi, P Rovero and A Giachetti, *J Auton Pharmacol*, 13, 23 - 93 (1993), см также R M Snider, et al, *Chem Ind*, 11, 792 - 794 (1991). Антагонисты рецептора нейрокина-1, отдельно или в комбинации с антагонистами рецептора брадикинина, могут быть также применимы для предотвращения и лечения воспалительных состояний в нижних мочевых путях, в частности, цистита (Giuliani, et al, *J Urology*, 150, 1014 - 1017 (1993)). Другими областями заболеваний, где, как полагают, антагонисты тахикина обладают полезностью, являются аллергические состояния (Homelet Et al, *Can J Pharmacol Physiol*, 86, 1361 - 7 (1988)), иммунорегуляции (Lots, et al, *Science*, 241, 1218 - 21 (1988), Kimball, et al, *J Immunol*, 141 (10), 3564 - 9 (1988), A Peranin, et al, *Biochem Biophys Res Commun* 161, 520 (1989)), послеоперационные боль и тошнота (C Bountra, et al, *Eur J Pharmacol*, 249, P3 - P4 (1993), F D Tattersall, et al, *Neuropharmacology*, 33, 259 - 260 (1994)) вазодилатация, бронхоспазм, рефлекторная или нейронная регуляция внутренних органов (Mantyh et al, *PNAS*, 85, 3235 - 9 (1988)), и возможно, путем остановки или замедления медиаторов  $\beta$ -амилоидом нейродегенеративных изменений (Yankner et al, *Science*, 250, 279-82 (1990)) в сенильной деменции типа болезни Альцгеймера, болезнь Альцгеймера и синдром Дауна. Вещество Р может также играть роль в демиелинизирующих заболеваниях, таких как множественный склероз и боковой амиотрофический склероз (болезнь Шарко) (J Luber-Narod, et al, poster C I N P XVIII th Congress, 28th June-2th July 1992) и в нарушениях функции мочевого пузыря, таких как гиперрефлексия мышцы-сфинктера мочевого пузыря (*Lancet*, 16<sup>th</sup> May 1992, 1239). Антагонисты, селективные в отношении рецептора нейрокина 1 (NK-1) и/или нейрокина-2 (NK-2), можно применять при лечении астматического заболевания (Frossard et al, *Life Sci*, 49, 1941 - 1953 (1991), Advenier, et al, *Biochem Biophys Res Commun*, 184(3), 1418 - 1424 (1992), P Barnes, et al, *Trends Pharmacol Sci*, 11, 185-189 (1993)). Антагонисты тахикина можно также применять при лечении мелкоклеточных карцином, в частности, мелкоклеточного рака легкого (SCLC) (Langdon et al, *Cancer Research*, 52, 4554 - 7 (1992)).

Кроме того, предполагалось, что антагонисты рецептора тахикина применимы в лечении следующих нарушений депрессии, дистимических расстройств, хронического закупоривающего дыхательные пути заболевания, состояний гиперчувствительности, таких как аллергия к сумаху укореняющемуся, вазоспастических заболеваний, таких как ангина и болезнь Рейнд, фиброзных и коллагеновых болезней, таких как склеродермия и фасциолез, рефлекторной симпатической дистрофии, такой как плечевой синдром, нарушений, связан-

ных с привыканием, таких как алкоголизм, соматических нарушений, связанных со стрессом, невропатии, невралгии, нарушения, связанного со стимуляцией или подавлением иммунного ответа, такими, как системная волчанка (эритематоз) (публикация EPO № 0436334), глазных болезнях, таких как конъюнктивит, весенний конъюнктивит и т.п., и кожных болезнях, таких как дерматит, диффузный нейродермит, крапивница и другие экзематозные дерматиты (публикацию EPO № 0394989).

Антагонисты вещества Р могут быть полезными в медиации нейrogenной секреции слизи в дыхательных путях млекопитающих и, следовательно, обеспечивать лечение и ослабление симптомов в случае заболеваний, характеризующихся выделением слизи, в частности, муковисцидоза (S Ramnarine, et al, abstract presented at 1993 ALA/ATS Int'l Conference, 16 - 19 May, 1993, published in *Am Rev of Respiratory Dis*, may 1993).

Недавно были сделаны попытки разработать пептид-подобные вещества, которые являются антагонистами рецепторов вещества Р и других пептидов тахикина для более эффективного лечения различных заболеваний и нарушений, указанных выше. Например, Lowe, *Drugs of the Future*, 17(12) 1115 - 1121 (1992) и публикации EPO № 0347802, 0401177 и 0412452 описывают различные пептиды как антагонисты нейрокина А. Также в патентной публикации PCT WO 93/14113 описаны некоторые пептиды, являющиеся антагонистами тахикина. Кроме того, в публикации EPO № 0336230 описаны гептапептиды, которые являются антагонистами вещества Р, применимыми в лечении астмы. В патенте США № 4680283 (Merck) также описаны пептидные аналоги вещества Р. Некоторые ингибиторы тахикина были описаны в патенте США № 4501733, их получали замещением остатков в последовательности вещества Р остатками Trp. Следующий класс антагонистов рецептора тахикина, содержащий мономерные или димерные гекса- или гептапептидные единицы в линейной или циклической форме описан в патенте Великобритании GB-A-2216529. Пептид-подобная природа таких соединений делает их слишком лабильными с метаболической точки зрения, чтобы служить в качестве практических терапевтических агентов в лечении заболевания. С другой стороны, непептидные антагонисты по данному изобретению не обладают этим недостатком, т.к. они, вероятно с метаболической точки зрения являются более стабильными, чем обсуждаемые выше агенты.

Известно, что в центральной нервной системе баклофен [ $\beta$ -(аминоэтил)-4-хлорбензолпропановая кислота] эффективно блокирует возбуждающую активность вещества Р, однако, поскольку во многих зонах ответные реакции на другие соединения, такие как ацетилхолин и глутамин, также ингибируются, баклофен не считают специфическим антагонистом вещества Р. WIPO Патентные заявки Pfizer (PCT публикации 99 WO 90/05525, WO 90/05729, WO 91/18899, WO 92/12151 и WO 92/12152 и публикации (*Science*, 251, 435 - 437 (1991), *Science*, 437 - 439 (1991), J

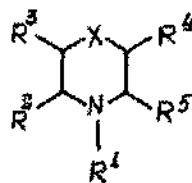
Med Chem 35, 2591 - 2600 (1992)) содержат описания производные 2-арилметил-3-замещенного аминоксинуclidина в качестве веществ, применяемых в виде антагонистов вещества Р для лечения желудочно-кишечных расстройств, нарушений центральной нервной системы, воспалительных заболеваний и боли или мигрени. В Европейской патентной заявке (Glaxo) (ЕРО публикация № 0360390) описаны различные спиролактамызамещенные аминокислоты и пептиды, которые являются антагонистами или агонистами вещества Р. В патентной заявке WIPO (Pfizer PCT № WO 92/06079) описаны конденсированные аналоги азотсодержащих неароматических гетероциклов, в качестве используемых при лечении заболеваний, медируемых избытком вещества Р. В патентной заявке WIPO (Pfizer) (PCT публикация № WO 92/15585) 1-азабицикло[3.2.2]нонан-3-амин производные как антагонисты вещества Р. В патентной публикации WIPO (PCT публикация № WO 93/10073) описаны производные этилендиамина в качестве антагонистов вещества Р. В PCT публикации № WO 93/01169 описаны некоторые ароматические соединения в качестве антагонистов рецептора тахикина. В публикации Sanofi (Life Sci, 50, PL 101 - PL 106 (1992)) описано производное 4-фенилпиперидина в качестве антагониста рецептора нейрокинина А (NK2).

Howson et al, (Biorg, and Med Chem Lett 2(6), 559 - 564 (1992)) описывают некоторые производные 3-амино- и 3-оксисинуclidина и их присоединение к рецепторам вещества Р. В ЕРО публикации 0499313 описаны 3-окси и 3-тиоазабициклические соединения в качестве антагонистов тахикина. В патенте США № 3506673 описаны некоторые соединения 3-гидроксисинуclidина в качестве стимуляторов центральной нервной системы. В патентной заявке ЕРО (Pfizer) (ЕРО публикация 0436334) описаны некоторые производные 3-аминопиперидина в качестве антагонистов вещества Р. В патенте США № 5064838 описаны некоторые производные 1,4-дизамещенный пиперидинила в качестве анальгетиков. В PCT публикации № WO 92/12128 описаны некоторые производные пиперидина и пирролидина в качестве анальгетиков.

2(1), 37 - 40 (1992) описывают конденсированные производные пирролидина в качестве антагонистов вещества В. В ЕРО публикации № 0360390 описаны некоторые производные спиролактама в качестве антагонистов вещества Р. В патенте США № 4804661 описаны некоторые производные пиперазина в качестве анальгетиков. В патенте США № 4943578 описаны некоторые производные пиперазина, используемые для лечения боли. В PCT публикации WO 92/01679 описаны некоторые 1,4-дизамещенные пиперазины, применимые в лечении психических нарушений, связанных с допаминергическим дефицитом. В PCT публикации № WO 94/00440 описаны некоторые производные морфолина в качестве антагонистов вещества Р.

Сущность изобретения

Данное изобретение касается новых соединений, представленных структурной формулой 1



где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и X определены далее

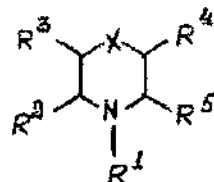
Изобретение касается также фармацевтических составов, содержащих эти новые соединения в качестве активных ингредиентов, и применения новых соединений и их готовых форм при лечении некоторых заболеваний.

Соединения по этому изобретению являются антагонистами рецептора тахикина и используются при лечении воспалительных заболеваний, боли или мигрени, астмы и рвоты.

Также, некоторые из этих соединений являются блокаторами кальциевых каналов и используются при лечении сердечнососудистых заболеваний, таких как ангина, гипертония или ишемия.

Подробное описание изобретения

Новые соединения по данному изобретению представлены структурной формулой 1



или их фармацевтически приемлемой солью, где

R<sup>1</sup> выбран из группы, содержащей

- (1) водород,
- (2) C<sub>1-6</sub>-алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из
  - (a) гидроксигруппы,
  - (c) оксогруппы,
  - (c) C<sub>1-6</sub>-алкокси,
  - (d) фенил-C<sub>1-3</sub>-алкокси,
  - (e) фенила,
  - (f) -CN,
  - (g) галогена, где галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод,
  - (h) -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup>, независимо, выбраны из
    - (i) водорода,
    - (ii) C<sub>1-6</sub>-алкила,
    - (iii) гидроксигруппы-C<sub>1-6</sub>-алкила и
    - (iv) фенила,

- (i) -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
- (j) -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
- (k) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
- (l) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,
- (m) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,
- (n) гетероцикла, выбранного из группы, содержащей

- (A) бензимидазол,
- (B) бензофуранил,
- (C) бензотиофенил,
- (D) бензоксазолил,
- (E) фуранил,
- (F) имидазолил,
- (G) индолил,

- (H) изоксазолил,  
 (I) изотиазолил,  
 (J) оксадиазолил,  
 (K) оксазолил,  
 (L) пиразинил,  
 (M) пиразолил,  
 (N) пиридил,  
 (O) пиримидил,  
 (P) пирролил,  
 (Q) хинолил,  
 (R) тетразолил,  
 (S) тиадиазолил,  
 (T) тиазолил,  
 (U) тиенил,  
 (V) триазолил,  
 (W) азетидинил,  
 (X) 1,4-диоксанил,  
 (Y) гексагидроазепинил,  
 (Z) пиперазинил,  
 (AA) пиперидинил,  
 (AB) пирролидинил,  
 (AC) тетрагидрофуранил и  
 (AD) тетрагидротенил,  
 и где этот гетероцикл является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из
- (i) C<sub>1-6</sub>-алкила, незамещенного или замещенного галогеном, -CF<sub>3</sub> -OCH<sub>3</sub> или фенилом,  
 (ii) C<sub>1-6</sub>-алкокси,  
 (iii) оксо,  
 (iv) гидроксид,  
 (v) тиоксо,  
 (vi) -SR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 (vii) галогена,  
 (viii) циано,  
 (ix) фенила,  
 (x) трифторметила,  
 (xi) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где m обозначает 0, 1 или 2, а R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (xii) -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (xiii) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (xiv) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше, и  
 (xv) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sup>9</sup>, где m и R<sup>9</sup> указаны выше,  
 3) C<sub>2-6</sub>-алкенил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранных из
- (a) гидроксид,  
 (b) оксо,  
 (c) C<sub>1-6</sub>-алкокси,  
 (d) фенил-C<sub>1-3</sub>-алкокси,  
 (e) фенила,  
 (f) -CN,  
 (g) галогена,  
 (h) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (i) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 (j) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 (k) гетероцикла, где гетероцикл указан выше,  
 (4) C<sub>2-6</sub>-алкинил,  
 (5) фенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из
- (a) гидроксид,  
 (b) C<sub>1-6</sub>-алкокси,  
 (c) C<sub>1-6</sub>-алкила,  
 (d) C<sub>2-5</sub>-алкенила,  
 (e) галогена,

- (f) -CN,  
 (g) -NO<sub>2</sub>,  
 (h) -CF<sub>3</sub>,  
 (i) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где m, R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> имеют данные выше значения,  
 (j) -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (k) -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (l) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (m) -CO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (n) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 (o) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup>, независимо, выбраны из группы, состоящей из
- (1) водорода,  
 (2) C<sub>1-6</sub>-алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из
- (a) гидроксид,  
 (b) оксо,  
 (c) C<sub>1-6</sub>-алкокси,  
 (d) фенил-C<sub>1-3</sub>-алкокси,  
 (e) фенила,  
 (f) -CN,  
 (g) галогена,  
 (h) -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (i) -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (j) -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (k) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (l) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше, и  
 (m) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 (3) C<sub>2-6</sub>-алкенила, незамещенного или замещенного одним или более заместителями, выбранными из
- (a) гидроксид,  
 (b) оксо,  
 (c) C<sub>1-6</sub>-алкокси,  
 (d) фенил-C<sub>1-3</sub>-алкокси,  
 (e) фенила,  
 (f) -CN,  
 (g) галогена,  
 (h) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (i) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 (j) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 (4) C<sub>2-6</sub>-алкинила,  
 (5) фенила, незамещенного или замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из
- (a) гидроксид,  
 (b) C<sub>1-6</sub>-алкокси,  
 (c) C<sub>1-6</sub>-алкила,  
 (d) C<sub>2-5</sub>-алкенила,  
 (e) галогена,  
 (f) -CN,  
 (g) -NO<sub>2</sub>,  
 (h) -CF<sub>3</sub>,  
 (i) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где m, R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (j) -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (k) -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (l) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (m) -CO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (n) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 (o) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 и группы R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> могут быть соединены вместе с образованием гетероциклического кольца, выбранного из группы, содержащей

- (a) пирролидинил,
- (b) пиперидинил,
- (c) пирролил,
- (d) пиридинил,
- (e) имидазолил,
- (f) оксазолил и
- (g) тиазолил,

и где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из

- (i)  $C_{1-6}$ -алкила,
- (ii) оксо,
- (iii)  $C_{1-6}$ -алкокси,
- (iv)  $-NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,
- (v) галогена и
- (vi) трифторметила,

и группы  $R^2$  и  $R^3$  могут быть соединены вместе с образованием карбоциклического кольца, выбранного из группы, состоящей из

- (a) циклопентила,
- (b) циклогексила,
- (c) фенила,

и где карбоциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из

- (i)  $C_{1-6}$ -алкила,
- (ii)  $C_{1-6}$ -алкокси,
- (iii)  $-NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,
- (iv) галогена и
- (v) трифторметила,

и группы  $R^2$  и  $R^3$  могут быть соединены вместе с образованием гетероциклического кольца, выбранного из группы, включающей

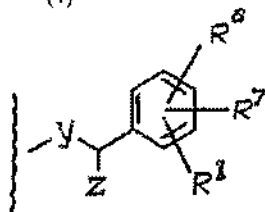
- (a) пирролидинил,
- (b) пиперидинил,
- (c) пирролил,
- (d) пиридинил,
- (e) имидазолил,
- (f) фуранил,
- (g) оксазолил,
- (h) тиенил и
- (i) тиазолил,

и где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из

- (i)  $C_{1-6}$ -алкила,
- (ii) оксо,
- (iii)  $C_{1-6}$ -алкокси,
- (iv)  $-NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,
- (v) галогена и
- (vi) трифторметила,

$R^4$  выбран из группы, включающей

(1)



(2)  $-Y-C_{1-8}$ -алкил, где алкил является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, выбранных из

- (a) гидрокси,
- (b) оксо,
- (c)  $C_{1-6}$ -алкокси,

(d) фенил- $C_{1-3}$ -алкокси,

(e) фенила,

(f)  $-CN$ ,

(g) галогена,

(h)  $-NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,

(i)  $-NR^9COR^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,

(j)  $-NR^9CO_2R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,

(k)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,

(l)  $-COR^9$ , где  $R^9$  указан выше, и

(m)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,

(3)  $-Y-C_{2-6}$ -алкенил, где алкенил является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из

(a) гидрокси,

(b) оксо,

(c)  $C_{1-6}$ -алкокси,

(d) фенил- $C_{1-3}$ -алкокси,

(e) фенила,

(f)  $-CN$ ,

(g) галогена,

(h)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,

(i)  $-COR^9$ , где  $R^9$  указан выше,

(j)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,

(4)  $-O(CO)$ -фенил, где фенил является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$ ,  $R^5$  выбран из группы, включающей

(1) фенил, незамещенный или замещенный одним или более из  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$ ,

(2)  $C_{1-8}$ -алкил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из

(a) гидрокси,

(b) оксо,

(c)  $C_{1-6}$ -алкокси,

(d) фенил- $C_{1-3}$ -алкокси,

(e) фенила,

(f)  $-CN$ ,

(g) галогена,

(h)  $-NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,

(i)  $-NR^9COR^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,

(j)  $-R^9CO_2R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,

(k)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,

(l)  $-COR^9$ , где  $R^9$  указан выше, и

(m)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,

(3)  $C_{2-6}$ -алкенил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из

(a) гидрокси,

(b) оксо,

(c)  $C_{1-6}$ -алкокси,

(d) фенил- $C_{1-3}$ -алкокси,

(e) фенила,

(f)  $-CN$ ,

(g) галогена,

(h)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,

(i)  $-COR^9$ , где  $R^9$  указан выше,

(j)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,

(4) гетероцикла, где гетероцикл указан выше,  $R^6$ ,  $R^7$ , и  $R^8$ , независимо, выбраны из группы, включающий

(1) водород,

(2)  $C_{1-6}$ -алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из

(a) гидрокси,

- (b) оксо,  
 (c) C<sub>1-6</sub>-алкокси,  
 (d) фенил-C<sub>1-3</sub>-алкокси,  
 (e) фенила,  
 (f) -CN,  
 (g) галогена,  
 (h) -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (i) -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (j) -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (k) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (l) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше, и  
 (m) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 (3) C<sub>2-6</sub>-алкенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (a) гидрокси,  
 (b) оксо,  
 (c) C<sub>1-6</sub>-алкокси,  
 (d) фенил-C<sub>1-3</sub>-алкокси,  
 (e) фенила,  
 (f) -CN,  
 (g) галогена,  
 (h) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (i) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 (j) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 (4) C<sub>2-6</sub>-алкинил,  
 (5) фенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (a) гидрокси,  
 (b) C<sub>1-6</sub>-алкокси,  
 (c) C<sub>1-6</sub>-алкила,  
 (d) C<sub>2-5</sub>-алкенила,  
 (e) галогена,  
 (f) -CN,  
 (g) -NO<sub>2</sub>,  
 (h) -CF<sub>3</sub>,  
 (i) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где m, R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (j) -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (k) -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (l) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (m) -CO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (n) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 (o) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 (6) галоген,  
 (7) -CN,  
 (8) -CF<sub>3</sub>,  
 (9) -NO<sub>2</sub>,  
 (10) -SR<sup>14</sup>, где R<sup>14</sup> представляет собой водород или C<sub>1-5</sub>-алкил,  
 (11) -SOR<sup>14</sup>, где R<sup>14</sup> указан выше,  
 (12) -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, где R<sup>14</sup> указан выше,  
 (13) NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (14) CONR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (15) NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (16) NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (17) гидрокси,  
 (18) C<sub>1-6</sub>-алкокси,  
 (19) COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 (20) CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 (21) 2-пиридил,  
 (22) 3-пиридил,  
 (23) 4-пиридил,  
 (24) 5-тетразолил,  
 (25) 2-оксазолил и

- (26) 2-тиазолил,  
 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup>, независимо, выбраны из R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup>,  
 X выбран из группы, состоящей из  
 (1) -O-,  
 (2) -S-,  
 (3) -SO- и  
 (4) -SO<sub>2</sub>-,  
 Y выбран из группы, состоящей из  
 (1) одинарной связи,  
 (2) -O-,  
 (3) -S-,  
 (4) -CO-,  
 (5) -CH<sub>2</sub>-,  
 (6) -CHR<sup>15</sup> и  
 (7) -CR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>-, где R<sup>15</sup> и R<sup>16</sup> независимо, выбраны из группы, состоящей из  
 (a) C<sub>1-6</sub>-алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 (i) гидрокси,  
 (ii) оксо,  
 (iii) C<sub>1-6</sub>-алкокси,  
 (iv) фенил-C<sub>1-3</sub>-алкокси,  
 (v) фенила,  
 (vi) -CN,  
 (vii) галогена,  
 (viii) -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (ix) -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (x) -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (xi) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (xii) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 (xiii) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 (b) фенила, незамещенного или замещенного одним или более заместителями, выбранными из  
 (i) гидрокси,  
 (ii) C<sub>1-6</sub>-алкокси,  
 (iii) C<sub>1-6</sub>-алкила,  
 (iv) C<sub>2-5</sub>-алкенила,  
 (v) галогена,  
 (vi) -CN,  
 (vii) -NO<sub>2</sub>,  
 (viii) -CF<sub>3</sub>,  
 (ix) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где m, R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (x) -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (xi) -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (xii) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (xiii) -CO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,  
 (xiv) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 (xv) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,  
 Z выбран из  
 (1) водорода,  
 (2) C<sub>1-6</sub>-алкила и  
 (3) гидрокси, при условии, что Y обозначает -O-,  
 Z - иной, чем гидрокси, или, если Y представляет собой -CHR<sup>15</sup>, то Z и R<sup>15</sup> могут быть соединены вместе с образованием двойной связи  
 Соединения по настоящему изобретению имеют асимметричные центры, и данное изобретение включает в себя все оптические изомеры и их смеси  
 Кроме того, соединения с двойными связями углерод-углерод могут встречаться в Z- и E-формах, причем все изомерные формы включены



в данное изобретение

В случае, если какое-либо переменное (например, алкил, арил,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и т.д.) встречается более, чем один раз в любом из радикалов или в формуле 1, его значение в каждом случае независимо от его же значения в любом из других случаев

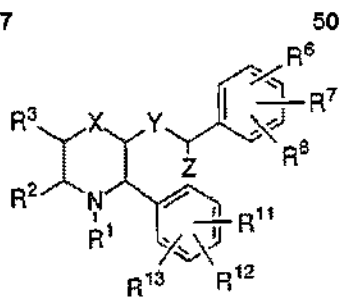
Как здесь используется, термин "алкил" включает в себя алкильные группы с указанным числом атомов углерода с прямой, разветвленной или циклической конфигурацией. Примеры "алкила" включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо-, втор- и трет-бутил, пентил, гексил, гептил, 3-этилбутил, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, норборнил и т.п. "Алкокси" обозначает алкил с указанным числом атомов углерода, соединенных через кислородный мостик, например, метокси, этокси, пропокси, буюкси и пентокси. "Алкенил" включает углеводородные цепи с указанным числом атомов углерода прямой или разветвленной конфигурации и имеет, по меньшей мере, одну двойную связь, которая может находиться в любой точке вдоль цепи, например, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, диметилпентил и т.п., и включает в себя E и Z формы, где это применимо. "Галоген" или "гало", как здесь используется, обозначает хлор, бром, фтор и иод.

Термин "арил" обозначает фенил или нафтил, незамещенный или замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}$ -алкил,  $C_{1-4}$ -алкокси,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $C_{1-4}$ -алкилтио,  $OH$ ,  $-N(R^9)_2$ ,  $-CO_2R^6$ ,  $C_{1-4}$ -перфторалкила,  $C_{3-6}$ -перфторциклоалкила и тетразоп-5-ила.

Термин "гетероарил" обозначает незамещенный, монозамещенный или дизамещенный 5- или 6-членный ароматический гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из группы, включающей O, N и S, в котором заместители выбраны из группы, содержащей  $-OH$ ,  $SH$ ,  $-C_{1-4}$ -алкил,  $-C_{1-4}$ -алкокси,  $-CF_3$ , галоген,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-N(R^9R^{10})$  и конденсированную бензогруппу.

Как понятно специалистам в данной области, фармацевтически приемлемые соли включают в себя (но не ограничены ими) соли с неорганическими кислотами, такие как гидрохлорид, сульфат, фосфат, дифосфат, гидробромид и нитрат, или соли с органической кислотой, такие как малат, малеат, fumarат, тартрат, сукцинат, цитрат, ацетат, лактат, метансульфонат, п-толуолсульфонат, 2-гидроксиэтилсульфонат, памоат, салицилат и стеарат. Подобным образом, фармацевтически приемлемые катионы включают в себя (но не ограничены ими) калий, натрий, кальций, алюминий, литий и аммоний.

Предпочтительное осуществление настоящего изобретения относится к соединениям формулы



или их фармацевтически приемлемой соли, где

$R^1$  выбран из группы, содержащей

(1) водород,  
(2)  $C_{1-6}$ -алкил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из

(a) гидроксид,

(b) оксо,

(c)  $C_{1-6}$ -алкокси,

(d) фенил- $C_{1-3}$ -алкокси,

(e) фенила,

(f)  $-CN$ ,

(g) галогена, где галоген обозначает фтор, хлор, бром или иод,

(h)  $-NR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$ , независимо, выбраны из

(i) водорода,

(ii)  $C_{1-6}$ -алкила,

(iii) гидроксид- $C_{1-6}$ -алкила, и

(iv) фенила,

(i)  $-NR^9COR^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,

(j)  $-NR^9CO_2R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,

(k)  $-CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  указаны выше,

(l)  $-COR^9$ , где  $R^9$  указан выше,

(m)  $-CO_2R^9$ , где  $R^9$  указан выше,

(n) гетероцикла, где гетероцикл выбран из группы, включающей

(A) бензимидазолил,

(B) бензофуранил,

(C) бензтиофенил,

(D) бензоксазолил,

(E) фуранил,

(F) имидазолил,

(G) индолил,

(H) изооксазолил,

(I) изотиазолил,

(J) оксадиазолил,

(K) оксазолил,

(L) пиразинил,

(M) пиразолил,

(N) пиридил,

(O) пиримидил,

(P) пирролил,

(Q) хинолил,

(R) тетразолил,

(S) тиadiaзолил,

(T) тиазолил,

(U) тиенил,

(V) триазолил,

(W) азетидинил,

(X) 1,4-диоксанил,

(Y) гексагидроазепинил,

(Z) пиперазинил,

(AA) пиперидинил,

(AB) пирролидинил,

(AC) тетрагидрофуранил и

(AD) тетрагидротиенил,  
и где гетероцикл является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из

(i) C<sub>1-6</sub>-алкила, незамещенного или замещенного галогеном, -CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> и фенилом,

(ii) C<sub>1-6</sub>-алкокси,

(iii) оксо,

(iv) гидроксид,

(v) тиоксо,

(vi) -SR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,

(vii) галогена,

(viii) цианогруппы,

(ix) фенила,

(x) трифторметила,

(xi) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где m обозначает 0, 1 или 2, и R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(xii) -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(xiii) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(xiv) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше, и

(xv) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sup>9</sup>, где m и R<sup>9</sup> указаны выше,

(3) C<sub>2-6</sub>-алкенил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из

(a) гидроксид,

(b) оксо,

(c) C<sub>1-6</sub>-алкокси,

(d) фенил-C<sub>1-3</sub>-алкокси,

(e) фенила,

(f) -CN,

(g) галогена,

(h) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(i) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,

(j) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,

(k) гетероцикла, где гетероцикл указан выше,

(4) C<sub>2-6</sub>-алкинила,

(5) фенил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из

(a) гидроксид,

(b) C<sub>1-6</sub>-алкокси,

(c) C<sub>1-6</sub>-алкила,

(d) C<sub>2-6</sub>-алкенила,

(e) галогена,

(f) -CN,

(g) -HO<sub>2</sub>,

(h) -CF<sub>3</sub>,

(i) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где m, R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(j) -NHR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(k) -NRCO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(l) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(m) -CO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(n) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,

(o) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup>, независимо, выбраны из группы, содержащей

(1) водород,

(2) C<sub>1-6</sub>-алкил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из

(a) гидроксид,

(b) оксо,

(c) C<sub>1-6</sub>-алкокси,

(d) фенил-C<sub>1-3</sub>-алкокси,

(e) фенила,

(f) -CN,

(g) галогена,

(h) -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(i) -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(j) -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(k) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(l) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше, и

(m) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,

(3) C<sub>2-6</sub>-алкенил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из

(a) гидроксид,

(b) оксо,

(c) C<sub>1-6</sub>-алкокси,

(d) фенил-C<sub>1-3</sub>-алкокси,

(e) фенила,

(f) -CN,

(g) галогена,

(h) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(i) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,

(j) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,

(4) C<sub>2-6</sub>-алкинил,

(5) фенил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из

(a) гидроксид,

(b) C<sub>1-6</sub>-алкокси,

(c) C<sub>1-6</sub>-алкила,

(d) C<sub>2-6</sub>-алкенила,

(e) галогена,

(f) -CN,

(g) -NO<sub>2</sub>,

(h) -CF<sub>3</sub>,

(i) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где m, R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(j) -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(k) -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(l) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(m) -CO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(n) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,

(o) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,

и группы R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> могут быть соединены вместе с образованием гетероциклического кольца, выбранного из группы, включающей

(a) пирролидинил,

(b) пиперидинил,

(c) пирролил,

(d) пиридинил,

(e) имидазолил,

(f) оксазолил и

(g) тиазолил,

и где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из

(i) C<sub>1-6</sub>-алкила,

(ii) оксо,

(iii) C<sub>1-6</sub>-алкокси,

(iv) -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(v) галогена и

(vi) трифторметила,

и группы R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> могут быть соединены вместе с образованием карбоциклического кольца, выбранного из группы, включающей

(a) циклопентил,

(b) циклогексил,

(c) фенил,

и где карбоциклическое кольцо является незамещенным или замещено одним или более за-

местителями, выбранными из

- (i) C<sub>1-6</sub>-алкила,
- (ii) C<sub>1-6</sub>-алкокси,
- (iii) -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
- (iv) галоген и

(v) трифторметила, и группы R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> могут быть соединены друг с другом с образованием гетероциклического кольца, выбранного из группы, включающей

- (a) пирролидинил,
- (b) пиперидинил,
- (c) пирролил,
- (d) пиридинил,
- (e) имидазолил,
- (f) фуранил,
- (g) оксазолил,
- (h) тиенил и
- (i) тиазолил,

и где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещено одним или более заместителями, выбранными из

- (i) C<sub>1-6</sub>-алкила,
- (ii) оксо,
- (iii) C<sub>1-6</sub>-алкокси,
- (iv) -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
- (v) галоген и

(vi) трифторметила, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup>, независимо, выбраны из группы, содержащей

- (1) водород,

(2) C<sub>1-6</sub>-алкил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из

- (a) гидрокси,
- (b) оксо,
- (c) C<sub>1-6</sub>-алкокси,
- (d) фенил-C<sub>1-3</sub>-алкокси,
- (e) фенила,
- (f) -CN,

(g) галогена,

- (h) -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
- (i) -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

- (j) -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
- (k) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

- (l) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше, и

- (m) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,

(3) C<sub>2-6</sub>-алкинил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из

- (a) гидрокси,
- (b) оксо,
- (c) C<sub>1-6</sub>-алкокси,
- (d) фенил-C<sub>1-3</sub>-алкокси,
- (e) фенила,
- (f) -CN,

(g) галогена,

- (h) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
- (i) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указаны выше,

- (j) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указаны выше,

(4) C<sub>2-6</sub>-алкинил,

(5) фенил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из

- (a) гидрокси,
- (b) C<sub>1-6</sub>-алкокси,
- (c) C<sub>1-6</sub>-алкила,
- (d) C<sub>2-5</sub>-алкенила,

(e) галогена,

(f) -CN,

(g) -NO<sub>2</sub>,

(h) -CF<sub>3</sub>,

(i) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где m, R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(j) -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(k) -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(l) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(m) -CO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(n) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,

(o) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,

(6) галоген,

(7) -CN,

(8) -CF<sub>3</sub>,

(9) -NO<sub>2</sub>,

(10) -SR<sup>14</sup>, где R<sup>14</sup> является водородом или C<sub>1-5</sub>-алкилом,

(11) -SOR<sup>14</sup>, где R<sup>14</sup> указан выше,

(12) -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, где R<sup>14</sup> указан выше,

(13) NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(14) CONR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(15) NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(16) NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(17) гидрокси,

(18) C<sub>1-6</sub>-алкокси,

(19) COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,

(20) CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,

(21) 2-пиридил,

(22) 3-пиридил,

(23) 4-пиридил,

(24) 5-тетразолил,

(25) 2-оксазолил,

(26) 2-тиазолил,

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup>, независимо, выбраны из R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup>,

X выбран из группы, состоящей из

(1) -O-,

(2) -S-,

(3) -SO-,

(4) -SO<sub>2</sub>,

Y выбран из группы, состоящей из

(1) одинарной связи

(2) -O-,

(3) -S-,

(4) -CO-,

(5) -CH<sub>2</sub>-<sup>15</sup>

(6) -CHR<sup>15</sup>- и

(7) -CR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, где R<sup>15</sup> и R<sup>16</sup>, независимо, выбраны из группы, включающей

(a) C<sub>1-6</sub>-алкил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из

(i) гидрокси,

(ii) оксо,

(iii) C<sub>1-6</sub>-алкокси,

(iv) фенил-C<sub>1-3</sub>-алкокси,

(v) фенила,

(vi) -CN,

(vii) галогена,

(viii) -HR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(ix) -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(x) -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(xi) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

(xii) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,

(xiii) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,

(b) фенила, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из

- (i) гидрокси,
- (ii) C<sub>1-6</sub>-алкокси,
- (iii) C<sub>1-6</sub>-алкила,
- (iv) C<sub>2-5</sub>-алкенила,
- (v) галогена,
- (vi) -CN,
- (vii) -NO<sub>2</sub>,
- (viii) -CF<sub>3</sub>,
- (ix) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где m, R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,

- (x) -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
- (xi) -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
- (xii) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
- (xiii) -CO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше,
- (xiv) -COR<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,
- (xv) -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> указан выше,

Z представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил

В предпочтительном осуществлении для настоящих соединений более предпочтительно, чтобы

R<sup>1</sup> представлял собой C<sub>1-6</sub>-алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из гетероцикла, где гетероцикл выбран из группы, включающей

- (A) бензимидазолил,
- (B) имидазолил,
- (C) изооксазолил,
- (D) изотиазолил,
- (E) оксадиазолил,
- (F) пирозинил,
- (G) пиразолил,
- (H) пиридил,
- (I) пирролил,
- (J) тетразолил,
- (K) тиadiaзолил,
- (L) триазилил и
- (M) пиперидинил,

и где гетероцикл является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранных из

- (i) C<sub>1-6</sub>-алкила, незамещенного или замещенного галогеном, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> или фенилом,
- (ii) C<sub>1-6</sub>-алкокси,
- (iii) оксо,
- (iv) тиоксо,
- (v) циано,
- (vi) -SCH<sub>3</sub>,
- (vii) фенилом,
- (viii) гидрокси,
- (ix) трифторметилом,
- (x) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-HR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где m обозначает 0, 1 или 2, и R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> независимо выбраны из

- (I) водорода,
- (II) C<sub>1-6</sub>-алкила,
- (III) гидрокси-C<sub>1-6</sub>-алкила и
- (IV) фенила,
- (xi) -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше, и
- (xii) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> указаны выше

В предпочтительном осуществлении для настоящих соединений более предпочтительно, чтобы

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> были независимо выбраны из группы, включающей

- (1) водород,

- (2) C<sub>1-6</sub>-алкил,
  - (3) C<sub>2-6</sub>-алкенил и
  - (4) фенил
- R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> были независимо выбраны из группы, включающей

- (1) водород,
  - (2) C<sub>1-6</sub>-алкил,
  - (3) фтор,
  - (4) хлор,
  - (5) бром,
  - (6) иод и
  - (7) -CF<sub>3</sub>,
- R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup> были независимо выбраны из группы, включающей

- (1) водород,
- (2) C<sub>1-6</sub>-алкил,
- (3) фтор,
- (4) хлор,
- (5) бром,
- (6) иод и
- (7) -CF<sub>3</sub>,

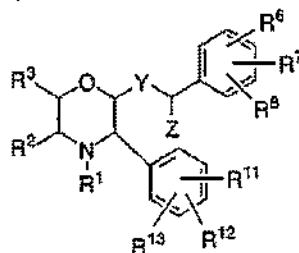
X представляет собой -O-,

Y представляет собой -O-,

и Z представляет собой C<sub>1-4</sub>-алкил,

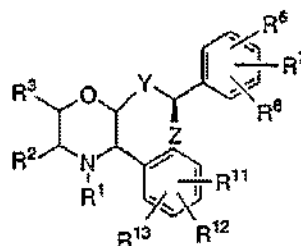
Для соединений по настоящему изобретению предпочтительное осуществление включает те соединения, где Z представляет собой C<sub>1-4</sub>-алкил, Особенно предпочтительное осуществление для настоящих соединений включает те соединения, где Z представляет собой CH<sub>3</sub> Эти соединения, несущие заместитель у альфа-углерода, проявляют ценные фармакологические свойства, в частности, увеличенную продолжительность действия в моделях транссудации, обусловленную, по-видимому, биологической стабильностью и устойчивостью к ферментативной деградации

Вариантом новых соединений по данному изобретению являются соединения, где X обозначает O, R<sup>4</sup> представляет собой -UCHZ-фенил, а R<sup>5</sup> представляет собой фенил структурной формулы



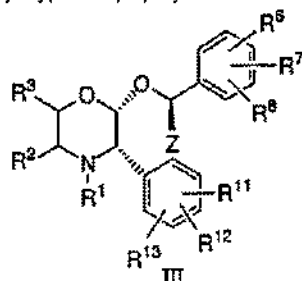
или его фармацевтически приемлемую соль, где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, Y и Z указаны выше

В этом случае, предпочтительный класс соединений включает в себя соединения структурной формулы



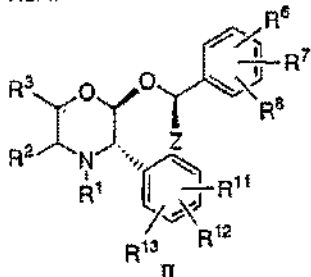
или их фармацевтически приемлемые соли, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ , Y и Z указаны в пункте 1

Еще более предпочтительный класс соединений в этом случае включает в себя соединения структурной формулы III



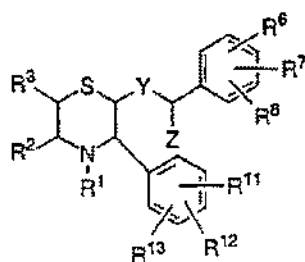
или их фармацевтически приемлемые соли, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и Z указаны в пункте 1

Альтернативный класс соединений в этом варианте включает соединения структурной формулы II



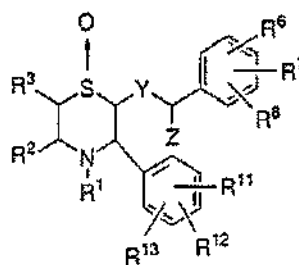
или их фармацевтически приемлемые соли, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и Z указаны в пункте 1

Другим вариантом новых соединений этого изобретения являются соединения, где X представляет S,  $R^4$  представляет -Y-CHZ-фенил и  $R^5$  представляет фенил, структурной формулы



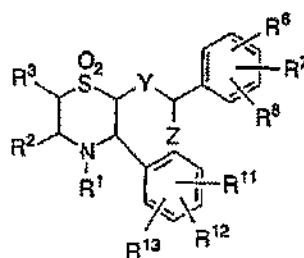
или их фармацевтически приемлемые соли такого соединения, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и Z указаны выше

Другим вариантом новых соединений этого изобретения являются соединения, где X представляет собой SO,  $R^4$  представляет собой -Y-CHZ-фенил и  $R^5$  представляет собой фенил, структурной формулы



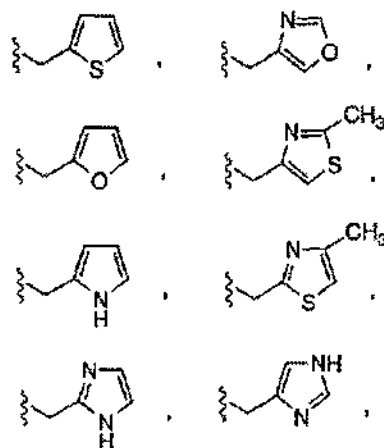
или их фармацевтически приемлемые соли такого соединения, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ , Y и Z указаны выше

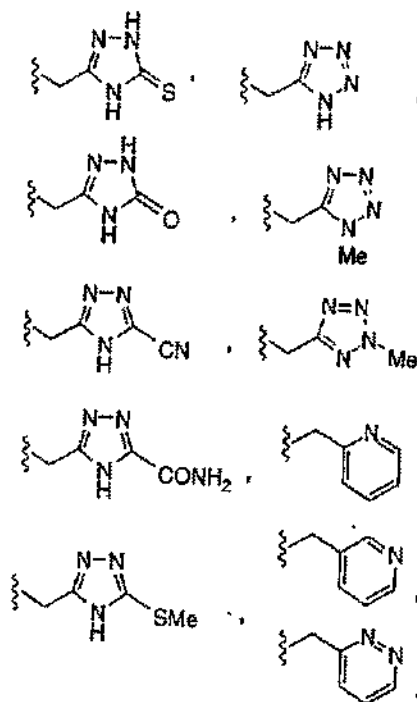
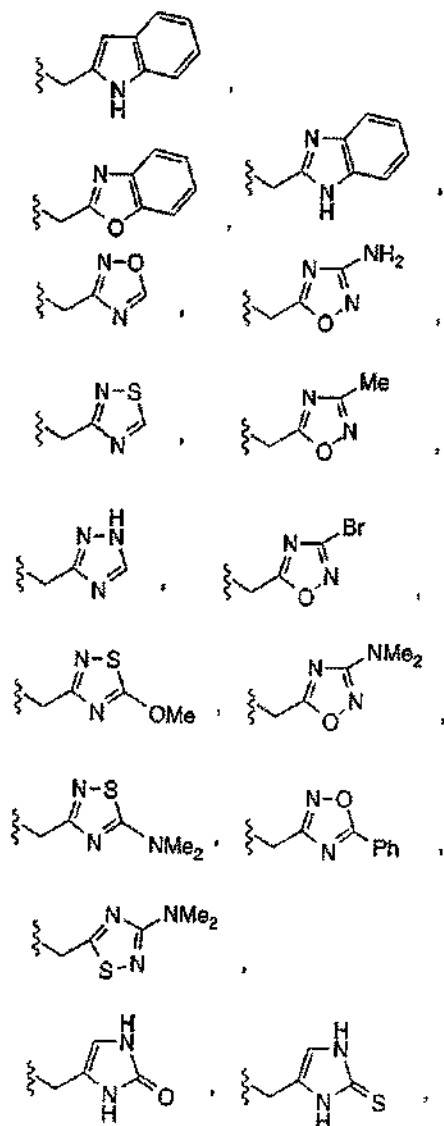
Другим вариантом новых соединений этого изобретения являются соединения, где X представляет собой SO<sub>2</sub>,  $R^4$  представляет собой -Y-CHZ-фенил и  $R^5$  представляет собой фенил, структурной формулы



или их фармацевтически приемлемые соли, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и Z указаны выше

В соединениях по данному изобретению предпочтительным вариантом является соединение, где  $R^1$  выбран из следующей группы заместителей





Особенно предпочтительный вариант соединений данного изобретения включает в себя соединения, в которых  $R^1$  представляет собой (1,2,4-триазоло)метил или (5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)-метил

Другой особенно предпочтительный вариант соединений данного изобретения включает в себя соединения, в которых  $R^1$  представляет собой (1,3-имидазоло)метил или (1-оксо-1,3-имидазоло)метил

Характерные предпочтительные соединения данного изобретения включают

- 1) (+/-)-2-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-фенилморфолин,
- 2) (2R,S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-(3R)-фенил-(6R)-метилморфолин,
- 3) (2R,S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-(3R)-фенил-(6R)-метилморфолин,
- 4) (+/-)-2-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-фенил-4-метил-карбоксамидоморфолин,
- 5) (+/-)-2-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-фенил-4-метоксикарбонилметилморфолин,
- 6) 2-(2-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этил)-3-фенил-5-оксо-морфолин,
- 7) 3-фенил-2-(2-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этил)-морфолин,
- 8) 2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенил-6-(S)-метилморфолин,
- 9) 2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-6-(S)-метилморфолин,
- 10) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенил-6-(S)-метилморфолин,
- 11) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-6-(S)-метилморфолин,
- 12) 2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенил-5-(R)-метилморфолин,
- 13) 2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(R)-метилморфолин,
- 14) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-

бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-6(R)-метилморфолин,  
42) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-((6-гидрокси)-гексил)-3-(R)-фенилморфолин,  
43) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-(5-фетиламино-карбонил)пентил)-3-(R)-фенилморфолин,  
44) 4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-2-(3,5-диметилбензилокси)-3-фенилморфолин,  
45) 4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-2-(3,5-диметил)-бензилокси)-3-фенилморфолин,  
46) 4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-2-(3,5-ди(трет-бутил)-бензилокси)-3-фенилморфолин,  
47) 4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-2-(3,5-ди(трет-бутил)-бензилокси)-3-фенилморфолин,  
48) 4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-2-(3-(трет-бутил)-5-метил-бензилокси)-3-фенилморфолин,  
49) 4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-2-(3-(трет-бутил)-5-метилбензилокси)-3-фенилморфолин,  
50) 4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-2-(3-(трифторметил)-5-метилбензилокси)-3-фенилморфолин,  
51) 4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-2-(3-трифторметил)-5-метилбензилокси)-3-фенилморфолин,  
52) 4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-2-(3-(трет-бутил)-5-(трифторметил) бензилокси)-3-фенилморфолин,  
53) 4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-2-(3-(трет-бутил)-5-(трифторметил)бензилокси)-3-фенилморфолин,  
54) 4-(2-имидазоло)метил)-2-(3,5-диметилбензилокси)-3-фенилморфолин,  
55) 4-(4-(имидазоло)метил)-2-(3,5-диметилбензилокси)-3-фенилморфолин,  
56) 4-(2-(имидазоло)метил)-2-(3,5-ди(трет-бутил)-бензилокси)-3-фенилморфолин,  
57) 4-(4-(имидазоло)метил)-2-(3,5-ди(трет-бутил)-бензилокси)-3-фенилморфолин,  
58) 4-(2-имидазоло)метил)-2-(3-(трет-бутил)-5-метилбензил-окси)-3-фенилморфолин,  
59) 4-(4-имидазоло)метил)-2-(3-(трет-бутил)-5-метилбензилокси)-3-фенилморфолин,  
60) 4-(2-(имидазоло)метил)-2-(3-(трифторметил)-5-метилбен-зилокси)-3-фенилморфолин,  
61) 4-(4-(имидазоло)метил)-2-(3-(трифторметил)-5-метилбен-зилокси)-3-фенилморфолин,  
62) 4-(2-имидазоло)метил)-2-(3-(трет-бутил)-5-трифторметил)-бензилокси)-3-фенилморфолин,  
63) 2-(S)-(3,5-дихлорбензилокси)-3-(S)-фенилморфолин,  
64) 2-(S)-(3,5-дихлорбензилокси)-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-3-(S)-фенилморфолин,  
65) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-(метоксикарбонилметил)-3-(S)-фенилморфолин,  
66) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-(карбоксиметил)-3-(S)-фенилморфолин,  
67) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-((2-аминоэтил)-аминокарбонилметил)-3-(S)-фенилморфолин,  
68) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-

4-((3-аминопропил)-аминокарбонилметил)-3-(S)-фенилморфолин,  
 69) 4-бензил-5-(S),6-(R)-диметил-3-(S)-фенилморфолин и 4-бензил-5-(R),6-(S)-диметил-3-(S)-фенилморфолин,  
 70) 2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-[5-(S),6-(R) или 5-(R),6-(S)-диметил]-3-(S)-фенилморфолин,  
 71) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-[5-(R),6-(S) или 5-(S),6-(R)-диметил]-3-(S)-фенилморфолин,  
 72) 2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-[5-(S),6-(R) или 5-(R),6-(S)-диметил]-3-(S)-фенилморфолин,  
 73) 2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-[5-(S),6-(R) или 5-(R),6-(S)-диметил]-3-(S)-фенилморфолин,  
 74) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-[5-(R),6-(S) или 5-(S),6-(R)-диметил]-3-(S)-фенилморфолин,  
 75) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-[5-(R),6-(S) или 5-(S),6-(R)-диметил]-3-(S)-фенилморфолин,  
 76) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-(2-(1-(4-бензил)-пиперидин)этил)-3-(S)-фенилморфолин,  
 77) 3-(S)-(4-фторфенил)-4-бензил-2-морфолин,  
 78) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-(4-фторфенил)-4-бензилморфолин,  
 79) 2-(S)-3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-(4-фторфенил)морфолин,  
 80) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-(4-фторфенил)-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
 81) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-((3-пиридил)-метилкарбонил)-3-(R)-фенилморфолин,  
 82) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-(метоксикарбонилпентил)-3-(R)-фенилморфолин,  
 83) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-(карбоксипентил)-3-(R)-фенилморфолин,  
 84) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-(метиламино-карбонилпентил)-6-оксо-гексил)-3-(R)-фенилморфолин,  
 85) 2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилкокси)-3-(S)-фенил-4-бензилморфолин,  
 86) 2-(R)-(1-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этилокси)-3-(S)-фенил-4-бензилморфолин,  
 87) 2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,  
 88) 2-(R)-1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,  
 89) 2-(R)-(1-(3)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
 90) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
 91) 2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-

3-(S)-(4-фтор)-фенил-4-бензилморфолин,  
 92) 2-(R)-(1-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этилокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-бензилморфолин,  
 93) 2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)метокси)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
 94) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
 95) 2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(3)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
 96) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
 97) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(метил)нафтил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
 98) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(метил)нафтил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин,  
 99) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,  
 100) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
 101) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,  
 102) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
 103) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,  
 104) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
 105) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(метил)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,  
 106) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(метил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
 107) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(метил)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,  
 108) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(метил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
 109) 2-(R)-(1-(R)-(3-(бром)-5-(метил)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,  
 110) 2-(R)-(1-(R)-(3-(бром)-5-(метил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
 111) 2-(R)-(1-(R)-(3-(изопропокси)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,  
 112) 2-(R)-(1-(R)-(3-(изопропокси)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
 113) 2-(R)-(1-(R)-(3-(изопропокси)-5-трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,  
 114) 2-(R)-(1-(R)-(3-(изопропокси)-5-трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-





185) 2-(R)-(1-(R)-(2-хлор-5-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-фенилморфолин,  
186) 2-(R)-(1-(R)-(2-хлор-5-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
187) 2-(S)-(2-хлор-5-трифторметил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолин,  
188) 2-(S)-(2-хлор-5-трифторметил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
189) 2-(R)-(1-(R)-(2-хлор-5-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
190) 2-(R)-(1-(R)-(2-хлор-5-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
191) 2-(S)-(2-хлор-5-трифторметил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
192) 2-(S)-(2-хлор-5-трифторметил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
193) 2-(R)-(1-(R)-(2-хлор-5-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
194) 2-(R)-(1-(R)-(2-хлор-5-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
195) 2-(S)-(2-хлор-5-трифторметил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазол)метил)-морфолин,  
196) 2-(S)-(2-хлор-5-трифторметил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазол)метил)-морфолин,  
197) 2-(R)-(1-(R)-(2-хлор-5-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазол)метил)-морфолин,  
198) 2-(R)-(1-(R)-(2-хлор-5-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазол)метил)-морфолин,  
199) 2-(S)-(2-хлор-5-трифторметил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(2-имидазол)метил)-морфолин,  
200) 2-(S)-(2-хлор-5-трифторметил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)-фенил-4-(2-имидазол)метил)-морфолин,  
201) 2-(R)-(1-(R)-(2-хлор-5-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-фенил-4-(2-имидазол)метил)-морфолин,  
202) 2-(R)-(1-(R)-(2-хлор-5-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(2-имидазол)метил)-морфолин,  
203) 2-(S)-(2-хлор-5-трифторметил)бензилокси-5-(S)-фенил-4-(4-имидазол)метил)-морфолин,  
204) 2-(S)-(2-хлор-5-трифторметил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)-фенил-4-(4-имидазол)метил)-морфолин,  
205) 2-(R)-(1-(R)-(2-хлор-5-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-фенил-4-(4-имидазол)метилморфолин,  
206) 2-(R)-(1-(R)-(2-хлор-5-

231) 2-(S)-(3-метил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(2-имидазол)-метилморфолин,  
232) 2-(S)-(3-метил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(2-имидазол)метилморфолин,  
233) 2-(R)-(1-(R)-(3-метил)фенилэтокси)-3-(S)-фенил-4-(2-имидазол)метилморфолин,  
234) 2-(R)-(1-(R)-(3-метил)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(2-имидазол)метилморфолин,  
235) 2-(S)-(3-метил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(4-имидазол)-метилморфолин,  
236) 2-(S)-(3-метил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-имидазол)метилморфолин,  
237) 2-(R)-(1-(R)-(3-метил)фенилэтокси)-3-(S)фенил-4-(4-имидазол)метилморфолин,  
238) 2-(R)-(1-(R)-(3-метил)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-имидазол)метилморфолин,  
239) 2-(S)-(3-метил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(5-тетразоло)-метилморфолин,  
240) 2-(S)-(3-метил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(5-тетразоло)метилморфолин,  
241) 2-(R)-(1-(R)-(3-метил)фенилэтокси)-3-(S)-фенил-4-(5-тетразоло)метилморфолин,  
242) 2-(R)-(1-(R)-(3-метил)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(5-тетразоло)метилморфолин,  
243) 2-(S)-(3-метил)-бензилокси-3-(S)-фенил-4-(2-оксо-5Н-пиррол-4-ил)метилморфолин,  
244) 2-(S)-(3-метил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(2-оксо-5Н-пиррол-4-ил)метилморфолин,  
245) 2-(R)-(1-(R)-(3-метил)фенилэтокси)-3-(S)-фенил-4-(2-оксо-5Н-пиррол-4-ил)метилморфолин,  
246) 2-(R)-(1-(R)-(3-метил)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(2-оксо-5Н-пиррол-4-ил)метилморфолин,  
247) 2-(S)-(3-бром)бензилокси-3-(S)-фенилморфолин,  
248) 2-(S)-(3-бром)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
249) 2-(R)-(1-(R)-(3-бром)фенилэтокси)-3-(S)-фенилморфолин,  
250) 2-(R)-(1-(R)-(3-бром)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
251) 2-(S)-(3-бром)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
252) 2-(S)-(3-бром)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
253) 2-(R)-(1-(R)-(3-бром)фенилэтокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
254) 2-(R)-(1-(R)-(3-бром)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
255) 2-(S)-(3-бром)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
256) 2-(S)-(3-бром)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
257) 2-(R)-(1-(R)-(3-бром)фенилэтокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
258) 2-(R)-(1-(R)-(3-бром)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
259) 2-(S)-(3-бром)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазол)метилморфолин,  
260) 2-(S)-(3-бром)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-3-имидазол)метилморфолин,

289 2-(R)-(1-(R)-(3-хлор)фенилэтокси)-3-(S)-  
фенил-1,3,5-окса-1H,4H,1,3,4-триазоло)метил-

трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-фенил-4-(2-оксо-5Н-пиррол-4-ил)метилморфолин,  
342) 2-(R)-(1-(R)-(3-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-4-фтор)фенил-4-(2-оксо-5Н-пиррол-4-ил)метилморфолин,  
343) 2-(S)-(3-т-бутил)бензилокси-3-(S)-фенилморфолин,  
344) 2-(S)-(3-т-бутил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
345) 2-(R)-(1-(R)-(3-т-бутил)фенилэтокси)-3-(S)-фенилморфолин,  
346) 2-(R)-(1-(R)-(3-т-бутил)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор-фенилморфолин,  
347) 2-(S)-(3-т-бутил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
348) 2-(S)-(3-т-бутил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
349) 2-(R)-(1-(R)-(3-т-бутил)фенилэтокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
350) 2-(R)-(1-(R)-(3-т-бутил)фенилэтокси)-3-(3)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
351) 2-(S)-(3-т-бутил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
352) 2-(S)-(3-т-бутил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
353) 2-(R)-(1-(R)-(3-т-бутил)фенилэтокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
354) 2-(R)-(1-(R)-(3-т-бутил)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
355) 2-(S)-(3-т-бутил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
356) 2-(S)-(3-т-бутил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
357) 2-(R)-(1-(R)-(3-т-бутил)фенилэтокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
358) 2-(R)-(1-(R)-(3-т-бутил)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
359) 2-(S)-(3-т-бутил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(2-имидазо-ло)метилморфолин,  
360) 2-(S)-(3-т-бутил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(2-имидазо-ло)метилморфолин,  
361) 2-(R)-(1-(R)-(3-т-бутил)фенилэтокси)-3-(S)-фенил-4-(2-имидазо-ло)метилморфолин,  
362) 2-(R)-(1-(R)-(3-т-бутил)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)-фенил-4-(2-имидазо-ло)метилморфолин,  
363) 2-(S)-(3-т-бутил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(4-имидазо-ло)метилморфолин,  
364) 2-(S)-(3-т-бутил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-имидазо-ло)метилморфолин,  
365) 2-(R)-(1-(R)-(3-т-бутил)фенилэтокси)-3-(S)-фенил-4-(4-имидазо-ло)метилморфолин,  
366) 2-(R)-(1-(R)-(3-т-бутил)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)-фенил-4-(4-имидазо-ло)метилморфолин,  
367) 2-(S)-(3-т-бутил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(5-тетразоло)метилморфолин,  
368) 2-(S)-(3-т-бутил)бензилокси-3-(S)-(4-

2,3-дигидро-бензофуран-7-ил)этоксид-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
392) 2-(R)-(1-(R)-(2,2-(диметил)-5-(тиометил)-2,3-дигидро-бензофуран-7-ил)этоксид-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
393) 2-(R)-(1-(R)-(2,2-(диметил)-5-(тиометил)-2,3-дигидро-бензофуран-7-ил)этоксид-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
394) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-диметокси)фенил)этоксид-3-(S)-фенилморфолин,  
395) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-диметокси)фенил)этоксид-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
396) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметокси)фенил)этоксид-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
397) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметокси)фенил)этоксид-3-(S)-фенил-4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
398) 2-(R)-(1-(R)-(3-фтор)-5-(трифторметил)фенил)этоксид-3-(S)-(4-фторфенил)-морфолин,  
399) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фторфенил)-5-(трифторметил)этоксид-3-(S)-(4-фторфенил)-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
400) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фторфенил)-5-(трифторметил)этоксид-3-(S)-(4-фторфенил)-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
401) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фторфенил)-5-(трифторметил)этоксид-3-(S)-(4-фторфенил)-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
402) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(трифторметил)фенил)-этоксид-3-(S)-(4-фторфенил)-морфолин,  
403) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлорфенил)-5-(трифторметил)этоксид-3-(S)-(4-фторфенил)-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
404) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлорфенил)-5-(трифторметил)этоксид-3-(S)-(4-фторфенил)-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
405) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлорфенил)-5-(трифторметил)этоксид-3-(S)-(4-фторфенил)-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
406) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)фенил)этоксид-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
407) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)фенил)этоксид-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
408) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)фенил)этоксид-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
409) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)фенил)этоксид-3-(S)-(4-фтор)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
410) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(метил)фенил)этоксид-3-(S)-(4-фтор)фенилмочевина,  
411) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(метил)фенил)этоксид-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
412) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(метил)фенил)этоксид-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
413) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(метил)фенил)этоксид-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-

434) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(изопропокси)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
435) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(изопропокси)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
436) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(изопропокси)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
437) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(изопропокси)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
438) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(хлор)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
439) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(хлор)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
440) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(хлор)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
441) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(хлор)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
442) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(трифторметил)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
443) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(трифторметил)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)-метил)-морфолин,  
444) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(трифторметил)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
445) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(трифторметил)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
446) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(фтор)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
447) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(фтор)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
448) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(фтор)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
449) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(фтор)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
450) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(хлор)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
451) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(хлор)-фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
452) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(хлор)фенил)-этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
453) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(хлор)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
454) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-(фтор)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,

- 3-(S)-(4-фтор)фенил-морфолин,  
479) 2-(R)-(1-(R)-(1-3-(фтор)нафтил))этоксид-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H-4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
480) 2-(R)-(1-(R)-(1-3-(фтор)нафтил))этоксид-3-(S)-(4-фтор)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
481) 2-(R)-(1-(R)-(1-3-(фтор)нафтил))этоксид-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
482) 2-(R)-(1-(R)-(1-3-(хлор)нафтил))этоксид-3-(S)-(4-фтор)-фенилморфолин,  
483) 2-(R)-(1-(R)-(1-3-(хлор)нафтил))этоксид-3-(S)-(4-фтор)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
484) 2-(R)-(1-(R)-(1-3-(хлор)нафтил))этоксид-3-(S)-(4-фтор)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
485) 2-(R)-(1-(R)-(1-3-(хлор)нафтил))этоксид-3-(S)-(4-фтор)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
486) 2-(R)-(1-(R)-(1-3-(метил)нафтил))этоксид-3-(S)-(4-фтор)-фенилморфолин,  
487) 2-(R)-(1-(R)-(1-3-(метил)нафтил))этоксид-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
488) 2-(R)-(1-(R)-(1-3-(метил)нафтил))этоксид-3-(S)-(4-фтор)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
489) 2-(R)-(1-(R)-(1-3-(метил)нафтил))этоксид-3-(S)-(4-фтор)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
490) 2-(R)-(1-(R)-(1-3-(трифторметил)нафтил))этоксид-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
491) 2-(R)-(1-(R)-(1-3-(трифторметил)нафтил))этоксид-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
492) 2-(R)-(1-(R)-(1-3-(трифторметил)нафтил))этоксид-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
493) 2-(R)-(1-(R)-(1-3-(трифторметил)нафтил))-этоксид-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
494) 2-(R)-(1-(R)-(3-(тиометилфенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)-фенилморфолин,  
495) 2-(R)-(1-(R)-(3-(тиометилфенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
496) 2-(R)-(1-(R)-(3-(тиометилфенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
497) 2-(R)-(1-(R)-(3-(тиометилфенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
498) 2-(R)-(1-(R)-(3-(тиометил)-5-(трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
499) 2-(R)-(1-(R)-(3-(тиометил)-5-(трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
500) 2-(R)-(1-(R)-(3-(тиометил)-5-



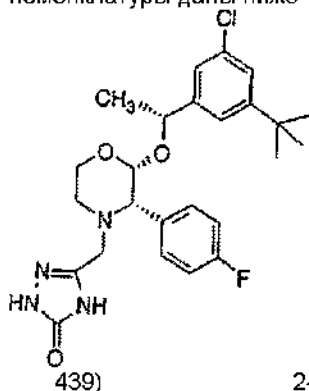
(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
524) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)фенил)этокс)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
525) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)фенил)этокс)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
526) 2-(R)-(1-(R)-(4-(фтор)фенил)этокс)-3-(S)-фенилморфолин,  
527) 2-(R)-(1-(R)-(4-(фтор)фенил)этокс)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
528) 2-(R)-(1-(R)-(4-(фтор)фенил)этокс)-2-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
529) 2-(R)-(1-(R)-(4-(фтор)фенил)этокс)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)морфолин,  
530) 2-(R)-(1-(R)-(4-(фтор)фенил)этокс)-3-(S)-(4-(фтор)фенил)-морфолин,  
531) 2-(R)-(1-(R)-(4-(фтор)фенил)этокс)-3-(S)-(4-(фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
532) 2-(R)-(1-(R)-(4-(фтор)фенил)этокс)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
533) 2-(R)-(1-(R)-(4-(фтор)фенил)этокс)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
534) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокс)-3-(S)-(3-фтор)фенилморфолин,  
535) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокс)-3-(S)-(3-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
536) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокс)-3-(S)-(3-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
537) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокс)-3-(S)-(3-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазол)метил)-морфолин,  
538) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокс)-3-(S)-(3,4-дифтор)фенилморфолин,  
539) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокс)-3-(S)-(3,4-дифтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
540) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокс)-3-(S)-дифтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
541) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокс)-3-(S)-(3,4-дифтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
542) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокс)-3-(S)-(3,4-дихлор)фенилморфолин,  
543) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокс)-3-(S)-(3,4-дихлор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,3-триазоло)метил)-морфолин,

- морфолин,  
563) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
564) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(метил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
565) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(метил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
566) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(метил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
567) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(метил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
568) 2-(R)-(1-(R)-(3-(бром)-5-(метил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
569) 2-(R)-(1-(R)-(3-(бром)-5-(метил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
570) 2-(R)-(1-(R)-(3-(изопропокси)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
571) 2-(R)-(1-(R)-(3-(изопропокси)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
572) 2-(R)-(1-(R)-(3-(изопропокси)-5-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
573) 2-(R)-(1-(R)-(3-(изопропокси)-5-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
574) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(изопропокси)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
575) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(изопропокси)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
576) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(изопропокси)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
577) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(изопропокси)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
578) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
579) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
580) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
581) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
582) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-5-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
583) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
584) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1H,4H-

- 1,2,4-триазоло)метил)-морфрлин,  
 585) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
 586) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
 587) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
 588) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
 589) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
 590) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(дихлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
 591) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(дихлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
 592) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(дифтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
 593) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(дифтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
 594) 2-(R)-(1-(R)-(1-нафтил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
 595) 2-(R)-(1-(R)-(1-нафтил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
 596) 2-(R)-(1-(R)-(1-(4-(фтор)нафтил)этокси))-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
 597) 2-(R)-(1-(R)-(1-(4-(фтор)нафтил)этокси))-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
 598) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(фтор)нафтил)этокси))-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
 599) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(фтор)нафтил)этокси))-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,  
 600) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-хлор)нафтил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,  
 601) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-хлор)нафтил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,

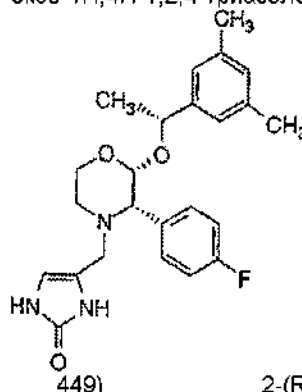
и их фармацевтически приемлемые соли

Характерные примеры применяемой здесь номенклатуры даны ниже

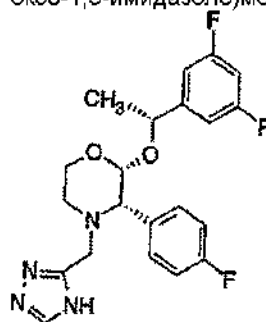


2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-

(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-(4-(фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфолин,



2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метил)-морфолин,



2-(R)-(1-(R)-(3,5-(дифтор)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин

#### ТЕСТ НА АНТАГОНИЗМ В ОТНОШЕНИИ ТАХИКИНИНА

Соединение этого изобретения используются для подавления тахикининов, в частности, вещества Р и нейрокина А, при лечении желудочно-кишечных заболеваний, заболеваний центральной нервной системы, воспалительных заболеваний, боли или мигрени и астмы у млекопитающих, нуждающихся в подобном лечении. Такая активность может быть показана в следующих исследованиях

#### А Экспрессия рецептора в СО

Для временной экспрессии клонированного рецептора нейрокина-1 человека в СО кДНК для рецептора (RK1R) человека клонировали в экспрессирующий вектор pCDM9, полученный из pCDM8 (invitrogen) встраиванием гена устойчивости к ампициллину (нуклеотиды 1973-2964 из Bluescript SK+) в сайт pSac 11. Трансфекцию 20мкг плазмидной ДНК в 10млн клеток COS получали электропорацией в 800мкл буфера для трансфекции (135мМ NaCl, 1,2мМ CaCl<sub>2</sub>, 1,2мМ MoCl<sub>2</sub>, 2,4мМ K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0,8мМ KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 10мМ глюкоза, 10мМ HEPES pH 7,4) при 260В и 950мкФ с применением IBI genezapper (IBI, New Haven, CT). Эти клетки инкубировали в 10% плодной телячьей сыворотке, 2мМ глутамина, 100Е/мл пенициллина-стрептомицина и 90% среде DMEM (GIBCO, grand Island, NY) в 5% CO<sub>2</sub> при 37°C в течение 3 дней перед анализом связывания

#### В Стабильная экспрессия в CHO

Для получения стабильной клеточной линии, экспрессирующий клонированный NK1R человека кДНК субклонировали в вектор pRcCMV

(invitrogen) Трансфекцию 20мкг плазмидной ДНК в клетки CHO выполняли электропорацией в 800мкл буфера для трансфекции с добавлением 0,625мг/мл ДНК спермы сельди при 300В и 950мкФ с применением IBI genezapper (IBI). Трансфицированные клетки инкубировали в CHO среде /10% плодная телячья сыворотка, 100Е/мл пенициллин-стрептомицин, 2мМ глутамин, 1/500 гипоксантин-тимидин (ATCC), 90% среда IMDM (JRH Biosciences, Lenexa, KS), 0,7мг/мл C418 (CIBCO)/ в 5% CO<sub>2</sub> при 37°C, пока колонии не стали видными. Каждую колонию выделяли и размножали. Клон клеток с наивысшим количеством NKIR человека отбирали для дальнейших применений, таких как скрининг лекарственных средств.

С. Протокол теста с применением COS и CHO

Анализ связывания NKIR человека, экспрессируемого клетками COS или CHO, основан на применении <sup>125</sup>I-вещества Р (<sup>125</sup>I - Р, из Dupont, Boston, MA) в качестве радиоактивного меченого лиганда, который конкурирует с немеченым веществом Р или любым другим лигандом за связывание с NKIR человека. Монослойные клеточные культуры COS или CHO диссоциировали неферментативным раствором (Speciality Media, Lavallette, NJ), и ресуспендировали в подходящем растворе буфера для связывания (50мМ Трис pH 7,5, 5мМ MnCl<sub>2</sub>, 150мМ NaCl, 0,04мг/мл бацитрацин, 0,004мг/мл лейпептин, 0,2мг/мл BSA, 0,01мМ фосфорамидон) таким образом, чтобы 200мкл этой клеточной суспензии дали увеличение приблизительно до 10000имп/мин удельного связывания <sup>125</sup>I - Р (приблизительно 50000-200000 клеток). В тесте связывания 200мкл клеток добавляли к пробирке, содержащей 20мкл 1,5 - 2,5нМ <sup>125</sup>I - Р и 20мкл немеченого вещества Р или другого тестируемого соединения. Пробирки инкубировали при 4°C или при комнатной температуре в течение 1 часа с осторожным качением. Связавшуюся радиоактивность отделяли от несвязавшейся радиоактивности при помощи фильтра CF/C (Brandel, Gaithersburg, MD), которые предварительно смачивали 0,1% полиэтиленгликолем. Фильтр промывали 3мл промывного буфера (50мМ Трис pH 7,5, 5мМ MnCl<sub>2</sub>, 150мМ NaCl) три раза и радиоактивность фильтра определяли при помощи γ-счетчика.

Активацию фосфолипазы с NKIR можно измерить также в клетках CHO, экспрессирующих NKIR человека, путем определения накопления инозитомонофосфата, который является продуктом деградации IP<sub>3</sub>. Клетки CHO высевали в 12-луночный планшет при 250000 клеток на лунку. После инкубирования в среде для CHO в течение 4 дней клетки загружались 0,025мкМ/мл <sup>3</sup>H-миоинозита инкубированием в течение ночи. Внеклеточную радиоактивность удаляли промыванием солевым раствором с фосфатным буфером. LiCl добавляли к лунке при конечной концентрации 0,1мМ с тест-соединением или без него и инкубирование продолжали при 37°C в течение 15 минут. Вещество Р добавляли к лунке при конечной концентрации 0,3нМ для активации NKIR человека. После 30 минут инкубирования при 37°C среду удаляли и добавляют 0,1н HCl. Каждую лун-

ку обрабатывают ультразвуком при 4°C и экстрагируют смесью CHCl<sub>3</sub>/метанол (1/1). Водную фазу наносят на ионообменную колонку на 1мл Dowex AG IX8. Колонку промывают 0,1н муравьиной кислотой с последующей промывкой 0,025М формиатом аммония - 0,1н муравьиной кислотой. Инозитолмонофосфат элюируют 0,2М формиатом аммония/0,1н муравьиной кислотой и определяют количественно путем измерения радиоактивности при помощи бета-счетчика.

Активность настоящих соединений можно также продемонстрировать тестом, описанным Lei, et al, British J Pharmacol, 105, 261-262 (1992).

Соединения по настоящему изобретению используются для предотвращения и лечения широкого разнообразия клинических состояний, которые характеризуются присутствием избытка тахикинина, в частности, активности вещества Р. Эти состояния могут включать в себя нарушения центральной нервной системы, такие как тревога, депрессия, психоз и шизофрения, эпилепсию, нейродегенеративные расстройства, такие как деменция, в том числе старческое слабоумие типа болезни Альцгеймера, болезнь Альцгеймера и синдром Дауна, димиелинизирующие заболевания, такие как множественный склероз (MS) и боковой амиотрофический склероз (болезнь Шарко) (ALS, болезнь Lou gehrig's disease), и другие нейрорепатологические нарушения, такие как периферическая невропатия, например, связанная со СПИДом невропатия, диабетическая невропатия, вызванная химиотерапией невропатия, и постгерпетическая и другие невралгии, мелкоклеточные карциномы, такие как мелкоклеточный рак легкого, респираторные заболевания, в частности, связанные с секрецией избыточного количества слизи, такие как хроническое закупоривающее заболевание дыхательных путей, бронхопневмония, хронический бронхит, диффузный панбронхит, эмфизема, муковисцидоз, астма и бронхоспазм, заболевание дыхательных путей, модулируемое нейрогенным воспалением, ларингофарингит, бронхоэктаз, кониоз, коклюш, легочный туберкулез, заболевания, связанные с пониженными секрециями желез, в том числе слезоотделение, такое как синдром Шегрена (ксеродерматоз, сухой кератоконъюнктивит), гиперлиппротеинемия IY, и Y, гемохроматоз, саркоидоз или амилоидоз, ирит, воспалительные заболевания, такие как заболевания пищеварительного тракта, воспалительное заболевание кишечника, псориаз, фиброзит, воспаление паз, остеоартрит, ревматоидный артрит, зуд и солнечная эритема, гепатит, аллергии, такие как экзема и ринит, гиперчувствительность, такая как аллергия к сумаху укореняющемуся, глазные болезни, такие как конъюнктивит, весенний конъюнктивит, синдром сухого глаза и т.п., глазные состояния, связанные с пролиферацией клеток, такие как пролиферативная витреоретинопатия, кожные болезни, такие как контактный дерматит, атопический дерматит, крапивница и другие экзематозные дерматиты, связанный с гемодиализом зуд, красный плоский лишай, отек, такой как отек, вызываемый тепловым повреждением, нарушения, связанные с привыканием, такие как алкоголизм, психические болезни, в частности тревога и

депрессия, связанные со стрессом соматические нарушения, рефлекторно-симпатическая дистрофия, такая как плечевой синдром, дистимические расстройства, теналгия, сопровождаемая гиперлипидемией, постоперационная неврома, в частности, при мастэктомии, вестибулит наружных женских половых органов, неблагоприятные иммунологические реакции, такие как отторжение трансплантированных тканей и нарушения, связанные с усилением или супрессией иммунного ответа, такие как системная волчанка (эритематоз), желудочно-кишечные расстройства (GI) и заболевания GI тракта, такие как нарушения, связанные с нейронной регуляцией внутренних органов, такие как язвенный колит, болезнь Крона, синдром слизистого колита, тошнота и рвота, в том числе, острая, задержанная, послеоперационная рвота, рвота поздней фазы и повторяющаяся рвота, такая как рвота или тошнота, вызываемая, например, химиотерапией, радиацией (облучением), мигренью, токсинами, такими как метаболические или микробные токсины, вирусными или бактериальными инфекциями, беременностью, нарушением вестибулярного аппарата, движением, механической стимуляцией, закупоркой желудочно-кишечного тракта, пониженной сократительной способностью желудочно-кишечного тракта, болью внутренних органов, психологическим стрессом или расстройством, большой высотой над уровнем моря, невесомостью, опиоидными анальгетиками, интоксикацией, происходящей, например, вследствие потребления алкоголя, и изменением внутричерепного давления, в частности, например, индуцированная лекарственным средством или облучением рвота или послеоперационная тошнота и рвота, нарушения функции мочевого пузыря, такие как цистит, гиперрефлексия мышцы-сжимателя мочевого пузыря и недержание, фиброзные и коллагеновые болезни, такие как склеродермия и фасциолез, нарушения тока крови, вызываемые расширением сосудов, и связанные с сужением сосудов заболевания, такие как ангина, мигрень и болезнь Reynaud, и боль или восприятие боли, например, хроническая боль или боль, связанная с каким-либо из описанных выше состояний, в частности, передача боли при мигрени, или такая боль, как головная боль, зубная боль, боль при раке, боли в спине и поверхностная боль при замораживании, ожоге, опоясывающем лишае или диабетической невропатии. Таким образом, эти соединения можно легко адаптировать для терапевтического применения для лечения физиологических нарушений, связанных с избыточным стимулированием рецепторов тахикинина, в частности, нейрокинина-1-, и в качестве антагонистов нейрокинина-1- в регуляции и/или лечении любого из описанных выше клинических состояний в млекопитающих, в том числе в человеке.

Соединения по настоящему изобретению являются также ценными при лечении сочетании указанных выше состояний, в частности, при лечении совместно послеоперационной боли и послеоперационной тошноты и рвоты.

Соединения по настоящему изобретению особенно полезны при лечении тошноты или рвоты, в

том числе, острой, продолжительной, послеоперационной рвоты, рвоты поздней фазы операции и повторяющейся рвоты, такой как рвота и тошнота, вызываемые, например, химиотерапией, облучением, хирургией, мигренью, токсинами, такими как метаболические или микробные токсины, вирусными или бактериальными инфекциями, беременностью, нарушениями вестибулярного аппарата, движением, механическим стимулированием, запором желудочно-кишечного тракта, пониженной сократительной способностью желудочно-кишечного тракта, болью внутренних органов, психологическим стрессом или расстройством, большой высотой над уровнем моря, невесомостью, опиоидными анальгетиками, интоксикацией, происходящей, например, из-за употребления алкоголя, и изменениями во внутричерепном давлении. Такое соединение особенно ценно при лечении рвоты, вызываемой противоопухолевыми (цитотоксическими) агентами, в том числе теми, которые обычно применяются в раковой химиотерапии.

Примеры таких химиотерапевтических агентов включают алкилирующие агенты, например, ипритные мази, этилениминовые соединения, алкилсульфонаты и другие соединения с алкилирующим действием, такие как нитромочевины, цисплатина и дакарбазин, антиметаболиты, например, фолиевую кислоту, пуриновые или пиримидиновые антагонисты, ингибиторы митоза, такие как винкаалкалоиды и производные подофиллотоксина, и цитотоксические антибиотики.

Конкретные примеры химиотерапевтических агентов описаны, например, D.J. Steward "Nausea and Vomiting: Recent Research and Clinical Advances", Eds J. Kucharczyk, et al., CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, USA (1991), pp. 177 - 203, в частности, стр. 188. Обычные химиотерапевтические агенты включают цисплатину, дакарбазин (DTIC), дактиномицин, мехлоретамин (nitrogen mustard), стрептозоцин, циклофосфамид, кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), доксорубин (адриамицин), даунорубин, прокарбазин, митомицин, цитарабин, этопозид, метотрексат, 5-фторурацил, винбластин, винкрестин, блеомицин и хлорамбуцил /R. J. Gralla, et al., Cancer Treatment Report 68(1), 163 - 172 (1984)/.

Соединения по настоящему изобретению используются также при лечении рвоты, вызываемой радиацией, в том числе лучевой терапией, например, при лечении рака, или лучевой болезнью, и при лечении послеоперационной тошноты и рвоты.

Соединения данного изобретения используются также для профилактики или лечения заболеваний центральной нервной системы, таких как тревога, психоз и шизофрения, нейродегенеративных заболеваний, таких как старческое слабоумие типа Альцгеймера, болезнь Альцгеймера и синдром Дауна, респираторных заболеваний, в частности, связанных с избыточным выделением слизи, таких как хроническое закупоривание дыхательных путей, бронхопневмония, хронический бронхит, муковисцидоз и астма и бронхоспазм, воспалительных заболеваний, таких как воспали-

тельное заболевание пищеварительного тракта, остеоартрит и ревматоидный артрит, неблагоприятных иммунологических реакций, такой как отторжение трансплантированных тканей, желудочно-кишечных (G1) заболеваний и заболеваний G1 тракта, таких как нарушения, связанные с нейронной регуляцией внутренних органов, таких как язвенный колит, болезнь Крона и недержание, нарушений кровотока, вызываемых вазодилатацией (расширением сосудов), боли или восприятия боли, например, связанной или сопровождающей любое из предшествующих состояний, или передачи боли при мигрени (как в профилактике, так и в лечении острого приступа)

В качестве блокирующих кальциевые каналы агентов соединения по данному изобретению используются для профилактики или лечения клинических состояний, которые положительно зависят от ингибирования переноса ионов кальция через плазматические мембраны клеток. Они включают в себя заболевания и нарушения сердца и сосудистой системы, такие как стенокардия, инфаркт миокарда, аритмия сердца, сердечная гипертрофия, сердечный спазм (сужение кровеносных сосудов), гипертония, цереброваскулярный спазм и другие ишемические заболевания. Кроме того, эти соединения способны понижать повышенное внутриглазное давление при местном введении в глаз с повышенным давлением в виде раствора в подходящем глазном носителе. Также эти соединения могут быть полезны для снятия устойчивости к различным лекарственным средствам в опухолевых клетках путем усиления эффективности химиотерапевтических агентов. Кроме того, эти соединения могут быть активными при блокировании кальциевых каналов в мембранах мозга насекомых и, следовательно, могут использоваться в качестве инсектицидов.

Соединения по настоящему изобретению особенно полезны при лечении боли или восприятия боли и/или воспаления и связанных с ним нарушений, таких как невралгия и вызываемая химиотерапией невралгия, посттерапевтические и другие невралгии, астма, остеоартрит, ревматоидный артрит, и, особенно, мигрень. Соединения по настоящему изобретению применимы также, в частности, при лечении заболеваний, характеризующихся нейронной секрецией слизи, в частности, муковисцидоза.

Для лечения клинических состояний, указанных выше, соединения по данному изобретению могут быть использованы в виде композиций, таких как таблетки, капсулы или эликсиры для перорального введения, суппозитории для ректального введения, стерильные растворы или суспензии для парентерального или внутримышечного введения и т.п.

Фармацевтические композиции по данному изобретению можно использовать в виде фармацевтического препарата, например, в твердой, полутвердой или жидкой форме, который содержит одно или более соединений по данному изобретению в качестве активного ингредиента в смеси с органическим или неорганическим носителем или наполнителем, пригодным для наружного, тонкокишечного или парентерального введе-

ния. Активный ингредиент может быть в смеси, например, с обычными нетоксичными, фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, гранул, капсул, суппозитория, растворов, эмульсий, суспензий и любой иной формы, пригодной для использования. Могут быть использованы такие носители, как вода, глюкоза, лактоза, аравийская камедь, желатин, маннит, крахмальная паста, трисиликат магния, тальк, кукурузный крахмал, кератин, коллоидный диоксид кремния, картофельный крахмал, мочевины и другие носители, пригодные для использования при получении препаратов в твердой, полутвердой или жидкой форме, и, кроме того, могут быть использованы вспомогательные стабилизирующие, загущающие и подкрашивающие и ароматизаторы. Активное целевое соединение включают в фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для получения желаемого воздействия на процесс или состояние заболевания.

Для приготовления твердой композиции, такой как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим носителем, например, с обычными таблеттирующими ингредиентами, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, дикальций-фосфат или казеин, и другими фармацевтическими разбавителями, такими как вода, с образованием твердой предварительной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения по данному изобретению или его нетоксичной фармацевтически приемлемой соли. При применении к этим предварительным композициям понятие "гомогенные" подразумевает, что композиция может быть легко разделена на равные эффективные стандартные дозы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Это твердая предварительная готовая форма композиции разделяется затем на стандартные дозы описанного выше типа, содержащие от 0,1 до приблизительно 500 мг активного ингредиента по данному изобретению. Таблетки или пилюли этой новой композиции могут быть покрыты или составлены иным образом для создания лекарственной формы, позволяющей достичь пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля может содержать компонент внутренней части и компонент наружной части лекарственной формы, причем последний присутствует в виде оболочки на первом. Эти два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для предотвращения разрушения в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить в интактном виде в двенадцатиперстную кишку или задерживать высвобождение. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно применять разнообразные материалы, включающие в себя ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в состав которых входят новые соединения по настоящему изобретению, для перорального введения или введения посредством инъекции, включают в себя водный раствор, подходящим образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и эмульсии с

приемлемыми маслами, такими как масло семян хлопчатника, кунжутное масло, кокосовое или арахисовое масло, или с солюбилизующим или эмульгирующим агентом, пригодным для внутреннего применения, а также эликсиры и подобные фармацевтические носители. Подходящими диспергирующими или суспендирующими агентами для водных суспензий являются синтетические и природные камеди, такие как трагакант, аравийская камедь, альгинат, декстран, натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон или желатин.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях, и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые наполнители, указанные выше. Предпочтительно, эти композиции вводят пероральным или носовым респираторным путем для местного или общего действия. Композиции в предпочтительно стерильных фармацевтически приемлемых растворителях могут быть распылены при помощи инертных газов. Распыленные растворы могут вдыхаться непосредственно из распыляющего устройства или распыляющее устройство может быть присоединено к лицевой маске, тенту или интермиттирующей машине для вдыхания с положительным давлением. Композиции в виде раствора, суспензии или порошка могут вводиться, предпочтительно, перорально или назально, из устройства, которые подадут готовую форму подходящим образом.

Для лечения клинических состояний или заболеваний, указанных выше, соединения по данному изобретению могут вводиться перорально, наружно, парентерально, путем ингаляции спрея или ректально в виде стандартных дозированных готовых форм, содержащих общепринятые нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, добавки и наполнители. Термин "парентеральный" в применении здесь включает в себя подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, внутригрудные инъекции или инфузионные способы.

Для лечения некоторых состояний может быть желательным применение соединения по данному изобретению в сочетании с другим фармакологически активным агентом. Например, соединение по данному изобретению может быть вместе с другим терапевтическим агентом в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного использования при облегчении рвоты. Такие комбинированные препараты могут быть, например, в форме двойной упаковки. Предпочтительная комбинация содержит соединения по данному изобретению с химиотерапевтическим агентом, таким как алкилирующий агент, антиметаболит, ингибитор митоза или цитотоксический антибиотик, как описано выше. В целом, пригодны для применения в таких комбинациях доступные в настоящее время лекарственные формы известных терапевтических агентов.

Подобным образом, для лечения респираторных заболеваний, таких как астма, соединение по

данному изобретению можно применять в соединении с бронхолитическим средством, таким как агонист  $\beta_2$ -адренергического рецептора или антагонист тахикинина, который действует на уровне рецепторов нейрокинина-2. Также, для лечения состояний, которые требуют антагонизма в отношении как нейрокинина-1, так и нейрокинина-2, в том числе нарушений, связанных с сужением бронхов и/или с транссудацией плазмы в дыхательных путях, таких как астма, хронический бронхит, заболевание дыхательных путей или муковисцидоз, соединение по данному изобретению можно применять в сочетании с антагонистом тахикинина, действующим на рецепторы нейрокинина-2, или с антагонистом рецептора тахикинина, который действует как на рецептор нейрокинина-1, так и на рецептор нейрокинина-2. Подобным образом, для предотвращения или лечения рвоты соединение по данному изобретению можно применять в сочетании с другими противорвотными средствами, особенно с антагонистами рецептора 5HT<sub>3</sub>, такими как ондастерон, гранистерон, тропистерон, декадрон и затистерон. Также, для предотвращения или лечения мигрени соединение по данному изобретению можно применять в сочетании с другими средствами против мигрени, такими как эрготамины или агонисты 5HT<sub>1</sub>, в частности, суматриптан. Подобным образом, для лечения поведенческой гипералгезии соединение по данному изобретению можно применять в сочетании с антагонистом N-метил-D-аспартата (NMDA), таким как дизосильпин. Для предотвращения или лечения воспалительных состояний в нижних мочевых путях, в частности, цистита, соединение по данному изобретению можно применять в сочетании с противовоспалительным средством, таким как антагонист рецептора брадикинина. Соединение по данному изобретению и другой фармакологически активный агент можно вводить больному одновременно, последовательно или в комбинации.

Соединения по данному изобретению можно вводить больным (животным и человеку), нуждающимся в таком лечении, в дозах, обеспечивающих оптимальную фармацевтическую эффективность. Понятно, что эта доза, требующаяся для использования в любом конкретном применении, будет меняться от больного к больному не только в зависимости от конкретных выбранных соединения или композиции, но также в зависимости от способа введения, характера состояния, которое требует лечения, возраста и состояния больного, параллельного лечения лекарственными средствами или специальных режимов питания, соблюдаемых затем больным, и других факторов, что понятно специалистам в этой области, причем окончательно подходящие дозы будет определять лечащий врач.

При лечении состояния, связанного с избытком тахикининов, подходящим уровнем дозы будут, обычно, приблизительно 0,001-50 мг на кг веса тела больного в день, причем эту дозу можно вводить в виде однократной дозы или в виде разделенных множественных доз. Предпочтительно, уровень дозы будет, приблизительно, 0,01 - 25 мг/кг в день, более предпочтительно, приблизи-

тельно 0,05 - 10мг/кг в день. Например, при лечении состояний, включающих в себя нейротрансмиссию болевых ощущений, подходящим уровнем доз будут приблизительно 0,001 - 25мг/кг в день, предпочтительно, приблизительно 0,05 - 10мг/кг в день и, в частности, приблизительно 0,1 - 5мг/кг в день. Соединение можно вводить при режиме приема 1 - 4 раз в сутки, предпочтительно, один или два раза в сутки. При лечении рвоты с применением инъекций, подходящим уровнем доз является, приблизительно, 0,001 - 10мг/кг в день,

предпочтительно, приблизительно 0,005 - 5мг/кг в день. Соединение можно вводить при режиме введения 1 - 4-раз в сутки, предпочтительно, 1 или 2 раза в сутки.

Некоторые способы получения соединений этого изобретения иллюстрируются в следующих Схемах и Примерах, в которых  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  имеют указанные выше значения.

Аббревиатуры, применяемые в схемах и примерах

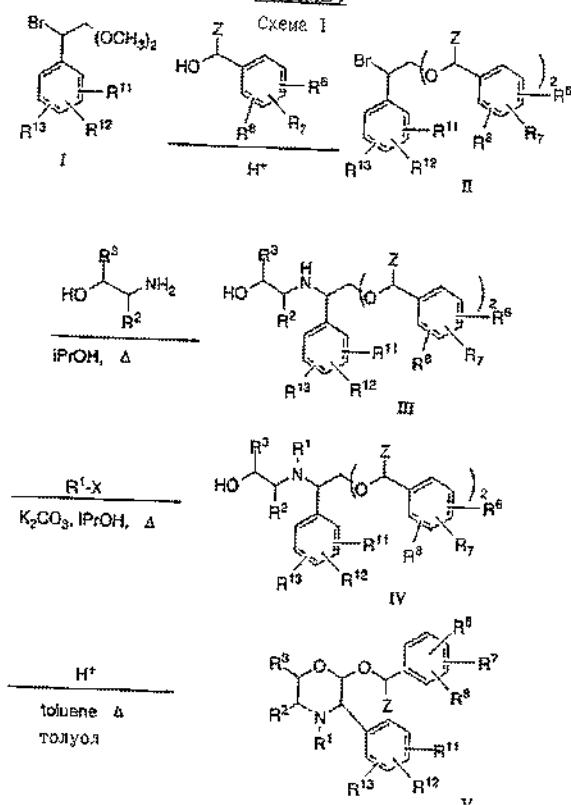
Таблица 1

Реагенты	
Et <sub>3</sub> N	триэтиламин
Ph <sub>3</sub> P	трифенилфосфин
TFA	трифторуксусная кислота
NaOEt	этоксид натрия
DCC	N,N'-дициклогексикарбодиимид
DCU	N,N'-дициклогексилмочевина
CDI	1,1-карбонилдиимдазол
MCPBA	m-хлорпербензойная кислота
DBU	1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундек-7-ен
Cbz-Cl	бензилхлорформиат
ACE-Cl	α-хлорэтилхлорформиат
iPr <sub>2</sub> NH или DIEA	N,N-диизопропил этиламин
NHS	N-гидроксисукцинимид
DIBAL	диизобутиллаюминий гидрид
Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	диметилсульфат
HOBT	1-гидроксисбензотриазол гидрат
EDAC	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид
Растворители	
DMF	диметилформамид
THF	тетрагидрофуран
MeOH	метанол
EtOH	этанол
AmOH	n-амиловый спирт
AcOH	уксусная кислота
MeCN	ацетонитрил
DMSO	диметилсульфоксид
Другие сокращения	
Ph	фенил
Ar	арил
Me	метил
Et	этил
iPr	изопропил
Am	n-амил
Cbz	карбобензилокси (бензилокси-карбонил)
BOC	трет-бутоксикарбонил
PTC	катализатор фазового переноса
cat	каталитический
FAB-MS	масс-спектрометрия с бомбардировкой быстрыми атомами комнатной температура



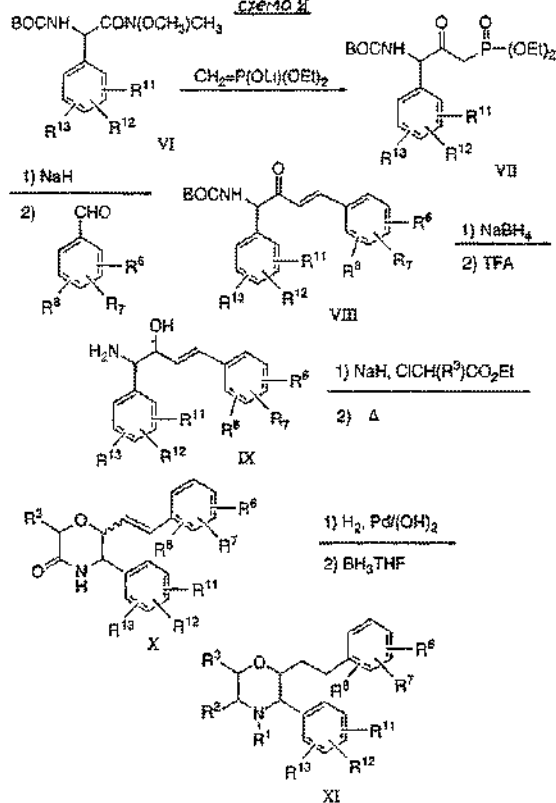
## SCHEME 1

Схема 1



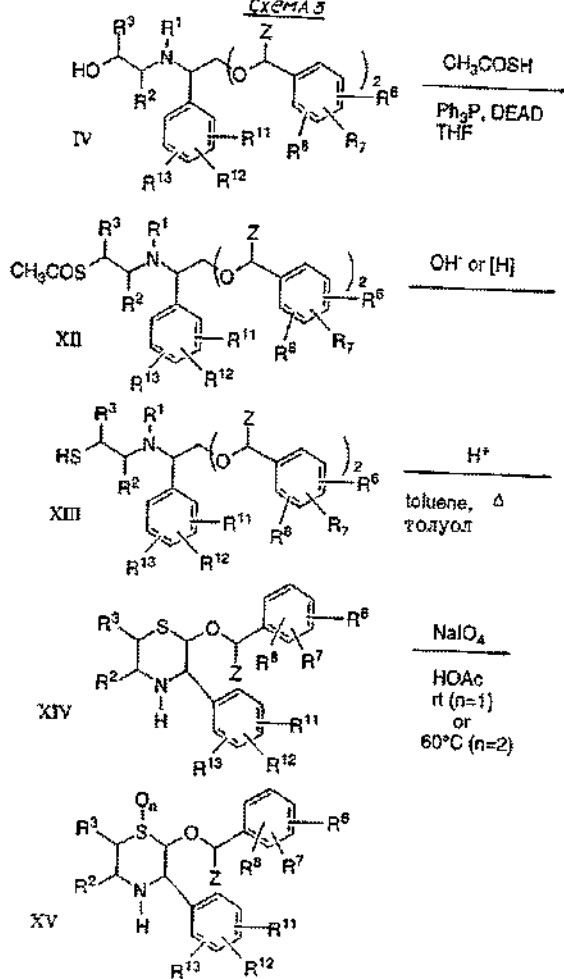
## SCHEME 2

Схема 2



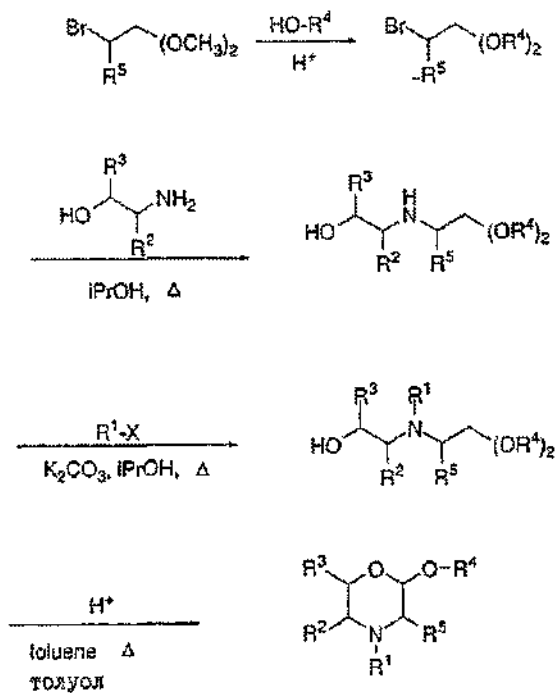
## SCHEME 3

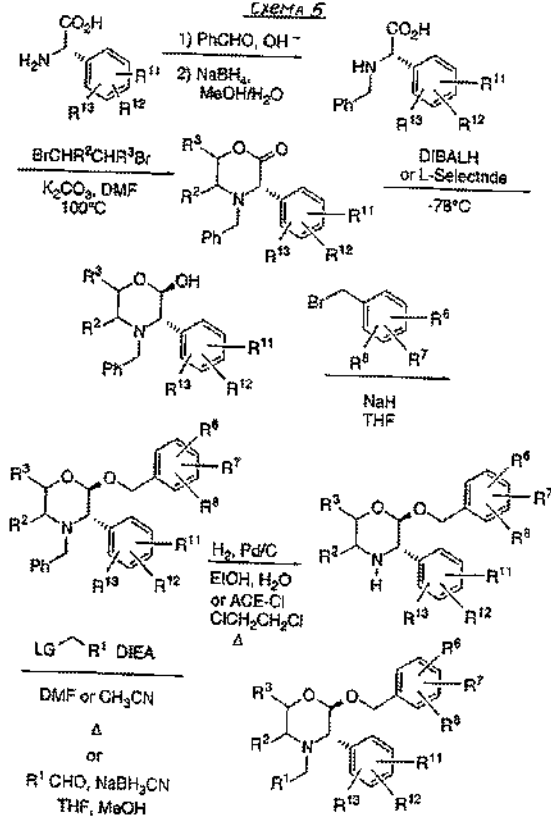
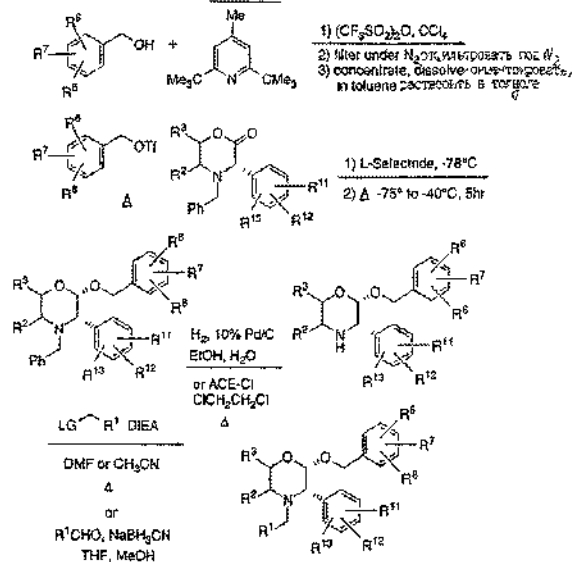
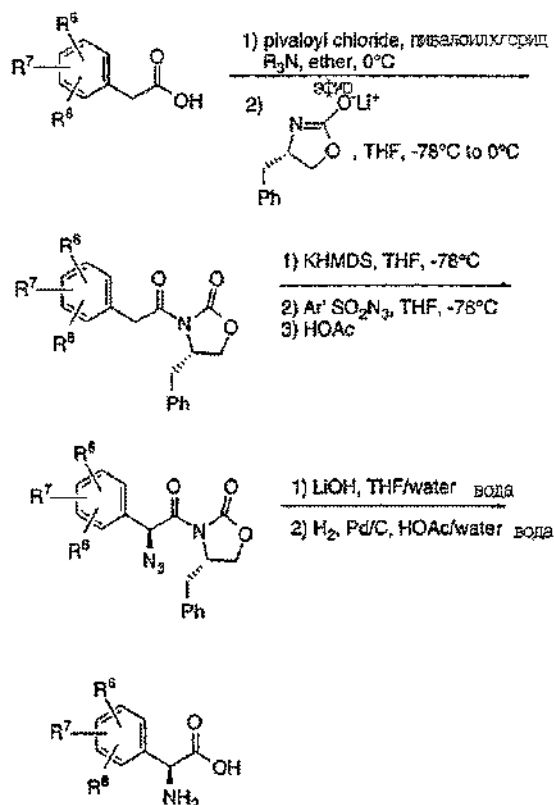
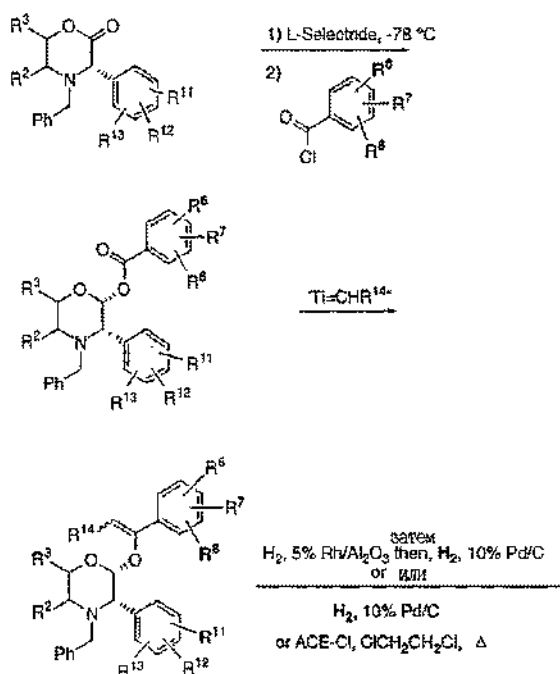
Схема 3



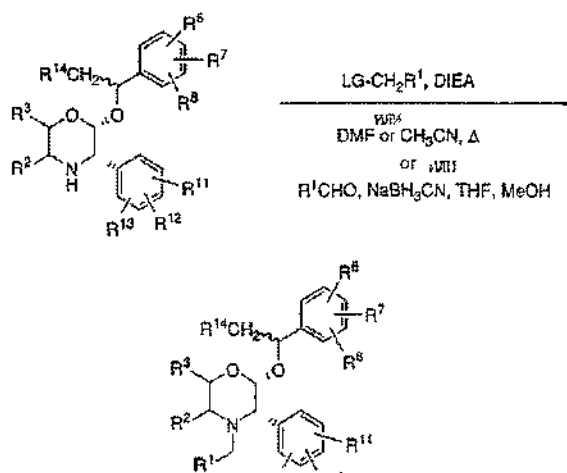
## SCHEME 4

Схема 4

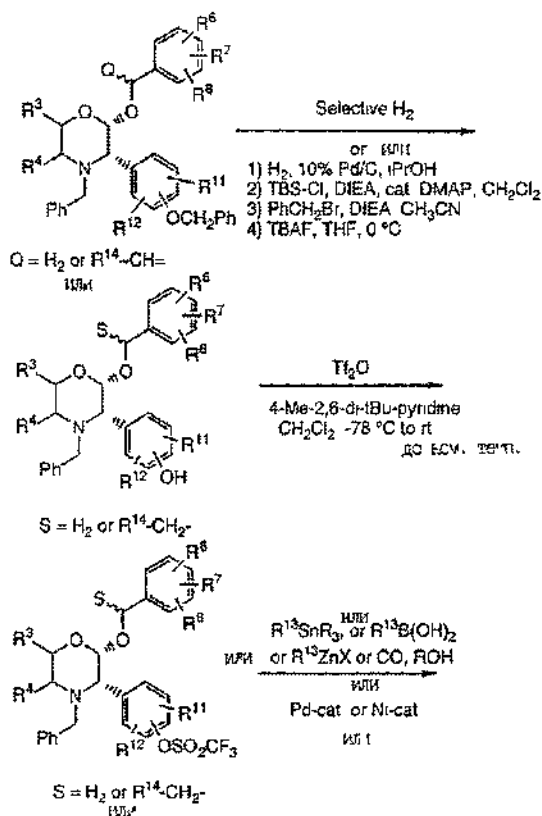


SCHEME 5  
Схема 5SCHEME 6  
Схема 6SCHEME 7  
Схема 7SCHEME 8  
Схема 8

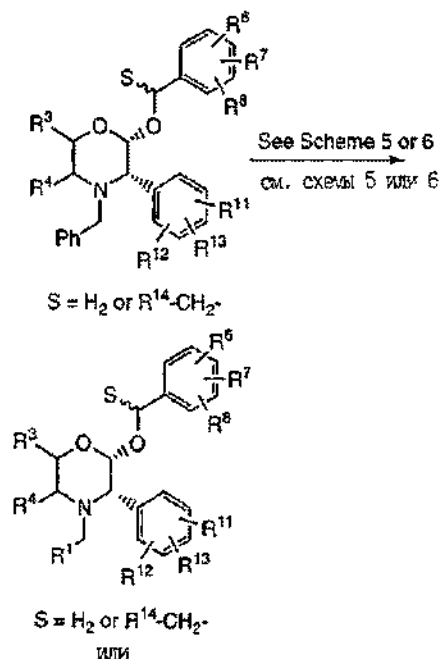
SCHEME 8 (CONT'D)  
СХЕМА 8 (продолж.)



SCHEME 9  
СХЕМА 9



SCHEME 9 (CONT'D) (продолжение)



Соединения по данному изобретению, в которых  $X = Y = O$ , можно получить по общему пути, показанному в общих чертах на Схеме 1. Так, замещенный подходящим образом  $\alpha$ -бромфенилацетальдегид, диметилацеталь 1 (полученный по способу Jacobs, Journal of the American Chemical Soc., 1953, 75, 550) может быть превращен в дибензилацеталь 11 путем перемешивания 1 и небольшого избытка бензильного спирта в присутствии кислотного катализатора с сопутствующим удалением метанола. Алкилирование замещенного аминоспирта бензилбромидом 11 может дать N-алкиламиноспирт 111, применение хирального аминоспирта привело бы к образованию диастереомеров и они могут быть отделены на этой стадии (или на более поздней) при помощи стандартных хроматографических способов. N-алкилирование или N-ацилирование 111 может дать диалкил- или ацил/алкиламиноспирт 1Y, в котором группа  $R^1$  может служить в качестве защитной группы или использоваться в качестве заместителя или превращаться в заместитель в конечном целевом соединении. Циклизация с образованием замещенного морфолина Y может быть реализована нагреванием раствора 1Y с применением кислотного катализатора. Диастереомеры Y, которые могут образоваться, можно разделить при помощи стандартных хроматографических способов. Если  $R^1$  является защитной группой, ее можно удалить при помощи известных способов (Greene, T. W., Wuts, P. g. M. Protective groups in Organic Synthesis, 2nd ed., John Wiley and Sons, Inc., New York, 1991). Если получение 1-Y приводит к образованию энантиомеров, их можно разделить алкилированием или ацилированием Y ( $R^1 = H$ ) с вспомогательным хиральным веществом, разделение образованных таким образом

диастереомеров известными хроматографическими способами и удалением хирального вспомогательного вещества с образованием энантиомеров У. Альтернативно, диастереомеры У могут быть разделены посредством фракционной кристаллизации из подходящего растворителя солей диастереомеров, образованных У и хиральной органической кислотой.

Соединения по данному изобретению, в которых  $X = O$  и  $Y = CH_2$ , можно получить по общему способу, показанному в общих чертах на Схеме 2. Так, N-метокси-N-метиламид защищенного фенилглицина У1 (полученный из карбоновой кислоты через смешанный ангидрид по процедуре Rapoport, *Journal of Organic Chemistry*, 1985, 50, 3972) может быть применен для ацилирования еноля лития метилдиэтилфосфоната с образованием кетофосфоната УП. Натриевую соль УП можно конденсировать с подходящим образом замещенным бензальдегидом, получая  $\alpha,\beta$ -ненасыщенный кетон УШ. Восстановление кетона и удаление трет-бутилкарбаматной защитной группы может дать аминспирт IX, диастереомеры, которые могут образоваться, могут быть разделены на этой (или более поздней) стадии при помощи стандартных хроматографических способов. Этерификация IX по Уильямсону с применением замещенного хлорацетата с последующим нагреванием может привести к образованию морфолина X. Восстановление двойной связи и амида карбонила могут быть выполнены прямым способом с образованием замещенного морфолина XI. Если получение У1 - X1 приводит к образованию энантиомеров, их можно разделить алкилированием или ацилированием XI ( $R^1 = H$ ) хиральным вспомогательным веществом, разделением образованных таким образом диастереомеров при помощи известных хроматографических способов и удалением хирального вспомогательного вещества с образованием энантиомеров XI. Альтернативно, диастереомеры XI можно разделить фракционной кристаллизацией из подходящего растворителя солей XI с хиральной органической кислотой. Если желательно, чтобы  $R^1$  был не H, азот морфолина XI может быть далее функционализирован при помощи стандартных способов алкилирования или ацилирования вторичных аминов. Если желательно, чтобы  $R^2$  был не H, морфолин X может быть превращен в карбинолкарбамат ( $R^1 = RO_2C$ ,  $R^2 = OH$ ), промежуточный продукт, который мог бы проалкилирован и дал бы вариацию в  $R^2$ .

Соединения по данному изобретению, в которых  $X = S - (O)_n$  ( $n = 0, 1, 2$ ) и  $Y = O$ , можно получить по общему способу, показанному в общих чертах на Схеме 3. Так, спирт 1У (полученный в Схеме 1) можно превратить в тиацетат ХП при помощи известных процедур (Volante, *P.P. Tetrahedron Letters*, 1981, 22, 3119). Расщепление сложноэфирной части с образованием тиола ХШ можно получить при помощи водного основания или восстановлением, в зависимости от ограничений, налагаемых другими присутствующими функциональными группами. Циклизация ХШ до тиоморфолина Х1У может быть выполнена нагреванием раствора ХШ и с применением хи-

слотного катализатора. Окисление Х1У при помощи метаперiodата натрия в уксусной кислоте может дать сульфоксид или сульфон ХУ. Диастереоизомеры Х1У или ХУ, которые могут образоваться, можно разделить при помощи стандартных хроматографических способов. Если  $R^1$  является защитной группой, его можно удалить при помощи известных процедур (Greene, T.W., Wuts, P.G.M. *Protective groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., John Wiley and Sons, Inc., New York, 1991).

Если получение ХП-ХУ ведет к образованию энантиомеров, их можно разделить алкилированием или ацилированием Х1У или ХУ ( $R^1 = H$ ) с хиральным вспомогательным веществом, разделением образованных таким образом диастереоизомеров известными хроматографическими способами и удалением хирального вспомогательного вещества, с получением энантиомеров Х1У или ХУ. Альтернативно, диастереоизомеры Х1У или ХУ можно разделить фракционной кристаллизацией из подходящего растворителя диастереоизомерных солей, образованных Х1У или ХУ и хиральной органической кислотой.

Соединения данного изобретения, в которых  $X = Y = O$ , можно получить по общему способу, показанному в общих чертах на Схеме 4. Так, подходящим образом замещенный  $\alpha$ -бромацетальдегид, диметилацеталь (полученный при помощи способа Jacobs, *Journal of the American Chemical Soc.*, 1953, 75, 5500) может быть превращен в ацеталь путем перемешивания и при небольшом избытке подходящего спирта в присутствии кислотного катализатора с сопутствующим удалением метанола. Алкилирование замещенного аминспирта бромидом может дать N-алкиламинспирт, применение хирального аминспирта привело бы к образованию диастереоизомеров и их можно разделить на этой (или более поздней) стадии при помощи стандартных хроматографических способов. N-алкилирование или N-ацилирование может дать диалкил- или ацил/алкил-аминспирт, в котором группа  $R^1$  может служить в качестве защитной группы или может быть использована в качестве заместителя или превращена в заместитель в конечном целевом соединении. Циклизация с образованием замещенного морфолина может быть реализована нагреванием раствора с кислотным катализатором. Диастереоизомеры, которые могут образоваться, можно разделить при помощи стандартных хроматографических способов. Если  $R^1$  является защитной группой, его можно удалить при помощи известных способов (Greene, T.W., P.G.M. *Protective groups in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley and Sons, Inc., New York, 1991). Если получение таких соединений приводит к образованию энантиомеров, их можно разделить алкилированием или ацилированием конечного продукта ( $R^1 = H$ ) с хиральным вспомогательным веществом, разделением диастереоизомеров, образованных таким образом, при помощи известных хроматографических способов и удалением хирального вспомогательного вещества с получением желаемых энантиомеров. Альтернативно, диастереоизомеры можно разделить фракционной кристаллизацией из подходящего растворителя диастереоизомерных солей,

образованных этим соединением и хиральной органической кислотой

Один способ синтеза энантиомерно чистых замещенных морфолинов иллюстрирован в Схеме 5. Защита энантиомерно чистого фенилглицина в виде N-бензильного производного с последующим двойным алкилированием производным 1,2-дибромэтана приводит к образованию морфолина

Восстановление активным гидридным реагентом, таким как диизобутилалюминийгидрид, литийалюминийгидрид, литийтри(втор-бутил)-боргидрид (L-Селектрид®), или другими восстанавливающими агентами приводит к образованию преимущественно 2,3-транс-производных морфолина. Алкилирование спирта, удаление защитной группы на азоте (например, с палладиевым катализатором гидрирования или с 1-хлорэтилхлорформатом (Olofson, J. Org. Chem., 1984, 2081 и 2795) и алкилирование азота (причем R<sup>1</sup>CO<sub>2</sub>- или R<sup>1</sup>CHO= подходящим определением R<sup>1</sup>, а L-G является подходящей отщепляемой группой) приводит к образованию 2,3-транс-соединений

Один способ получения энантиомерно чистых 2,3-цис-морфолинов иллюстрирован в Схеме 6. В первой стадии образование трифторметансульфонатного сложного эфира подходящих бензиловых спиртов (в частности, бензиловых спиртов, которые замещены отнимающими электрон группами, такими как -NO<sub>2</sub>, -F, -Cl, -Br, -COR, -CF<sub>3</sub> и т.д.) проводили в присутствии неактивного основания в инертном растворителе. Другими отщепляемыми группами, которые также можно использовать, являются иодид, мезилат, тозилат, п-нитрофенилсульфонат и т.п. Подходящими основаниями являются 2,5-ди-трет-бутилпиридин, 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридин, диизопропилэтиламин, карбонат калия, карбонат натрия и т.п. Подходящими растворителями являются толуол, гексан, бензол, тетрагидрид углерода, дихлорметан, хлороформ, дихлорэтан и т.п. и их смеси. Затем добавляют отфильтрованный раствор трифлата к раствору промежуточного продукта, образовавшегося при контактировании морфолина с активным гидридным реагентом, таким как диизобутилалюминийгидрид, литийалюминийгидрид или литийтри(втор-бутил)-боргидрид (L-Селектрид®), при низкой температуре, предпочтительно, от -78°C до -20°C. После нескольких часов при низкой температуре обработка и очистка обеспечивает преимущественно 2,3-цис-замещенные продукты, которые могут быть доведены до конечных соединений, как показано в Схеме 6.

Энантиомерно чистые фенилглицины, замещенные в фенильном кольце, можно получить по способу, показанному в Схеме 7 (D. A. Evans, et al., J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 4011).

Способы получения азот алкилирующих агентов R<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>X, применяемых в Схеме 5 и Схеме 6, основаны на известных в литературе способах (для R<sup>1</sup> = 3-(1,2,4-триазол-5-ил) или 5-(1,2,4-триазол-3-он)-ил и X = Cl, см. Yanagisawa, J., Hirata, Y., Jshii, Y., Journal of Medicinal Chemistry, 27, 849 (1984), для R<sup>1</sup> = 4-((2H)-имидазол-2-он)-ил или 5-

(4-этоксикарбонил)-(2H)-имидазол-2-он)-ил X = B, см. Duschinsky, R., Dolan, L. A. Journal of the American Chemical Society, 70, 657 (1948)).

Один способ получения энантиомерно чистых 2,3-цис-морфолинов, замещенных в α-положении C2 бензильного эфира, показан в Схеме 8. Так, замещенный 2-морфолинон (полученный, как описано в Схеме 5) реагирует с активным гидридным реагентом, таким как диизобутилалюминийгидрид, литийалюминийгидрид или литийтри(втор-бутил)-боргидрид, и полученный промежуточный продукт реакции гасят замещенным бензоилгалогенидом, ангидридом или другим реагентом переноса активированного ацила. Обработка водой дает 2-бензоилокси производное, показанное на Схеме 8. Это соединение превращают в соответствующий простой эфир енола при помощи "илида титана", получаемого из реагентов, таких как μ-хлор-μ-метиле-

[бис(циклопентадиенил)титан]диметилалюминий ("Tebbe Reagent", Tebbe, F. N., Parshall, G. W., Reddy, G. S., Journal of the American Society (Chemical), 100, 3611 (1978)), диметилтитаноцен (Petasis, N. A., Bzowej, E. J., Journal of the American Chemical Society, 112, 6392 (1990)), или реагента, полученного восстановлением 1,1-дибромалканов цинком и тетрагидридом титана в присутствии N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина (Takai, K. et al., Journal of Organic Chemistry, 52, 4412 (1987)), где R<sup>14</sup>-CH<sub>2</sub>=Z. Полученный простой эфир енола восстанавливают до его насыщенного аналога гидрированием в присутствии катализатора на основе родия, такого как родий на алюминии или на угле, если желательно последующее удаление N-бензильной группы на азоте морфолина, гидрирование можно проводить в присутствии катализатора палладия на угле. Если при этом получают диастереоизомеры, их можно разделить при помощи хроматографических способов или перекристаллизацией смеси диастереоизомеров. Образование из полученных морфолинов конечного продукта проводят способами, аналогичными показанным на Схемах 5 и 6.

Способы, при помощи которых замещение в C-3 фенильного кольца может быть введено или изменено, показаны на Схеме 9. Так, замещенный морфолин можно получить, как описано на Схеме 5, 6 или 8 из энантиомерно чистого бензилоксизамещенного арилпипидина (полученного, как описано в литературе), например, L-п-бензилоксифенилглицин можно получить согласно процедуре Kamija, et al., Tetrahedron Letters, 35, 323 (1979)) или при помощи способов, описанных в Схеме 7. Избирательное расщепление простого бензильного эфира через гидрогенолиз или необязательный гидрогенолиз с последующей цепью синтеза, показанной в Схеме 9, может дать защищенный подходящим образом фенольный промежуточный продукт. Фенол может быть превращен в соответствующий арилтрифлат (как показано или с применением N-фенилтрифторметансульфонамида в присутствии третичного амина в метиленхлориде) и трифлат превращают в желаемую функциональную группу при помощи способов с катализом палладием или никелем, описанных в Rutter, Synthesis, 735 (1993).

(и ссылки в этой работе) Доведение до желаемого конечного продукта можно выполнять, как описано на Схеме 5 или 6

Целевые соединения Формулы 1, полученные в соответствии с реакциями, описанным выше, могут быть выделены и очищены обычными способами, например, экстракцией, осаждением, фракционной кристаллизацией, хроматографией и т.п.

Соединения по данному изобретению способны образовывать соли с различными неорганическими и органическими кислотами и основаниями и эти соли также находятся в объеме этого изобретения. Примеры таких солей с кислотами включают ацетат, адипат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, дифосфат, этансульфонат, фумарат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, 2-гидроксиэтилсульфонат, метансульфонат, лактат, малат, малеат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, нитрат, оксалат, памоат, персульфат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, салицилат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тозилат и ундеканат. Соли с основаниями включают в себя соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли с алюминием или цинком, соли с органическими основаниями, такие как соли дициклогексиламина, N-метил-D-глюкамина (меглумина), и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.д. Также, основные азотсодержащие группы могут быть квартернизованы такими агентами, как низший алкилгалогениды, такие как метил-, этил-, пропил- и бутилхлорид, бромиды и иодиды, диалкилсульфаты, такие как диметил-, диэтил-, дибутил-, димилсульфаты, длинноцепочечные галогениды, такие как децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и иодиды, алкилгалогениды, такие как бензилбромид и др. Предпочтительны нетоксичные физиологически приемлемые соли, хотя применимы также и другие соли, например, соли, применяемые в выделении и очистке продукта.

Эти соли можно получить общепринятыми способами, такими как взаимодействие свободного основания продукта с одним или более эквивалентами подходящей кислоты в растворителе или в среде, в которых эта соль нерастворима, или в растворителе, таком как вода, который удаляют в вакууме или лиофилизацией или анионообменом существующей соли на другой анион на подходящей ионообменной смоле.

Хотя реакционные схемы, описанные здесь, представлены в общем виде, специалистам в области органического синтеза будет понятно, что одна или более функциональных групп, присутствующих в конкретном соединении формулы 1, может сделать эту молекулу несовместимой с конкретной последовательностью синтеза. Во всех случаях следует выбрать конкретные условия реакции, в том числе реагенты, температуру и время, таким образом, чтобы они согласовались с природой функциональных групп, присутствующих

в молекуле

Следующие примеры даны с целью иллюстрации данного изобретения и не предназначены для ограничений объема или сущности данного изобретения.

#### ПРИМЕР 1

(+/-)- $\alpha$ -бромфенилацетальдегид, 3,5-бис(трифторметил) бензилацеталь

Раствор 2,50г (10,2ммоль) диметилацетата  $\alpha$ -бромфенилацетальдегида, 8,00г (32,8ммоль) 3,5-бис(трифторметил)бензилового спирта и 0,50г (2,6ммоль) моногидрата п-толуолсульфокислоты, в 10мл толуола перемешивали в вакууме (35мм рт.ст.) при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь распределяли между 100мл простого эфира и 50мл насыщенного раствора водного бикарбоната натрия и слои разделяли. Органический слой промывали 25мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Флеш-хроматография на 200г силикагеля с применением 9:1 (об/об) смеси гексан/метилхлорид в качестве элюента дала 5,41г (81%) указанного в заглавии соединения в виде твердого вещества, т.пл. 79 - 82°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР 4,47 и 4,62 (AB кв, 2H, J = 12,5), 4,78 - 4,93(2H), 5,09 и 5,21 (AB к, 2H, J = 7,7) 7,31 - 7,44 (м, 7H), 7,70 (прибл. с, 1H), 7,82 (прибл. с, 1H), 7,84 (прибл. с, 2H).

ИК (тонкая пленка) 1363, 1278, 1174, 1130, 704, 682.

Анализ. Рассчит. для C<sub>28</sub>H<sub>17</sub>BrF<sub>12</sub>O<sub>2</sub>

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

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

#### ПРИМЕР 2

(+/-)-N-(2-гидроксиэтил)-фенилглидиналь, 3,5-бис(трифторметил)-бензилацеталь

Раствор 1,50г (2,2ммоль) 3,5-бис(трифторметил)-бензилацетата (+/-)- $\alpha$ -бромфенилацетальдегида (Пример 1), 100мг (0,67ммоль) иодида натрия и 3мл этаноламина в 6мл изопропанола нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 20 часов. Раствор охлаждали и концентрировали до примерно 25% исходного раствора в вакууме. Концентрированный раствор распределяли между 50мл эфира и 20мл 2N водного раствора гидроксида натрия и слои разделяли. Органический слой промывали 20мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Флеш-хроматография на 50г силикагеля с применением 65:35 (об/об) смеси эфир/гексан в качестве элюента дала 1,18г (83%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР 2,66 (шир. с, 2H), 2,61 и 2,68 (дд AB к, 2H, J<sub>AB</sub> = 12,4 J<sub>2,61</sub> = 6,8, 6,2, J<sub>2,68</sub> = 6,2, 6,2) 3,57 и 3,66 (дд AB, к, 2H, J<sub>AB</sub> = 10,8, J<sub>3,57</sub> = 6,2, 6,2, J<sub>3,66</sub> = 6,8, 6,2), 4,02 (д, 1H, J = 7,0), и 4,37 и 4,64 (AB к, 2H, J = 12,5), 4,80 и 4,87 (AB к, 2H, J = 12,8), 4,87 (д, 1H, J = 7,0), 7,31 - 7,40 (7H), 7,73 (прибл. с, 1H), 7,81 (прибл. с, 3H).

ИК (чистый) 3342, 1456, 1373, 1278, 1173, 1128, 704, 682,

FAB-MS 650 (M + 1)<sup>+</sup>

Анализ. Рассчит. для C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>F<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>

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

Найдено С, 51,80, Н, 3,67, N, 2,10, F, 35,41

#### ПРИМЕР 3

(+/-)-N-(2-гидроксиэтил)-N-(проп-2-енил)фенилглициналь, 3,5-бис(трифторметил)бензилцеталь

Смесь 1,45г (2,2ммоль) 3,5-бис(трифторметил)бензилацетала (+/-)-N-(2-гидроксиэтил)фенилглициналь (Пример 2), 1,0г (7,2ммоль) хлорида калия, 3,0мл (35,0ммоль) апилиброма и 15мл этанола перемешивали при 60°C в течение 20 часов. Смесь охлаждали, распределяли между 100мл эфира и 25мл воды и слои разделяли. Органический слой сушили над сульфатом магния. Водный слой экстрагировали 100мл эфира, эфирный экстракт сушили и объединяли с исходным органическим слоем. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Флеш-хроматография на 50г силикагеля с применением смеси гексан/эфир в качестве элюента дала 1,38г (88%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР 2,40 (дт, 1H, J = 13,2, 2,8), 2,93 - 3,08 (3H), 3,30 (дт, 1H, J = 12,0, 2,8, 1,6), 3,54 (ш м, 2H), 3,65 (дт, 1H, J = 10,0, 2,8), 4,23 (д, 1H, J = 8,4), 4,52 и 4,58 (AB к, 2H, J = 12,4), 4,85 и 4,95 (AB к, 2H, J = 12,4), 5,25 (д, 1H, J = 9,6), 5,28 (д, 1H, J = 16,4), 5,39 (д, 1H, J = 8,4), 5,81 (м, 1H), 7,24 - 7,40 (7H), 7,68 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,86 (с, 2H).

ИК (чистый) 3457, 1362, 1278, 1174, 1132, 1056, 759, 705, 682.

FAB-MS 690(M + 1)<sup>+</sup>

Анализ. Рассчит для C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>F<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>

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

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

#### ПРИМЕР 4

(+/-)-2-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-фенилморфолин

Стадия А

Раствор 850мг (1,2ммоль) (3,5-бис(трифторметил)бензилацетала (+/-)-N-(2-гидроксиэтил)-N-(проп-2-енил)фенилглициналь (Пример 3) и 700мг (3,7ммоль) моногидрата п-толуолсульфокислоты в 15мл толуола нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 1,5 часов. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между 100мл эфира и 25мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Слои разделяли, органический слой промывали 25мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Флеш-хроматография на 30г силикагеля с применением 50:1 (об/об) смеси гексан/эфир в качестве элюента дала 426мг (78%) N-алкилморфолинов, которые использовали без дальнейшей очистки.

Стадия В

В 50мл-овую 2-горлую колбу, снабженную пробкой и коротким дистиллятором, помещали N-аллилморфолинов (Пример 4, Стадия А), (540мг, 1,2ммоль) и 80мг (0,09ммоль) трис(трифенилфосфин)родий-хлорида (катализатором Уилкинсона) в 25мл смеси 4:1 (об/об) ацетонитрил/вода. Реакционную смесь нагревали до кипения и растворитель отгоняли из реакционной смеси. Объем реакционной смеси поддерживали между 10 и 20мл путем добавления растворителя

через закрываемое пробкой горло колбы. Через 1ч и 4ч реакционную смесь добавляли дополнительные части 80г катализатора Уилкинсона. Через 6 часов реакционную смесь охлаждали и распределяли между 75мл эфира и 50мл воды. Слои разделяли и органический слой сушили над сульфатом магния. Водный слой экстрагировали 75мл эфира, этот экстракт сушили и объединяли с первоначальным органическим слоем. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Флеш-хроматография на 35г силикагеля с применением смеси 1:1 (об/об) эфир/гексан в качестве элюента дала 200мг транс-изомера и 130мг смеси цис- и транс-изомеров (всего 68%). Хроматография смеси на 8г силикагеля с применением смеси 4:1 (об/об) гексан/эфир в качестве элюента дала 64мг цис- и 57мг смеси цис- и транс-изомеров указанного в заголовке соединения. Для транс-изомера <sup>1</sup>H-ЯМР 2,03 (ш с, 1H), 2,94 (ддд, 1H, J = 11,0, 2,5, 2,5), 3,08 (дт, 1H, J = 11,0, 3,2), 3,71 (д, 1H, J = 7,0), 3,83 (дт, 1H, J = 11,2, 2,8), 4,05 (ддд, 1H, J = 11,2, 3,2, 3,2), 4,43 (д, 1H, J = 7,0), 4,53 и 4,88 (AB к, 2H, J = 13,3), 7,26 - 7,45 (7H), 7,70 (с, 1H).

ИК (чистый) 3333, 2859, 1456, 1374, 1278, 1173, 1131, 1082, 757, 702, 682.

FAB-MS 406(M + 1)<sup>+</sup>

Анализ. Рассчит для C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>2</sub>

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

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

Для цис-изомера <sup>1</sup>H-ЯМР 2,10 (ш с, 1H), 3,13 (дд, 1H, J = 12,4, 3,0), 3,26 (дт, 1H, J = 12,4, 3,6), 3,65 (дд, 1H, J = 11,6, 3,6), 4,07 (дт, 1H, J = 11,6, 3,0), 4,14 (д, 1H, J = 2,4), 4,52 и 4,82 (AB, к, 2H, J = 13,6), 4,76 (д, 1H, J = 2,4), 7,30 - 7,42 (6H), 7,70 (с, 1H).

FAB-MS 406 (M + 1)<sup>+</sup>

#### ПРИМЕР 5

(+/-)-2-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-фенил-4-метилкарбоксамидоморфолин

Раствор 105мг (0,26ммоль) транс-изомера (+/-)-2-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-фенилморфолина (Пример 4) и 0,09мл (0,50ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 3мл ацетонитрила обрабатывали 90мг (0,50ммоль) иодацетамида и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Раствор концентрировали в вакууме и остаток распределяли между 20мл этилацетата и 10мл 0,5н водного раствора кислого сульфата калия. Слои разделяли, органический слой промывали 10мл 5% водного раствора тиосульфата натрия, 10мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, 10мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Флеш-хроматография на 5г силикагеля с применением смеси 2:1 (об/об) этилацетат/гексан в качестве элюента дала 99мг (82%) транс-изомера указанного в заголовке соединения в виде масла. <sup>1</sup>H-ЯМР 2,56 (дт, 1H, J = 3,2, 11,6), 2,67 и 3,16 (AB к, 2H, J = 16,4), 2,98 (дт, 1H, J = 12,0, 1,8), 3,30 (д, 1H, J = 7,0), 3,86 (дт, 1H, J = 3,2, 12,0), 4,08 (ддт, 1H, J = 11,6, 3,2, 1,6), 4,48 и 4,84 (AB, к, 2H, J = 13,2), 4,49 (д, 1H, J = 7,0), 5,98 (ш с, 1H), 6,83 (ш с, 1H), 7,33 (прибл с 7H), 7,70 (с, 1H).

ИК (чистый) 3445, 2838, 1682, 1278, 1173, 1132, 760, 704, 682,

FAB-MS 463 (M + 1)<sup>+</sup>

Анализ. Рассчит для C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>3</sub>

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

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

Аналогичный процесс проводили с 40мг (0,99ммоль) цис-изомера (+/-)-2-(3,5-бис(трифторметил)-бензилокси)-3-фенил-морфолина (Пример 4) с применением 0,035мл (0,2ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и 37мг (0,2ммоль) иодацетамида в реакции. Дальнейшая обработка и флеш-хроматография дали 30мг (65%) цис-изомера указанного в заглавии соединения в виде масла

<sup>1</sup>H-ЯМР 2,54 и 3,04 (AB к 2H, J = 16,9), 2,63 (дт, 1H, J = 3,6, 12,0), 3,04 (д, 1H, J = 11,6), 3,65 (д, 1H, J = 2,8), 3,71 (ддт, 1H, J = 11,6, 3,2, 1,2), 4,21 (дт, 1H, J = 11,6, 2,4), 4,44 и 4,89 (AB к 2H, J = 13,6), 4,71 (д, 1H, J = 2,8), 5,86 (ш с, 1H), 7,15 (ш с 1H), 7,27 - 7,45 (7H), 7,73 (с, 1H),

FAB-MS 463(M+1)<sup>+</sup>

ПРИМЕР 6

(+/-)-2-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-фенил-4-метоксикарбонилметилморфолин

Раствор 150мг (0,37ммоль) транс-изомера (+/-)-2-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-фенилморфолина (Пример 4) и 0,18мл (1,00ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2мл ацетонитрила обрабатывали 0,095мл (1,00ммоль) метилбромацетата и полученный раствора перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Раствор концентрировали в вакууме и остаток распределяли между 20мл этилацетата и 5мл 0,5н водного раствора кислого сульфата калия. Слои разделяли, органический слой промывали 10мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Флеш-хроматография на 10г силикагеля с применением смеси 4:1 (об/об) гексаны/эфир в качестве элюента дала 164мг (93%) транс-изомера указанного в заглавии соединения в виде масла. <sup>1</sup>H-ЯМР 2,79 (дт, 1H, J = 3,2, 11,2), 2,93 (дт, 1H, J = 11,2, 1,6), 3,52 (д, 1H, J = 7,2), 3,63 (с, 3H), 3,92 (дт, 1H, J = 2,8, 11,6), 4,04 (ддд, 1H, J = 11,6, 3,2, 1,6), 4,45 и 4,84 (AB, к 2H, J = 13,2), 4,46 (д, 1H, J = 7,2), 7,31 - 7,38 (м, 6H), 7,68 (с, 1H),

ИК (чистый) 2861, 1744, 1455, 1375, 1346, 1278, 1170, 887, 759, 704, 682,

FAB-MS 478(M + 1)<sup>+</sup>

Анализ. Рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>4</sub>

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

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

ПРИМЕР 7

N-метокси-N-метил-(N-трет-бутоксикарбонил)-фенилглицинамид

Раствор 20,0г (79,9ммоль) (N-трет-бутоксикарбонил)-фенилглицина в 150мл этилацетата при -10°C обрабатывали 8,8мл (79,7ммоль) 4-метилморфолина. Изобутилхлорформат (10,3мл, 79,7ммоль) добавляли каплями в течение 10 минут при поддержании температуры при -10°C, полученную суспензию перемешивали в холодном виде в течение 15 минут. Смесь обрабатывали 11,6г (119ммоль) N,O-

диметилгидроксиламина HCl. Вторую порцию 4-метилморфолина (13,0мл, 119,0ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 15 минут и в течение 2 часов при 25°C. Реакционную смесь распределяли между 100мл этилацетата и 100мл 10% водного раствора лимонной кислоты и слои разделяли. Органический слой промывали 100мл насыщенного раствора в воде бикарбоната натрия, 100мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Кристаллизация из гексана при -20°C в течение 72 часов дала 8,0г (34%) указанного в заглавии соединения в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР 1,4 (с, 9H), 3,20 (с, 3H), 3,40 (с, 3H), 5,80 (м, 2H), 7,40 (м, 5H)

ПРИМЕР 8

Диэтил(2-оксо-3-трет-бутоксикарбамидо-3-фенил)пропилфосфонат

Раствор 7,45мл (51,0ммоль) диэтилметилфосфоната в тетрагидрофуране при -78°C обрабатывали 31,8мл (51,0ммоль) 1,6М n-бутиллития в растворе гексанов и полученную смесь перемешивали холодной в течение 30 минут. Раствор 4,0г (14,0ммоль) N-метокси-N-метил-(N-трет-бутоксикарбонил)фенилглицинамида (Пример 7) в 20мл тетрагидрофурана добавляли и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 минут и при 25°C в течение 15 минут. Реакционную смесь гасили 150мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, разбавляли 300мл этилацетата и слои разделяли. Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Флеш-хроматография на силикагеле с применением смеси 7:3 (об/об) этилацетат/гексаны в качестве элюента дала 4,8г (92%) указанного в заглавии соединения в виде масла. <sup>1</sup>H-ЯМР 1,20 - 1,42 (15H), 2,84 (дд, 1H), 3,20 (дд, 1H), 4,00 - 4,20 (м, 4H), 5,50 (д, 1H), 5,94 (б с 1H), 7,32 (м, 5H)

ПРИМЕР 9

N-трет-бутоксикарбонил-1-фенил-2-оксо-4-(3,5-бис(трифторметил)-фенил)-бут-3-енамид

Раствор 4,80г (12,5ммоль) диэтил (2-оксо-3-трет-бутоксикарбамидо-3-фенил)пропилфосфоната (Пример 8) в 20 ТТФ добавляли каплями к суспензии 1,05г (26,3ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) гидроксида натрия в 30мл тетрагидрофурана при 0°C. После 15мин, 2,06мл (12,5ммоль) 3,5-бис(трифторметил)бензальдегида медленно добавляли и полученную смесь перемешивали холодной в течение 15 минут. Реакционную смесь гасили 50мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, разбавляли 50мл этилацетата и слои разделяли. Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Флеш-хроматография на силикагеле с применением смеси 19:1 (об/об) и затем смеси 9:1 (об/об) этилацетата/петролейный эфир в качестве элюента дала 3,30г (56%) указанного в заглавии соединения в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР 1,40 (с, 9H), 5,38 (д, 1H), 5,90(д, 1H), 6,80 (д, 1H), 7,39 (м, 5H), 7,70 (с, 1H), 7,84 (с, 3H)

ПРИМЕР 10

1-фенил-2-гидрокси-4-



(3,5-бис(трифторметил)фенил)-бут-3-ен-амин HCl  
 Раствор 1,00г (2,1ммоль) N-трет-бутоксикарбонил-1-фенил-2-оксо-4-(3,5-бис(трифторметил)фенил)-бут-3-енамина (Пример 8) в 30мл метанола при 0°C обрабатывали 241мг (6,3ммоль) боргидрида натрия. После 30 минут реакционную смесь гасили 50мл воды и концентрировали в вакууме для удаления метанола. Смесь распределяли между 100мл этилацетата и 50мл воды и слои разделяли. Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Кристаллизация из смеси эфир/гексаны дала 680мг (68%) указанного в заглавии соединения в виде смеси 5:1 диастереоизомеров (каждый из которых защищен в виде трет-бутилкарбамата).

<sup>1</sup>H-ЯМР (\* указаны сигналы присутствующего в меньшем количестве диастереоизомера) 1,40 (с, 9H), 4,80 (дд, 1H), 4,90 (ш с, 1H), 5,20 (ш д, 1H), 6,30 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H\*), 6,70 (дд, 1H), 6,80 (дд, 1H\*), 7,40 (м, 5H), 7,80 (м, 3H).

Раствор Бок-защищенного указанного в заглавии соединения в метаноле (насыщенном HCl) оставляли стоять в течение 72 часов. Раствор концентрировали в вакууме. Перекристаллизация полученного твердого вещества из смеси эфир/гексаны дала 500мг (80%) указанного в заглавии соединения HCl в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР 4,20 (ш с, 1H), 4,40 (д, 1H), 6,20 (дд, 1H), 6,60 (дд, 1H), 7,30 (м, 5H), 7,80 (м, 3H).  
 Указанное в заглавии соединение HCl растворяли в этилацетате и 1Н водном растворе гидроксида натрия. Слои разделяли, органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме, получая указанное в заглавии соединение в виде свободного основания.

#### ПРИМЕР 11

2-(2-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этинил)-3-фенил-5-оксоморфолин

Раствор 1,95г (5,2ммоль) 1-фенил-2-гидрокси-4-(3,5-бис(трифторметил)фенил)-бут-3-енамина (ПРИМЕР 10) в 20мл толуола добавляли к суспензии 250мг (6,2ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) гидрида натрия в 30мл толуола и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Медленно прибавляли раствор 0,60мл (1,15ммоль) этилхлорацетата в 5мл толуола и полученную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали, гасили 50мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, разбавляли 50мл этилацетата и слои разделяли. Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Флеш-хроматография с применением смеси этилацетат/гексаны (4:1, а затем 3:1, затем 1:1 об/об), затем этилацетата в качестве элюента дала 300мг транс-изомера указанного в заглавии соединения и 800мг цис-изомера (всего 55%), оба в виде твердого вещества. Для цис-изомера

<sup>1</sup>H-ЯМР 1,20 - 1,40 (м, 1H), 1,50 - 1,62 (м, 1H), 2,60 - 2,98 (м, 2H), 3,96 (дт, 1H), 4,24 (д, 1H), 4,34 (дд, 1H), 4,45 (д, 1H), 6,40 (ш с, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,40 (м, 3H), 7,50 (с, 2H), 7,70 (с, 1H).

#### ПРИМЕР 12

3-фенил-2-(2-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этил)морфолин

Раствор 95мг (0,23ммоль) 2-(2-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этинил)-3-фенил-5-оксоморфолина (Пример 11) в 10мл смеси 1:1 (об/об) этанол/этилацетат обрабатывали 10мг гидрокси палладия и полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 часов. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт использовали непосредственно без дальнейшей очистки.

Раствор 65мг неочищенного морфолина в 10мл тетрагидрофурана обрабатывали 0,84мл 1М раствора комплекса боран тетрагидрофуран в тетрагидрофуране и полученный раствор нагревали при дефлегмации в течение 16 часов. Реакцию останавливали добавлением 10мл метанола и 70мл карбоната калия и нагреванием полученной смеси при кипячении с обратным холодильником в течение 3 часов. Все летучие вещества удаляли в вакууме и остаток распределяли между 20мл этилацетата и 10мл насыщенного раствора хлорида аммония. Органический слой отделяли, сушили над карбонатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в насыщенном растворе HCl в метаноле и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с эфиром, полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили, получая 32мг (46%) указанного в заглавии соединения HCl, т.пл 114 - 116°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР 1,42 (м, 1H), 1,86 - 1,84 (м, 1H), 2,70 - 2,94 (м, 2H), 3,00 (м, 1H), 3,30 - 3,46 (м, 1H), 3,80 - 3,94 (м, 2H), 4,10 (м, 1H), 4,20 (д, 1H), 7,40 (м, 3H), 7,64 (м, 5H), CI-MS 402(M+1)<sup>+</sup>.

#### ПРИМЕР 13

N-бензил-(S)-фенилглицин

Раствор 1,51г (10,0ммоль) (S)-фенилглицина в 5мл 2 водного раствора гидроксида натрия обрабатывали 1,0мл (10,0ммоль) бензальдегида и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Раствор разбавляли 5мл метанола, охлаждали до 0°C и осторожно обрабатывали 200мг (5,3ммоль) боргидрида натрия. Охлажденную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Реакционную смесь разбавляли 20мл воды и экстрагировали 2 x 25мл метилхлорида. Водный слой подкисляли концентрированной соляной кислотой до pH 6 и осаждающееся твердое вещество отфильтровывали, промывали 50мл воды, 50мл смеси 1:1 (об/об) метанол/этиловый эфир и 50мл эфира и сушили, получая 1,83г (76%) продукта, т.пл 230 - 232°C. Анализ. Рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>

C, 74,66, H, 6,27, N, 5,81

Найдено C, 74,17, H, 6,19, N, 5,86

#### ПРИМЕР 14

3-(S)-фенил-4-бензил-2-морфолинон

Смесь 4,00г (16,6ммоль) N-бензил-(S)-фенилглицина (из Примера 13), 5,00г (36,0ммоль) карбоната калия, 10,0мл 1,2-дибромэтана и 25мл N,N-диметилформамида перемешивали при 100°C в течение 20 часов. Смесь охлаждали и распределяли между 200мл этилового эфира и 100мл воды. Слои разделяли и органический слой промывали 3 x 50мл воды, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме.

ме Остаток очищали флеш-хроматографией на 125г силикагеля с элюцией смесью 9 1 (об/об), затем смесью 4 1 (об/об) гексан/этиловый эфир, получая 2,41г (54%) продукта в виде твердого вещества, т пл 98 - 100°C

Масс-спектр (FAB) m/z 268 (M + H, 100%)

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 200МН (МГц), м д) δ 2,54 - 2,68 (м, 1H), 2,96 (дт, J = 12,8, 2,8, 1H), 3,14 (д, J = 13,3, 1H), 3,75 (д, J = 13,3, 1H), 4,23 (с, 1H), 4,29 - 4,37 (м, 1H), 4,53 (дт, J = 3,2, 11,0), 7,20 - 7,56 (м, 10H)

Анализ Рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

C, 76,38, H, 6,41, N 5,24

Найдено, C, 76,06, H, 6,40, N 5,78

ПРИМЕР 15

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенилморфолин

Стадия А

3,5-бис(трифторметил)бензиловый спирт, трифторметансульфонат (эфир)

Раствор 1,00г (4,1ммоль) 3,5-бис(трифторметил)бензилового спирта и 1,05г (5,12ммоль) 2,6-ди-трет-бутил-4-метил-пиридина в 45мл сухого четыреххлористого углерода в атмосфере азота обрабатывали 0,74мл (4,38ммоль) трифторметансульфонового ангидрида при комнатной температуре. Белый осадок образовывался вскоре после добавления ангидрида. После 90 минут эту суспензию фильтровали в атмосфере азота при помощи фильтра Шленка и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток, представляющий собой двухфазное масло, растворяли в атмосфере азота в 10мл сухого толуола. Полученный прозрачный раствор использовали сразу же в Стадии В ниже

Стадия В

4-бензил-2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенилморфолин

Раствор 0,500г (1,87ммоль) N-бензил-3-(S)-фенилморфолин-2-она (из Примера 14) в 10мл сухого ТГФ охлаждали до -75°C в азоте и обрабатывали по каплям 2,06мл (2,06ммоль) 1М раствора литий-три(втор-бутил)боргидрида (L – Селектрида®) в ТГФ. После перемешивания этого раствора при 75°C в течение 30 минут добавляли раствор трифторметансульфонатного эфира 3,5-бис(трифторметил)бензилового спирта в толуоле при помощи канюли таким образом, чтобы поддерживалась внутренняя температура ниже -60°C.

Полученный раствор перемешивали при -75°C в течение 1 часа и затем при температуре между -38°C и 50°C в течение 2 часов. Раствор выливали затем и смесь 25мл этилацетата и 20мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали 2 x 30мл этилацетата, объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали флеш-хроматографией на 130г диоксида кремния с элюцией 2л смеси 100 5 гексан/этилацетат, получая 0,68г (73%) масла, которое, согласно <sup>1</sup>H-ЯМР, является смесью 20 1 цис транс-морфолинов

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м д) δ основной (цис) изомер 2,37 (тд, J = 12, 3,6, 1H), 2,86 (пр т, J

= 13,2H), 3,57 (д, J = 2 6, 1H), 3,63 (дк, J = 11,3, 1,6, 1H), 3,89 (д, J = 13,3, 1H), 4,12 (тд, J = 11,6, 2,4, 1H), 4,40 (д, J = 13,6, 1H), 4,69 (д, J = 2,9, 1H), 4,77 (д, J = 13,6), 7,2 - 7,4 (м, 8H), 7,43 (с, 2H), 7,55 (ш, д, 2H), 7,69 (с, 1H)

Стадия С

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенилморфолин

Смесь 0,68г (1,37ммоль) 4-бензил-2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенилморфолина и 280мг 10% Pd/C в 36мл смеси 97 3 этанол вода перемешивали в 1атм водорода в течение 15 часов. Смесь фильтровали через Целит, фильтровальную лепешку промывали осторожно этанолом и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали флеш-хроматографией на 68г диоксида кремния элюированием 1л смеси 33 67 гексаны диэтиловый эфир, затем 1л смеси 25 75 гексан диэтиловый эфир, получая 0,443г (80%) масла, которое согласно <sup>1</sup>H-ЯМР, является чистым цис-морфолином

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м д) δ 1,8 (ш с, 1H), 3,10 (дд, J = 12,5, 2,9, 1H), 3,24 (тд, J = 12,2, 3,6, 1H), 3,62 (дд, J = 11,3, 2,5, 1H), 4,04 (тд, J = 11,7, 3, 1H), 4,11 (д, J = 2,4, 1H), 4,49 (д, J = 13,5, 1H), 4,74 (д, J = 2,5, 1H), 4,80 (д, J = 13,3, 1H), 7,25 - 7,40 (м, 5H), 7,40 (с, 2H), 7,68 (с, 1H)

Анализ Рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>2</sub>

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

Найдено C, 56,20, H, 4,29, N, 3,34, F, 27,94

ПРИМЕР 16

2(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3(R)-фенилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали из (R)-фенилглицина согласно способам по Примерам 13, 14 и 15

ПРИМЕР 17

4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенилморфолин

Стадия А

N-формил-2-хлорацетамидразон

Раствор 5г (66,2ммоль) хлорацетонитрила в 30мл сухого метанола охлаждали до 0°C в азоте и обрабатывали 0,1г (1,8ммоль) метоксида натрия. Смесь давали нагреться до комнатной температуры и затем ее перемешивали в течение 30 минут и добавляли 0,106мл (1,8ммоль) уксусной кислоты. К полученной смеси добавляли затем 3,9г (64,9ммоль) муравьиного гидразида и материалы перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали в вакууме до твердого вещества, которое использовали сразу на Стадии В ниже

Стадия В

4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенилморфолин

Раствор 0,295г (0,73ммоль) 2-(S)-3,5-(бис)трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенилморфолина (из Примера 15) в 10мл сухого DMF обрабатывали 0,302г (2,18ммоль) безводного карбоната калия и затем 0,168г (1,24ммоль) N-формил-2-хлорацетамидразона (по Примеру 17, Стадии А) и суспензию перемешивали при 60°C в течение 4 часов. Затем смесь нагревали до 120°C

в течение 4,5 часов. После охлаждения реакцию разбавляли 80мл этилацетата и органический слой промывали 3 x 20мл воды. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флеш-хроматографией на 67г диоксида кремния элюированием смесью (1л) 100 2 метилхлоридом метанол, получая 0,22г желтого твердого вещества, которое перекристаллизовывали из смеси гексан/метилхлорид, получая 0,213г (60%) белого кристаллического твердого вещества, т.пл. 134 - 135°C.

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

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м.д.)  $\delta$  2,67 (т.д., J = 11,9, 3,4, 1H), 2,90 (ш.д., J = 11,7, 1H), 3,43 (д., J = 15,2, 1H), 3,68 (прибл. д., J = 13, 1,9, 2H), 3,88 (д., J = 15,1, 1H), 4,17 (т.д., J = 11,7, 2,3, 1H), 4,42 (д., J = 13,5, 1H), 4,69 (д., J = 2,6, 1H), 4,77 (д., J = 13,5, 1H), 7,3 - 7,50 (м, 7H), 7,70 (с, 1H), 7,94 (с, 1H).

#### ПРИМЕР 18

4-(3-(5-оксо-1H-4H-1,2,4-триазоло)метил)-2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенилморфолин

#### Стадия А

N-метилкарбокси-2-хлорацетамидразон

Раствор 5,0г (66,2ммоль) хлорацетонитрила в 35мл сухого метанола охлаждали до 0°C и обрабатывали 0,105г (1,9ммоль) метоксида натрия. Ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем к раствору добавляли 0,110мл (1,9ммоль) уксусной кислоты и затем 5,8г (64,9ммоль) метилгидразинкарбоксилата.

После перемешивания 30 минут при комнатной температуре суспензию концентрировали в вакууме, помещали на высоковакуумную линию на ночь, получая 10,5г (98%) желтого порошка, который использовали в Стадии С ниже.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400МГц, м.д.)  $\delta$  3,71 (с, 3H), 4,06 (с, 2H).

#### Стадия В

4-(2-(N-метилкарбокси-ацетамидразон)-2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенилморфолин

Раствор 2,30г (5,7ммоль) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-5-(S)-фенилморфолина (из Примера 15), 1,13г (6,8ммоль) N-метилкарбокси-2-хлорацетамидразона (со Стадии А) и 1,50мл (8,6ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 25мл ацетонитрила перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Продукт после осаждения фильтровали, промывали 5мл ледяного ацетонитрила и сушили, получая 1,83г белого твердого вещества. Фильтрат концентрировали в вакууме и осадок распределяли между 50мл метилхлорида и 20мл воды. Слои разделяли и органический слой сушили над сульфатом магния. Водный слой экстрагировали 50мл метилхлоридом, экстракт сушили, объединяли с первоначальным органическим слоем и объединенный раствор концентрировали в вакууме. Остаток очищали флеш-хроматографией на 30г силикагеля элюированием смесью 50 1 0,1 (об/об/об) метилхлорид/метанол/гидроксид аммония, получая допол-

нительные 1,09г продукта (всего 96%). Масс-спектр (FAB)  $m/z$  535 (M+H, 100%) 462 (16%), 291 (30%), 226 (35%), 173 (25%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м.д.)  $\delta$  2,53 (дт, J = 3,5, 12,2, 1H), 2,59 (д, J = 14,6, 1H), 2,94 (д, J = 11,8, 1H), 3,37 (д, J = 14,8, 1H), 3,58 (д, J = 2,8, 1H), 3,62 - 3,72 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 4,16 (дт, J = 2,2, 11,8, 1H), 4,44 (д, J = 13,2, 1H), 4,70 (д, J = 2,8, 1H), 4,79 (д, J = 13,2), 5,55 (ш.с, 2H), 7,30 - 7,46 (м, 7H), 7,72 (с, 1H).

#### Стадия С

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-(3-(5-оксо-1H-4H-1,2,4-триазоло)метил)-3-(S)-фенилморфолин

Раствор 2,89г (5,4ммоль) 4-(2-(N-метилкарбоксиацетамидразон)-2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенилморфолина (его Стадии В) в 36мл ксилола нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 1,5 часа. Раствор охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывают 50мл 3:1 (об/об) смеси гексан/этилацетат, что вызвало кристаллизацию продукта. Продукт фильтровали и сушили, получая 1,85г твердого вещества. Перекристаллизация твердого вещества из 30мл смеси 4:1 (об/об) гексан/этилацетат дала 1,19г чистого продукта в виде белого твердого вещества, т.пл. 156 - 157°C. Все кристаллизационные жидкости объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флеш-хроматографией на 30г силикагеля элюированием смесью 50 1 0,1 (об/об/об) метилхлорид/метанол/гидроксид аммония, получая дополнительно 0,69г твердого вещества. Три перекристаллизации из 20мл смеси 4:1 гексан/этилацетат дали дополнительно 0,39г чистого продукта в виде белого твердого вещества (всего 58%). Масс-спектр (FAB)  $m/z$  503 (M + H), 259 (55%), 226 (40%), 160 (30%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м.д.)  $\delta$  2,57 (прибл. т, J = 9,6, 1H), 2,87 - 2,97 (м, 2H), 3,58 - 3,71 (м, 3H), 4,18 (пр. т, J = 10,4, 1H), 4,46 (д, J = 13,6), 4,68 (д, J = 2,8, 1H), 4,85 (д, J = 13,6, 1H), 7,30 - 7,45 (м, 7H), 7,64 (с, 1H), 10,40 (ш.с, 1H), 10,73 (ш.с, 1H).

#### ПРИМЕР 19

N-(2-(R)-гидроксипропил)фенилглицинал, 3,5-бис(трифторметил)бензилацеталь

Смесь 1,00г (1,5ммоль) 2,5-бис(трифторметил)бензилацетала (+/-)- $\alpha$ -бромфенилацетальдегид (по Примеру 12), 1,25мл (R)-1-амино-2-пропанола, 225мг (1,5ммоль) иодида натрия и 3,75мл изопропанола кипятили с обратным холодильником в течение 20 часов. Раствор охлаждали и концентрировали до приблизительно 25% от первоначального объема в вакууме. Концентрированный раствор распределяли между 50мл эфира и 20мл 2N водного раствора гидроксида натрия и слои разделяли. Органический слой промывали 20мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Флеш-хроматография на 50г силикагеля с применением смеси 65:35 (об/об) эфир/гексан в качестве элюента дала 948мг (95%) продукта в виде смеси 1:1 неразделяемых диастереоизомеров. Масс-спектр (FAB)  $m/z$  664 (M+H), 25% 420 (20%),

226 (100%)

## ПРИМЕР 20

N-(2-(S)-гидроксипропил)-фенилглициналь, 3,5-бис(трифторметил)-бензилацеталь

Замена (S)-1-амино-2-пропанолом (R)-1-амино-2-пропанола в эксперименте, аналогичном предшествующему примеру, дала 940мг (95%) продукта в виде смеси 1:1 диастереоизомеров

## ПРИМЕР 21

N-(2-(R)-гидроксипропил)-N-(проп-2-енил)-(R)-фенилглициналь, 3,5-бис(трифторметил)-бензилацеталь и N-(2-(R)-гидроксипропил)-N-(проп-2-енил)-(S)-фенилглициналь, 3,5-

бис(трифторметил)-бензилацеталь

Смесь 933мг (1,40ммоль) 3,5-бис(трифторметил)-бензилацетала N-(2-(R)-гидроксипропил)-фенилглициналя (по Примеру 10), 1мл аллилбромид, 600мг (4,3ммоль) карбоната калия и 5мл этанола перемешивали при 60°C в течение 20 часов. Смесь охлаждали, распределяли между 100мл этилового эфира и 25мл воды и слои разделяли. Флеш-хроматография на 50г силикагеля с применением смеси 20:1 (об/об) эфир/гексан в качестве элюента дала 380мг (R,R)-аминоспирта ( $R_f = 0,72$  со смесью 3:2 (об/об) эфир/гексан в качестве элюента), 220мг (R,S)-аминоспирта ( $R_f = 0,62$  со смесью 3:2 (об/об) эфир/гексан в качестве элюента) и 285мг смеси диастереоизомерных аминоспиртов

Для (R,R)-аминоспирта

Масс-спектр (FAB)  $m/z$  704 (M + H)

ИК (чистый) 3476, 2932, 1624, 1454, 1361, 1278, 1175, 1132, 760, 704, 682

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц, м д)  $\delta$  1,12 (д, 3H, J = 6,4), 2,19 и 2,62 (дАВ к, 2H,  $J_{AB} = 13,0$ ,  $J_{2,19} = 2,3$ ,  $J_{2,62} = 10,4$ ), 2,97 (дд, 1H, J = 14,0, 8,8), 3,25 - 3,30 (м, 1H), 3,76 (с, 1H), 3,77 - 3,85 (м, 1H), 4,21 (д, 1H, J = 8,8), 4,49 и 4,55 (АВ к, 2H, J = 12,4), 4,86 и 4,92 (АВ к, 2H, J = 12,4), 5,27 - 5,33 (м, 2H), 5,39 (д, 1H, J = 8,8), 5,79 - 5,89 (м, 1H), 7,21 - 7,26 (м, 4H), 7,35 - 7,40 (м, 3H), 7,67 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,85 (с, 2H)

Анализ Рассчитано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{F}_{12}\text{NO}_3$

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

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

Для (R,S)-аминоспирта

Масс-спектр (FAB)  $m/z$  704 (M + 1)

ИК (чистый) 3451, 2931, 1624, 1454, 1362, 1277, 704, 683

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц, м д)  $\delta$  1,09 (д, 3H, J = 6,0), 2,48 и 2,71 (дАВ к, 2H,  $J_{AB} = 13,2$ ,  $J_{2,48} = 9,6$ ,  $J_{2,71} = 3,6$ ), 3,05 (дд, 1H, J = 14,4, 6,8), 3,34 - 3,39 (м, 1H), 3,35 (с, 1H), 3,76 - 3,81 (м, 1H), 4,21 (д, 1H, J = 8,4), 4,50 и 4,54 (АВ к, 2H, J = 12,8), 4,86 и 4,96 (АВ к, 2H, J = 12,4), 5,10 - 5,17 (м, 2H), 5,39 (д, 1H, J = 8,4), 5,68 - 5,78 (м, 1H), 7,23 - 7,32 (м, 4H), 7,34 - 7,39 (м, 3H), 7,69 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,85 (с, 2H)

Анализ Рассчитано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{F}_{12}\text{NO}_3$

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

Найдено C, 54,80, H, 4,15, N, 1,90, F, 32,36

## ПРИМЕР 22

N-(2-(S)-гидроксипропил)-N-(проп-2-енил)-(S)-фенилглициналь, 3,5-бис(трифторметил)-бензилацеталь и N-(2-(S)-гидроксипропил)-N-(проп-2-енил)-(R)-фенилглициналь, 3,5-

бис(трифторметил)-бензилацеталь

Замена 3,5-бис(трифторметил)-бензилацетала N-(2-(R)-гидроксипропил)-фенилглициналя (пример 20), на 880мг (1,33ммоль) 3,5-бис(трифторметил)-бензилацеталь N-(2-(S)-гидроксипропил)-фенилглициналя в процедурах предшествующего примера дала 281мг (S,S)-аминоспирта ( $R_f = 0,72$  со смесью 3:2 (об/об) эфир/гексан в качестве элюента), 367мг (S,R)-аминоспирта ( $R_f = 0,62$  со смесью 3:2 эфир/гексан в качестве элюента) и 197мг смеси диастереоизомерных аминоспиртов

## ПРИМЕР 23

2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-бензилокси)-3-(R)-фенил-6-(R)-метилморфолин и 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)-бензилокси)-3-(R)-фенил-6-(R)-метилморфолин

Стадия А

2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-бензилокси)-3-(R)-фенил-4-(2-пропенил)-6-(R)-метилморфолин и 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)-бензилокси)-3-(R)-фенил-4-(2-пропенил)-6-(R)-метилморфолин

Раствор 355мг (0,50ммоль) 3,5-бис(трифторметил)-бензилацетала N-(2-(R)-гидроксипропил)-N-(2-пропенил)-(R)-фенилглициналя (по Примеру 21) и 285мг (1,5ммоль) моногидрата п-толуолсульфокислоты в 5мл толуола нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 40 минут. Раствор охлаждали и распределяли между 40мл эфира и 15мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Слои разделяли, органический слой промывали 10мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Флеш-хроматография на 10г силикагеля с применением смеси 19:1 (об/об) в качестве элюента дала 122мг (2R,3R,6R)-продукта ( $R_f = 0,53$  со смесью 4:1 (об/об) гексаны/эфир в качестве элюента) и 62мг (2S,3R,6R)-продукта ( $R_f = 0,23$  со смесью 4:1 (об/об) гексаны/эфир в качестве элюента)

Для (2R,3R,6R)-продукта

Масс-спектр (FAB)  $m/z$  460 (M + H, 65%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц, м д) 1,35 (д, 3H, J = 6,4), 2,53 и 2,63 (дАВ к, 2H,  $J_{AB} = 12,0$ ,  $J_{2,53} = 3,2$ ,  $J_{2,63} = 6,8$ ), 2,83 - 2,96 (м, 2H), 3,60 (д, 1H, J = 4,0), 4,27 - 4,32 (м, 1H), 4,57 и 4,84 (АВ к, 2H, J = 13,2), 4,87 (д, 1H, J = 4,0), 5,08 - 5,13 (м, 2H), 5,76 - 5,86 (м, 1H), 7,31 - 7,37 (м, 3H), 7,50 - 7,52 (м, 2H), 7,58 (с, 2H), 7,71 (с, 1H)

Для (2S,3R,6R)-продукта

Масс-спектр (FAB)  $m/z$  460 (M + H, 65%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц, м д) 1,37 (д, 3H, J = 6,8), 2,48 - 2,50 (м, 2H), 2,74 и 3,01 (дАВ к, 2H, J = 6,4, 1,2, 12,4), 3,84 (д, 1H, J = 3,6), 3,92 - 3,99 (м, 1H), 4,70 и 4,93 (АВ к, 2H, J = 13,6), 4,97 (д, 1H, J = 3,6), 5,08 - 5,14 (м, 2H), 5,74 - 5,84 (м, 1H), 7,28 - 7,36 (м, 3H), 7,43 - 7,46 (м, 2H), 7,64 (с, 2H), 7,75 (с, 1H)

Стадия В

2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-бензилокси)-3-(R)-фенил-6-(R)-метилморфолин

Раствор 115мг (0,25ммоль) 2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-бензилокси)-3-(R)-фенил-4-(2-пропенил)-6-(R)-метилморфолина (по Примеру 23, стадия А) и 230мг (0,25ммоль)

трис(трифенилфосфин)родий-хлорида в 15мл смеси 4 1 (об/об) ацетонитрил/вода нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали и разделяли между 50мл этилацетата и 15мл воды. Слои разделяли и органический слой сушили над сульфатом магния.

Водный слой экстрагировали 2 x 25мл этилсульфата, экстракты сушили и объединяли с первоначальным органическим слоем. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток фильтровали через слой силикагеля (приблизительно 20г) с применением смеси 2 1 (об/об) в качестве растворителя. Фильтрат концентрировали, флеш-хроматография на 5г силикагеля с применением смеси 17 3 (об/об) в качестве элюента дала 67мг (64%) 2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенил-6-(R)-метилморфолина в виде масла.

Масс-спектр (FAB)  $m/z$  420 (M + H, 90%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц, м.д.) 1,21 (д, 3H, J = 6,4), 2,02 (ш с, 1H), 2,67 и 2,77 (AB кв, 2H,  $J_{AB}$  = 13,2,  $J_{2,67}$  = 8,8,  $J_{2,77}$  = 3,2), 3,89 (д, 1H, J = 2,4), 4,07 - 4,15 (м, 1H), 4,68 и 4,90 (AB кв, 2H, J = 12,8), 5,03 (д, 1H, J = 2,4), 7,28 - 7,38 (м, 3H), 7,51 - 7,53 (м, 2H), 7,77 (с, 2H), 7,79 (с, 1H).

Стадия С

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенил-6-(R)-метилморфолин

Подобную реакцию проводили с применением 55мг (0,12ммоль) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенил-(2-пропенил)-6-(R)-метилморфолина (по Примеру 23, стадия А) и 111мг (0,12ммоль) трис(трифенилфосфин)родий-хлорида в 12мл смеси 4 1 (об/об) ацетонитрил/вода. Флеш-хроматография на 4г силикагеля с применением смеси 50 1 (об/об) метилхлорид/ацетонитрил в качестве элюента дала 14мг (28%) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенил-6-(R)-метилморфолина в виде масла.

Масс-спектр (FAB)  $m/z$  (M + H, 90%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц, м.д.) 1,39 (д, 3H, J = 6,8), 1,92 (ш с, 1H), 2,84 и 2,95 (д AB кв, 2H,  $J_{AB}$  = 12,8,  $J_{2,84}$  = 6,4,  $J_{2,95}$  = 3,6), 3,93 - 4,00 (м, 1H), 4,07 (д, 1H, J = 2,8), 4,68 и 4,95 (AB кв, 2H, J = 13,2), 4,93 (д, 1H, J = 2,8), 7,28 - 7,37 (м, 3H), 7,48 - 7,52 (м, 2H), 7,55 (с, 2H), 7,72 (с, 1H).

ПРИМЕР 24

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-6-(S)-метилморфолин и 2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-6-(S)-метилморфолин

Используя 350мг 3,5-бис(трифторметил)бензилацетата N-(2-(S)-гидроксипропил)-N-(2-пропенил)-(S)-фенилглицина (по Примеру 22) вместо N-(2-(R)-гидроксипропил)-N-(2-пропенил)-(R)-фенилглицина, 3,5бис(трифторметил)бензилацетата в эксперименте, сходном с предшествующим примером, получают 50мг 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-6-(S)-метилморфолина и 14мг 2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-6-(S)-метилморфолина

ПРИМЕР 25

2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-6-(R)-метилморфолин и 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-6-(R)-метилморфолин

Стадия А

2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-4-(2-пропенил)-6-(R)-метилморфолин и 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-4-(2-пропенил)-6-(R)-метилморфолин

Указанное в заглавии соединение получали способом, подобным Примеру 23, Стадия А. Циклизация 300мг (0,43ммоль) N-(2-(R)-гидроксипропил)-N-(про-2-енил)-(S)-фенилглицина,

3,5-бис(трифторметил)бензилацетата (по Примеру 23) выполнялась с применением 246мг (1,29ммоль) моногидрата п-толуолсульфокислоты и 5мл толуола. Флеш-хроматография на 8г силикагеля с применением смеси 20 1 (об/об) гексаны/эфир в качестве элюента дала 149мг (75%) продуктов в виде неразделенных диастереоизомеров. Масс-спектр (FAB)  $m/z$  460 (M + H, 65%)

Стадия В

2-(R)-3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-6-(R)-метилморфолин и 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-6-(R)-метилморфолин

Раствор 150мг (0,33ммоль) 2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-4-(2-пропенил)-6-(R)-метилморфолина и 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-4-(2-пропенил)-6-(R)-метилморфолина (по Примеру 25, Стадия А) и 318мг (0,32ммоль) трис(трифенилфосфин)родий-хлорида в 20мл смеси 4 1 (об/об) ацетонитрил/вода нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 1 часа. Флеш-хроматография на 5г силикагеля с применением смеси 9 1 (об/об) гексан/эфир в качестве элюента дала 35мг продуктов в виде смеси и 28мг 2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-6-(R)-метилморфолина ( $R_f$  = 0,22 со смесью 3 2 (об/об) гексан/эфир в качестве элюента). Хроматография смеси на 5г силикагеля с применением смеси 20 1 (об/об) дала 14мг 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-6-(R)-метилморфолина ( $R_f$  = 0,14 с 3 2 (об/об) гексаны/эфир в качестве элюента) и 17мг 2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-6-(R)-метилморфолина (41% общий выход).

Для (2R,3S,6R)-продукта

Масс-спектр (FAB)  $m/z$  420 (M + H, 90%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц, м.д.) 1,30 (д, 3H, J = 6,4), 1,74 (ш с, 1H), 2,73 и 2,98 (д AB кв, 2H,  $J_{AB}$  = 11,6,  $J_{2,73}$  = 10,0,  $J_{2,98}$  = 2,4), (д, 1H, J = 7,2), 3,89 - 3,94 (м, 1H), 4,45 (д, 1H, J = 7,2), 4,53 и 4,90 (AB кв, 2H, J = 13,2), 7,28 - 7,38 (м, 3H), 7,41 - 7,43 (м, 2H), 7,45 (с, 2H), 7,70 (с, 1H).

Для (2S,3S,6P)-продукта

Масс-спектр (FAB)  $m/z$  420 (M + H, 90%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц, м.д.) 1,20 (д, 3H, J = 6,4), 2,04 (ш с, 1H), 2,84 и 3,15 (д AB кв, 2H,  $J_{AB}$  = 12,8,  $J_{2,84}$  = 10,8,  $J_{3,15}$  = 2,8), 4,08 (д, 1H, J = 2,8), 4,08 - 4,15 (м, 1H), 4,53 и 4,80 (AB кв, 2H, J = 13,2), 4,79 (д, 1H, J = 2,8), 7,28 - 7,38 (м, 5H), 7,43 (с, 2H),

7,70 (с, 1H)

## ПРИМЕР 26

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенил-6-(S)-метилморфолин и 2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенил-6-(S)-метилморфолин

Используя 250мг 3,5-бис(трифторметил)бензилацетата N-(2-(S)-гидроксипропил)-N-(2-пропенил)-(S)-фенилглицина по примеру 22) вместо N-(2-(R)-гидроксипропил)-N-(2-пропенил)-(R)-фенилглицина, 3,5-бис(трифторметил)бензилацетата в эксперименте, сходном с предшествующим примером, получали 42мг 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенил-6-(S)-метилморфолина и 17мг 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенил-6-(S)-метилморфолина

## ПРИМЕР 27

2-(R)-(3-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(R)-метилморфолин, 2-(S)-(бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(R)-метилморфолин, 2-(R) или (S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенил-5-(R)-метилморфолин и 2-(S) или (R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенил-5-(R)-метилморфолин

Выполнение последовательности реакций, описанный в Примере 19 с использованием (R)-2-амино-1-пропанола вместо (R)-1-амино-2-пропанола дало смесь 55мг материала с высоким Rf и 56мг материала с низким Rf. Материал с высоким Rf обрабатывали согласно Примеру 23, стадии А, получая 10мг материала с высоким Rf (2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(R)-метилморфолина) и 7мг материала с низким Rf (2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(R)-метилморфолина). Материал с низким Rf (после объединения с дополнительными 30мг материала) обрабатывали, согласно Примеру 23, стадии А, получая 24мг материала с высоким Rf (2-(R) или (S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенил-5-(R)-метилморфолина) и 18мг материала с низким Rf (2-(S) или (R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(R)-метилморфолина).

2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(R)-метилморфолин

Масс-спектр (FAB) m/z 420 (M + H, 100%), 227, (50%), 192 (75%), 176 (65%)

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м д) δ 0,98 (д, 3H, J = 6,3 Гц), 3,16 - 3,20 (м, 1H), 3,43 - 3,47 (м, 1H), 3,79 (д, 1H, J = 7,5 Гц), 3,91 (дд, 1H, J = 3,2 и 11,5 Гц), 4,51 (д, 2H, J = 13,4 Гц), 4,85 (д, 1H, J = 13,2 Гц), 7,29 - 7,45 (м, 7H), 7,67 (с, 1H)

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(R)-метилморфолин

Масс-спектр (FAB) m/z 420 (M + H, 48%), 227 (35%), 192 (39%), 176 (100%)

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м д) δ, 1,10 (д, 3H, J = 6,4 Гц), 3,23 - 3,26 (м, 1H), 3,58 - 3,61 (м, 2H), 4,17 (д, 1H, J = 2,3 Гц), 4,51 (д, 1H, J = 13,7 Гц), 4,71 (д, 1H, J = 2,4 Гц), 4,78 (д, 1H, J = 13,5 Гц), 7,28 - 7,39 (м, 7H), 7,68 (с, 1H)

2-(R) или (S)-(3,5-

бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(R)-метилморфолин

Масс-спектр (FAB) m/z 281 (35%), 221 (55%), 207 (45%), 192 (40%), 147 (100%)

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м д) δ 1,13 (д, 3H, J = 6,6 Гц), 3,10 - 3,14 (м, 1H), 3,66 (дд, 1H, J = 6,6 и 11,4 Гц), 3,76 (дд, 1H, J = 3,5 и 11,2 Гц), 4,04 (д, 1H, J = 1,0 Гц), 4,61 (д, 1H, J = 13,2 Гц), 4,74 (д, 1H, J = 3,9 Гц), 4,89 (д, 1H, J = 13,2 Гц), 7,26 - 7,35 (м, 3H), 7,47 - 7,49 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,74 (с, 1H)

2-(S) или (R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенил-5-(R)-метилморфолин

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м д) δ 1,36 (д, 3H, J = 6,7 Гц), 3,27 - 3,31 (м, 1H), 3,39 (дд, 1H, J = 2,2 и 11,3 Гц), 4,16 (дд, 1H, J = 3,2 и 11,0 Гц), 4,37 (д, 1H, J = 2,3 Гц), 4,53 (д, 1H, J = 13,5 Гц), 4,75 (д, 1H, J = 2,5 Гц), 4,81 (д, 1H, J = 13,6 Гц), 7,26 - 7,35 (м, 3H), 7,26 - 7,43 (м, 7H), 7,68 (с, 1H)

## ПРИМЕР 28

2-(R) или (S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(S)-метилморфолин, 2-(S) или (R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(S)-метилморфолин и 2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенил-5-(S)-морфолин

Выполнение последовательности реакций, описанный в Примере 19, с использованием (S)-2-амино-1-пропанола вместо (R)-1-амино-2-пропанола дало смесь 78мг материала с высоким Rf и 70мг материала с низким Rf. Материал с высоким Rf обрабатывали согласно Примеру 23, Стадии А, получая менее 1мг материала с высоким Rf (2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(S)-метилморфолина) и 9мг материала с низким Rf (2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(S)-метилморфолина). Материал с низким Rf обрабатывали согласно Примеру 23, Стадии А, получая 20мг материала с высоким Rf (2-(R) или (S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(S)-метилморфолина) и 14мг материала с низким Rf (2-(S) или (R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(S)-метилморфолина).

2-(R) или (S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(S)-метилморфолин

Масс-спектр (FAB) m/z 420 (M + H, 60%) 227 (68%), 192 (56%), 176 (100%)

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м д) δ 1,12 (д, 3H, J = 6,6 Гц), 3,09 - 3,14 (м, 1H), 3,65 (дд, 1H, J = 6,6 и 11,0 Гц), 3,75 (дд, 1H, J = 3,6 и 11,1 Гц), 4,04 (д, 1H, J = 3,9 Гц), 4,61 (д, 1H, J = 13,2 Гц), 4,73 (д, 1H, J = 3,9 Гц), 4,89 (д, 1H, J = 13,2 Гц), 7,28 - 7,35 (м, 3H), 7,47 (д, 2H, J = 7,0 Гц), 7,64 (с, 1H), 7,74 (с, 1H)

2-(S) или (R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(S)-метилморфолин

Масс-спектр (FAB) m/z 420 (M + H, 50%), 227 (45%), 192 (40%), 176 (100%)

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м д) δ 1,36 (д, 3H, J = 6,9 Гц), 3,27 - 3,29 (м, 1H), 3,39 (дд, 1H, J = 2,2 и 11,1 Гц), 4,15 (дд, 1H, J = 3,3 и 11,1 Гц), 4,37 (д, 1H, J = 2,5 Гц), 4,52 (д, 1H, J = 13,3 Гц), 4,75 (д, 1H, J =

2,4Гц), 4,81 (д, 1Н, 13,5Гц), 7,28 - 7,43 (м, 7Н), 7,68 (с, 1Н)

2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(S)-метилморфолин

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м д) δ 1,10 (д, 3Н, J = 6,4Гц), 3,22 - 3,25 (м, 1Н), 3,55 - 3,60 (м, 2Н), 4,17 (д, 1Н, J = 2,3Гц), 4,51 (д, 1Н, J = 13,5Гц), 4,71 (д, 1Н, J = 2,4), 4,77 (д, 1Н, J = 13,6Гц), 7,28 - 7,38 (м, 7Н), 7,67 (с, 1Н)

#### ПРИМЕР 29

2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(R)-фенилморфолин, 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(R)-фенилморфолин и 2-(R или S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенил-5-(R)-фенилморфолин

Выполнение последовательности реакций, описанных в Примере 19, с использованием (R)-2-амино-2-фенилэтанола вместо (R)-1-амино-2-пропанола дало смесь 62мг материала с высоким Rf и 52мг материала с низким Rf. Материал с высоким Rf обрабатывали согласно Примеру 23 Стадии А, получая 16мг материала с высоким Rf (2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(4)-фенил-5-(R)-фенилморфолина) и 4мг материала с низким Rf (2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(R)-фенилморфолина). Материал с низким Rf обрабатывали согласно Примеру 23, Стадии А, получая 4мг продукта 2-(R или S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенил-5-(R)-фенилморфолина

2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(R)-фенилморфолин

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м д) δ 3,62 (т, 1Н, J = 10,7 и 21,5Гц), 3,93 (д, 1Н, J = 7,4Гц), 3,99 (дд, 1Н, J = 3,1 и 11,2Гц), 4,18 (дд, 1Н, J = 3,0 и 10,2Гц), 4,46 (д, 1Н, J = 7,4Гц), 4,53 (д, 1Н, J = 13,5Гц), 4,89 (д, 1Н, J = 13,3Гц), 7,28 - 7,55 (м, 12Н), 7,69 (с, 1Н)

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(R)-фенилморфолин

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м д) δ 3,67 (дд, 1Н, J = 3,5 и 11,0Гц), 3,89 (д, 1Н, J = 10,8 и 21,6Гц), 4,25 (дд, 1Н, J = 3,3 и 11,0Гц), 4,34 (д, 1Н, J = 2,2Гц), 4,52 (д, 1Н, J = 13,8Гц), 4,78 - 4,87 (м, 2Н), 7,28 - 7,51 (м, 12Н), 7,69 (с, 1Н)

2-(R или S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенил-5-(R)-фенилморфолин

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м д) δ 4,10 - 4,25 (м, 2Н), 4,30 - 4,38 (м, 1Н), 4,48 - 4,54 (м, 1Н), 4,59 - 4,66 (м, 1Н), 4,88 - 5,00 (м, 2Н), 7,25 - 7,74 (м, 13Н)

#### ПРИМЕР 30

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенил-5-(S)-фенилморфолин, 2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенил-5-(S)-фенилморфолин, 2-(R или S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(S)-фенилморфолин и 2-(R или S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(S)-фенилморфолин

Выполнение последовательности реакций, описанных в Примере 19, с использованием (S)-2-амино-2-фенилэтанола вместо (R)-1-амино-2-пропанола дало смесь 75мг материала с высоким Rf и 64мг материала с низким Rf. Материалы с

высоким Rf обрабатывали согласно Примеру 23, Стадии А, получая 23мг материала с высоким Rf (2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенил-5-(S)-фенилморфолина L - 740, 930) и 7мг материала с низким Rf (2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенил-5-(S)-фенилморфолина). Материал с низким Rf обрабатывали согласно Примеру 23, Стадии А, получая 26мг материала с высоким Rf (2-(R или S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(S)-фенилморфолина) и 6мг материала с низким Rf (2-(R или S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(S)-фенилморфолина)

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенил-5-(S)-фенилморфолин

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м д) δ 3,60 - 3,74 (м, 1Н), 3,94 (д, 1Н, J = 7,6Гц), 4,00 (дд, 1Н, J = 3,32 и 11,3Гц), 4,18 - 4,21 (м, 1Н), 4,50 - 4,55 (м, 2Н), 4,89 (м, 1Н), 7,26 - 7,55 (м, 13Н), 7,69 (с, 1Н)

2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенил-5-(S)-фенилморфолин

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м д) δ 3,68 (дд, 1Н, J = 3,0 и 11,0Гц), 3,88 - 3,94 (м, 1Н), 4,26 - 4,30 (м, 1Н), 4,36 (с, 1Н), 4,52 (д, 1Н, J = 13,5Гц), 4,77 - 4,86 (м, 2Н), 7,27 - 7,51 (м, 12Н), 7,69 (с, 1Н)

2-(R или S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(S)-фенилморфолин

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м д) δ 3,93 - 3,95 (м, 1Н), 4,06 - 4,21 (м, 2Н), 4,38 - 4,42 (м, 1Н), 4,58 - 4,68 (м, 2Н), 4,83 - 4,94 (м, 2Н), 7,25 - 7,81 (м, 13Н)

2-(R или S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-5-(S)-фенилморфолин

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м д) δ 3,43 - 3,59 (м, 2Н), 3,82 (д, 1Н, J = 7,2Гц), 4,25 (д, 1Н, J = 12,5Гц), 4,52 - 4,63 (м, 3Н), 4,80 - 4,90 (ш с, 1Н), 7,11 - 7,81 (м, 13Н)

#### ПРИМЕР 31

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-6-(R)-метил-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-морфолин

В соответствии с процедурой, представленной в Примере 17, Стадия В, 98мг (0,24ммоль) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-6-(R)-метилморфолина (из Примера 25 выше), 38мг (0,28ммоль) N-формил-2-хлорацетамидразона (из Примера 17, Стадии А выше) и 97мг (0,7ммоль) безводного карбоната калия дали после флеш-хроматографии на 28г диоксида кремния и элюировании 1л смеси 100/4/0,5 метиленхлорид метанол аммиачная вода светложелтое твердое вещество, которое после перекристаллизации из смеси гексан/метиленхлорид дало 77мг (66%) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-6-(R)-метил-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)морфолина в виде желтого порошка

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м д) δ 1,17 (д, J = 6,3, 3Н), 2,29 (т, J = 11,1, 1Н), 2,92 (д, J = 11,1, 1Н), 3,42 (д, J = 15,3, 1Н), 3,58 (с, 1Н), 3,88 (д, J = 15,4, 1Н), 4,20 - 4,33 (м, 1Н), (д, 13,5 1Н), 4,71 (д, J = 2,4, 1Н), 4,74 (д, J = 13,3, 1Н), 7,30 - 7,55 (м, 7Н), 7,69 (с, 1Н), 7,95 (с, 1Н)

#### ПРИМЕР 32

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-6-

(R)-метил-4-(3-оксо-1H, 4H-1,2,4-триазоло)метил)-3-(S)-фенилморфолин

Смесь 96мг (0,23ммоль) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-6-(R)-метилморфолина (по Примеру 25 выше), 46мг (0,28ммоль) N-метилкарбокси-2-

хлорацетамидразона и 95мг (0,69ммоль) безводного карбоната калия в 3мл сухого DMF перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, при 60° в течение 90 минут и затем при 120°С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали 15мл этилацетата и промывали 3 x 10мл воды. Объединенные водные слои экстрагировали 10мл этилацетата, объединенные органические слои промывали 10мл солевого раствора, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флеш-хроматографией на 28г диоксида кремния с элюцией 1л смеси 100/4 метиленихлорид-метанол, получая 65мг (55%) 2-(S)-(3,5-

бис(трифторметил)бензилокси)-6-(R)-метил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-3-(S)-фенилморфолина в виде светложелтого порошка

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м д) δ 1,18 (д, J = 6,2, 3H), 2,15 (т, J = 11,1, 1H), 2,89 (д, J = 14,2H), 3,49 (д, J = 2,2, 1H), 3,61 (д, J = 14,4, 1H), 4,20 - 4,30 (м, 1H), 4,45 (д, J = 13,6 1H), 4,67 (д, J = 2,5, 1H), 4,79 (д, J = 13,5, 1H), 7,25 - 7,50 (м, H), с, 1H), 7,62 (с, 1H), 10,07 (с, 1H), 10,35 (с, 1H)

#### ПРИМЕР 33

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенилморфолин

#### Стадия А

4-бензил-2-(S)-гидрокси-3-(R)-фенилморфолин

Раствор 3,72г (13,9ммоль) 4-бензил-3-(R)-фенил-2-морфолинона, приготовленного из (S)-фенилглицина, как описано в Примере 14, в 28мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, охлаждали в бане на -78°С в атмосфере азота и добавляли 14мл 1,5М раствора DIBAL - H (21ммоль) в толуоле. После перемешивания полученного раствора в течение 0,5 часа его давали нагреться до -50°С и поддерживали при этой температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь гасили добавлением 10мл водного тартрата калия-натрия. Смесь разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и слои разделяли. Водный слой экстрагировали 3 раза CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Слои CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Концентрирование фильтрата дало 3,32г (88%) 4-бензил-2-(S)-гидрокси-3-(R)-фенилморфолина, пригодного для применения в следующей стадии

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 2,28 (м, 1H), 2,71 (м, 1H), 2,91 (д, J = 13Гц, 1H), 3,09 (д, J = 6Гц, 1H), 3,69 (д, J = 13Гц, 1H), 3,82 (т д, J = 10Гц и 2Гц, 1H), 3,91 (д, J = 10Гц, 1H), 4,73 (т, J = 6Гц, 1H), 7,2 - 7,52 (м, 10H)

#### Стадия В

4-бензил-2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенилморфолин

К суспензии 0,592г (14,8ммоль) NaN в 30мл сухого ТГФ при 0°С добавляли 3,32г (12,3ммоль) 4-бензил-2-(S)-гидрокси-3-(R)-фенилморфолина, полученного в Стадии А. После 15 минут добав-

ляли 0,915г иодида тетрабутиламмония (2,47ммоль) и 2,4мл (13ммоль) 3,5-бис(трифторметил)бензилбромид. Полученную смесь перемешивали при температуре бани со льдом в течение 1 часа, затем выливали в насыщенный раствор Na<sub>2</sub>HCO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом (EtOAc). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток хроматографировали в системе HPLC Water Prep 500 с применением смеси 50% EtOAc/гексан для выделения 3,6г (59%) 4-бензил-2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенилморфолина

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2,3 (тд, J = 11Гц и 3Гц, 1H), 2,71 (д, J = 11Гц, 1H), 2,90 (д, J = 13Гц, 1H), 3,22 (д, J = 7,3Гц, 1H), 3,75 (м, 2H), 3,93 (м, 1H), 4,43 (д, J = 13Гц, 1H), 4,45 (д, J = 7,3Гц, 1H), 4,82 (д, J = 13Гц, 1H), 7,19 - 7,5 (м, 12H), 7,67 (с, 1H)

#### Стадия С

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенилморфолин

Раствор 3,6г (7,27ммоль) 4-бензил-2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенилморфолина в 100мл этанола и 5мл воды, содержащей 0,72г 10% Pd/C, гидрировали на аппарате Парра в течение 36 часов. Катализатор отфильтровывали и раствор осторожно промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали и остаток распределяли между водой и EtOAc. Слой EtOAc промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флеш-хроматографией с применением градиента 10 - 60% смеси EtOAc/гексан, получая 2,05г (70%) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенилморфолина

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 1,92 (ш с, 1H), 2,91 (м, 1H), 3,05 (тд, J = 11Гц, и 3Гц, 1H), 3,68 (д, J = 7Гц, 1H), 3,81 (тд, J = 11Гц, и 3Гц, 1H), 4,01 (м, 1H), 4,44 (д, J = 7Гц), 4,5 (д, J = 13Гц, 1H), 4,85 (д, J = 13Гц, 1H), 7,28 - 7,42 (м, 7H), 7,67 (с, 1H)

#### ПРИМЕР 34

4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали по способу Примера 17, Стадия В, с применением продукта по Примеру 33, Стадия С, в качестве исходного материала

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 1,75 (ш с, 1H), 2,61 (тд, J = 12Гц и 2Гц, 1H), 2,83 (д, J = 12Гц, 1H), 3,33 (д, J = 1Гц, 1H), 3,48 (д, J = 15Гц, 1H), 3,78 (д, J = 15Гц, 1H), 3,85 (м, 1H), 3,99 (м, 1H), 4,44 (д, J = 13Гц, 1H), 4,49 (д, J = 7Гц, 1H), 4,81 (д, J = 13Гц, 1H), 7,23 - 7,45 (м, 7H), 7,67 (с, 1H), 7,96 (с, 1H)

#### ПРИМЕР 35

4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали по способу Примера 18, Стадии В и С, с применением продукта по Примеру 33, стадия С, в качестве исходного материала

#### ПРИМЕР 36



4-(2-(имидазол)метил)-2-(S)-5,5-  
бис(трифторметил)бензилокси)-(S)-  
фенилморфолин

Раствор 101мг (0,25ммоль) 2-(S)-(3,5-  
бис(трифторметил)бензилокси)-5-(S)-  
фенилморфолина (Примера 15), 98мг (1,0ммоль)  
имидазол-2-карбоксальдегида и 5 капель ледяной  
уксусной кислоты в 3мл метанола обрабатывали  
1,5мл 1М раствора цианоборгидрида в ТГФ. После  
16 часов реакционную смесь гасили 5мл насы-  
щенного водного раствора бикарбоната натрия и  
распределяли между 40мл этилацетата и 20мл  
воды. Органический слой отделяли, сушили над  
сульфатом магния и концентрировали в вакууме.  
Флеш-хроматография на 8г силикагеля с приме-  
нением смеси 50:1:0,1 метиленхло-  
рид/метанол/гидроксид аммония в качестве элю-  
ента дала 54мг (44% выход) указанного в заглавии  
соединения в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,80 (дт, J = 3,2Гц и 12,4Гц, 1H), 2,85 (д, J = 12,4Гц, 1H), 3,28 (д, J = 14,4Гц, 1H), 3,59 (д, J = 2,8Гц, 1H), 3,66 (дд, J = 2,0, 11,6Гц, 1H), 3,84 (д, J = 14,4Гц, 1H), 3,94 (пр с, 2H), 4,14 (дт, J = 2,0, 12,0Гц, 1H), 4,43 (д, J = 13,6Гц, 1H), 4,71 (д, J = 2,8Гц, 1H), 4,78 (д, J = 13,6Гц, 1H), 6,99 (пр с, 2H), 7,25 - 7,48 (м, 6H), 7,72 (с, 1H). Масс-спектр (FAB) m/z 486 (100%, M+H).

#### ПРИМЕР 37

4-(2-(имидазол)метил)-2-(S)-(3,5-  
бис(трифторметил)бензилокси)-3(R)-  
фенилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали  
по способу Примера 36 с использованием подхо-  
дящих исходных материалов. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,53  
(тд, J = 11Гц и 3Гц, 1H), 2,74 (д, J = 12Гц, 1H), 3,23  
(д, J = 1Гц, 1H), 3,32 (д, J = 15Гц, 1H), 3,66 (д, J =  
15Гц, 1H), 3,77 (тд, J = 11Гц, и 2Гц, 1H), 3,99 (м,  
1H), 4,44 (м, 2H), 4,8 (д, J = 13Гц, 1H), 6,94 (с, 2H),  
7,2 - 7,45 (м, 7H), 7,67 (с, 1H).

#### ПРИМЕР 38

4-(5-имидазол)метил-2-(S)-(3,5-  
бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-  
фенилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали  
согласно способу по Примеру 36 с применением  
подходящих исходных материалов. <sup>1</sup>H-NMR  
(CDCl<sub>3</sub>): 2,47 (тд, J = 12Гц и 3Гц, 1H), 2,83 (д, J =  
12Гц, 1H), 3,2 (м, 2H), 3,61 (д, J = 14Гц, 1H), 3,79  
(тд, J = 12Гц и 2Гц, 1H), 3,96 (м, 1H), 4,44 (м, 2H),  
4,80 (д, J = 13Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 7,28 - 7,45 (м,  
7H), 7,60 (с, 1H), 7,66 (с, 1H).

#### ПРИМЕР 39

4-(аминокарбонилметил)-2-(S)-(3,5-  
бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-  
фенилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали  
согласно способу Примера 15 с применением под-  
ходящих материалов в качестве исходных соеди-  
нений.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,54 (тд, J = 11Гц и 2Гц, 1H),  
2,64 (д, J = 17Гц, 1H), 2,93 (д, J = 12Гц, 1H), 3,14  
(д, J = 17Гц, 1H), 3,27 (д, J = 1Гц, 1H), 3,83 (тд, J =  
11Гц и 2Гц, 1H), 4,05 (м, 1H), 4,46 (м, 2H), 4,81 (д, J =  
13Гц, 1H), 5,62 (ш с, 1H), 6,80 (ш с, 1H), 7,28 -  
7,32 (м, 7H), 7,67 (с, 1H).

#### ПРИМЕРЫ 40 - 43

4-(3-(1,2,4-триазоло)метил)-2-(3-(трет-бутил)-  
5-метилбензилокси)-3-фенилморфолин, 4-(3-(5-  
оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-2-(3-(трет-  
бутил)-5-метилбензилокси)-3-фенилморфолин, 4-  
(2-(имидазол)метил)-2-(3-(трет-бутил)-5-  
метилбензилокси)-3-фенилморфолин, 4-(4-  
(имидазол)метил)-2-(3-(трет-бутил)-5-  
метилбензилокси)-3-фенилморфолин

Указанные в заглавии соединения получают  
согласно способам по Примерам 15, 17 и 18 с  
применением соответствующим образом заме-  
щенных исходных материалов и реагентов.

#### ПРИМЕР 44

2-(S)-(3,5-дихлорбензилокси)-3-  
(S)фенилморфолин

#### Стадия А

3,5-дихлорбензиловый спирт, трифторметан-  
сульфонат(эфир)

Раствор 6,09г (34,4ммоль) 3,5-  
дихлорбензинового спирта и 8,48г (41,3ммоль)  
2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридина в 280мл сухо-  
го четыреххлористого углерода в азоте обрабаты-  
вали 5,95мл (35,4ммоль) трифторметансульфоно-  
вого ангидрида при комнатной температуре.  
Белый осадок образовался вскоре после добав-  
ления ангидрида. После 90 минут суспензию  
фильтровали под азотом при помощи фильтра  
Шленка и фильтрат концентрировали в вакууме.  
Остаток, который представлял собой двухфазное  
масло, растворяли в азоте в 60мл сухого толуола.  
Полученный раствор использовали сразу на ста-  
дии В ниже.

#### Стадия В

4-бензил-2-(S)-(3,5-дихлорбензилокси)-3-(S)-  
фенилморфолин

Раствор 5,11г (19,1ммоль) N-бензил-3-(S)-  
фенилморфолин-2-она (по примеру 14) в 100мл  
сухого ТГФ охлаждали до -75°C под азотом и об-  
рабатывали по каплям 20,5мл (20,5ммоль) 1М  
раствора литий-три (втор-бутил) боргидрида (L -  
Селектрида®) в ТГФ. После перемешивания этого  
раствора при -15°C в течение 30 минут, добавля-  
ли канюлей трифторметансульфонатный эфир  
3,5-дихлорбензинового спирта (по примеру 44,  
стадия А) таким образом, чтобы внутренняя тем-  
пература поддерживалась ниже -60°C. Получен-  
ный раствор перемешивали при температуре меж-  
ду -38 и -50°C в течение 9 часов и затем  
обрабатывали 14мл водного аммиака и хранили  
при -20°C в течение 12 часов. Затем этот раствор  
выливали в смесь 50мл этилацетата и 100мл во-  
ды и слои разделяли. Водную фазу экстрагирова-  
ли 2 x 100мл этилацетата, каждый экстракт про-  
мывали соевым раствором, объединенные  
органические слои сушили над сульфатом натрия,  
смесь фильтровали и фильтрат концентрировали  
в вакууме. Остаток очищали флеш-  
хроматографией на 235г диоксида кремния элюи-  
рованием 1,5л смеси 100:2 гексаны этилацетат,  
затем 1,5л смеси 100:3 гексаны этилацетат и за-  
тем 1,9л смеси 100:5 гексаны этилацетат, полу-  
чая 4,4г (54%) масла, которое, согласно H-NMR,  
представляет собой смесь 8:1 цис транс-  
морфолинов.

Масс-спектр (FAB) m/z 430, 428, 426 (M + H),

прибл 60%), 268 (M-ArCH<sub>2</sub>, 100%), 252 (M-ArCH<sub>2</sub>O, 75%), 222 (20%), 159 (45%)

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м д) δ цис-изомера 2,32 (тд, J = 12, 3,6, 1H), 2,84 (прибл т, J = 13, 2H), 3,52 (д, J = 2,6, 1H), 3,55 (дк, J = 11,3, 1,6, 1H), 3,91 (д, J = 13,3, 1H), 4,12 (тд, J = 11,6, 2,4, 1H), 4,29 (д, J = 13,6, 1H), 4,59 (д, J = 2,9, 1H), 4,60 (д, J = 13,6), 6,70 (с, 2H), 7,13 (т, J = 1,9, 1H), 7,2 - 7,6 (м, 8H), 7,53 (ш д, 2H)

Стадия С

2-(S)-(3,5-дихлорбензилокси)-3-(S)-фенилморфолин

Раствор 0,33г (0,77ммоль) 4-бензил-2-(S)-(3,5-дихлорбензилокси)-3-(S)-фенилморфолина (по примеру 44, Стадия В) и 0,22г (1,54ммоль) 1-хлорэтилхлорформата в 4,5мл 1,2-дихлорэтана помещали в сосуд под давлением и помещали на масляную баню, которую нагревали до 110°C. После перемешивания в течение 60 часов раствор охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 7мл метанола и полученный раствор нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 30 минут. Смесь охлаждали и обрабатывали несколькими каплями концентрированного водного аммиака и раствор концентрировали. Остаток частично очищали флеш-хроматографией на 67г диоксида кремния элюированием 1,5л смеси 100:1 метиленхлорид/метанол и обогащенные фракции очищали флеш-хроматографией на 32г диоксида кремния элюированием смесью 50:50 гексан/этилацетат и затем смесью 50:50:5 гексан/этилацетат/метанол, получая 0,051г (20%) масла, которое, согласно <sup>1</sup>H-ЯМР, было чистым цис-морфолином.

Масс-спектр (FAB) m/z 468, 466, 464 (макс 8%), 338, 340 (M + H, 25%), 178 (20%), 162 (100%), 132 (20%)

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м д) δ 1,89 (ш с, 1H), 3,08 (дд, J = 12,5, 2,9, 1H), 3,23 (тд, J = 12,2, 3,6, 1H), 3,59 (дд, J = 11,3, 2,5, 1H), 4,03 (тд, J = 11,7, 3, 1H), 4,09 (д, J = 2,4, 1H), 4,37 (д, J = 13,5, 1H), 4,62 (д, J = 13,3, 1H), 4,67 (д, J = 2,5, 1H), 6,72 (д, J = 1,8, 2H), 7,14 (т, J = 1,8, 1H), 7,25 - 7,40 (м, 5H)

ПРИМЕР 45

2-(S)-(3,5-дихлорбензилокси)-4-(3-(5-оксо-1,2,4-триазоло)метил)-3-(S)-фенилморфолин  
Стадия А

N-метилкарбокси-2-хлорацетамидразон

Раствор 5,0г (66,2ммоль) хлорацетонитрила в 35мл сухого метанола охлаждали до 0°C и обрабатывали 0,105г (1,9 ммоль) метоксида натрия. Баню со льдом удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакции добавляли 0,110мл (1,9ммоль) уксусной кислоты и затем 5,8г (64,9ммоль) метилгидразинкарбоксилата. После перемешивания 30 минут при комнатной температуре суспензию концентрировали в вакууме, после чего помещали на высоковакуумную линию на ночь, получая 10,5г (98%) желтого порошка, часть которого использовали в Стадии С ниже.

Стадия В

4-(2-(N-метилкарбоксиацетамидразон)-2-(S)-(3,5-дихлорбензилокси)-3-(S)-фенилморфолин

Раствор 0,050г (0,15ммоль) 2-(S)-(3,5-

дихлорбензилокси)-3-(S)-фенилморфолина (по примеру 44, стадия С), 0,034г (0,21ммоль) N-метилкарбокси-2-хлорацетамидразона (со Стадии А) и 0,044мл (0,25ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1мл ацетонитрила перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь распределяли между 20мл метиленхлорида и 10мл воды. Слои разделяли, органический слой сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали флеш-хроматографией на 35г диоксида кремния с элюцией 1л смеси 50:1 метиленхлорид/метанол, затем 500мл смеси 25:1 0,05 метиленхлорид/метанол/водный аммиак, получая 70мг (около 100%) продукта в виде белого твердого вещества.

Масс-спектр (FAB) m/z 469 (M+H, 60%), 467 (M+H, 100%), 291 (40%), 160 (20%), 158 (25%)

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м д) δ 2,48 (тд, J = 3,5, 12,2, 1H), 2,53 (д, J = 14,6, 1H), 2,90 (д, J = 11,8, 1H), 3,37 (д, J = 14,6, 1H), 3,52 (д, J = 2,8, 1H), 3,62 (дм, J = 11,4, 1H), 3,75 (с, 3H), 4,14 (тд, J = 2,2, 11,8, 1H), 4,28 (д, J = 13,5, 1H), 4,58 (д, J = 13,6), 4,60 (д, J = 2,8, 1H), 5,45 (ш с, 2H), 6,74 (д, J = 1,9, 2H), 7,15 (т, J = 1,9, 1H), 7,30 - 7,46 (м, 6H)

Стадия С

2-(S)-(3,5-дихлорбензилокси)-4-(3-(5-оксо-1,2,4-триазоло)метил)-3-(S)-фенилморфолин

Раствор 0,069г (0,15ммоль) 4-(2-(N-метилкарбоксиацетамидразон)-2-(S)-(3,5-дихлорбензилокси)-3-(S)-фенилморфолина (из Стадии В) в 6 мл ксилола нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 2 часов. Раствор охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флеш-хроматографией на 35г силикагеля элюируя 500мл смеси 50:1 0,1 метиленхлорид/метанол/водный аммиак, получая 56мг (88%) продукта в виде белого порошка.

Масс-спектр (FAB) m/z 437 (M + H, 65%), 435 (M+H, 100%), 259 (85%), 161 (55%)

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м д) δ 2,53 (т, J = 11,7, 3,6, 1H), 2,88 (д, J = 11,6, 1H), 2,96 (д, J = 14,3, 1H), 3,54 (д, J = 2,6, 1H), 3,63 (дд, J = 11,6, 1,9, 1H), 3,68 (д, J = 14,6, 1H), 4,16 (т, J = 11,7, 2,2, 1H), 4,30 (д, J = 13,6), 4,58 (д, J = 2,7, 1H), 4,67 (д, J = 13,6, 1H), 6,65 (д, J = 1,8, 2H), 7,07 (т, J = 1,9, 1H), 7,29 - 7,44 (м, 5H), 10,25 (ш с, 1H), 10,75 (ш с, 1H)

ПРИМЕР 46

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-(метоксикарбонил-метил)-3-(S)-фенилморфолин

Раствор 300мг (0,74ммоль) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)-бензилокси)-3-(S)-фенилморфолина (по примеру 15, стадия С) и 0,35мл (2,0ммоль) DIEA в 5мл ацетонитрила обрабатывали 0,19мл (2,0ммоль) метилбромацетата и смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Затем этот раствор концентрировали в вакууме и остаток распределяли между 30мл эфира и 15мл 0,5N водного KHSO<sub>4</sub>. Слои разделяли и органическую фазу промывали 10мл солевого раствора и сушили над сульфатом магния. После фильтрования органическую фазу концентрировали в вакууме и остаток очищали флеш-хроматографией на 20г диоксида кремния с элюцией смесью 80:20 гексаны/эфир, получая

351мг (99%) продукта  $[\alpha]_D^{20} = +147,3^\circ$  ( $C = 1,6$   $CHCl_3$ )

Масс-спектр (FAB)  $m/z$  478 ( $M + H$ , 40%), 477 (85%), 418 (50%), 250 (95%), 234 (90%), 227 (100%)

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 400МГц, м д)  $\delta$  3,02 (ш д, 2H), 3,13 (д,  $J = 16,9$ , 1H), 3,36 (д,  $J = 16,8$ ), 3,62 (с, 3H), 3,69 (дт,  $J = 11,7$ , 2,2, 1H), 4,03 (ш с, 1H), 4,23 - 4,32 (м, 1H), 4,44 (д,  $J = 13,3$ , 1H), 4,68 (д,  $J = 2,6$ , 1H), 4,81 (д,  $J = 13,5$ , 1H), 7,30 - 7,38 (м, 3H), 7,4 - 7,5 (м, 3H), 7,70 (с, 1H)

Анализ Рассчитано для  $C_{22}H_{21}F_6NO_4$

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

Найдено C, 55,09, H, 4,43, N, 2,83, F, 24,05

ПРИМЕР 47

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-(карбоксиметил)-3-(S)-фенилморфолин

Раствор 0,016г (0,034ммоль) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-(метоксикарбонилметил)-3-(S)-фенилморфолина (по примеру 46) в 2мл ТГФ и 0,5мл воды обрабатывали 0,027мл (0,067ммоль) 2,5н водного гидроксида натрия и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь обрабатывали 2 каплями 2н водной HCl и 3мл воды и раствор экстрагировали 15мл смеси 1:1 гексаны этилацетат. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флеш-хроматографией на 13г диоксида кремния с элюцией 250мл смеси 100:30:1 метиленхлорид метанол уксусная кислота, затем смесью (100мл) 50:2:0,1 метиленхлорид метанол уксусная кислота, получая 0,014г (90%) масла.

Масс-спектр (FAB)  $m/z$  464 ( $M + H$ , 90%), 420 ( $M - CO_2$ , 10%), 227 ( $ArCH_2$ , 35%), 220 ( $M - OCH_2Ar$ , 100%), 161 (20%)

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 400МГц, м д)  $\delta$  2,9 (пр д, 2H), 3,03 (д, 1H), 3,33 (д, 1H), 3,72 (д, 1H), 3,90 (д, 1H), 4,25 (т, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,71 (д, 1H), 4,79 (д, 1H), 7,3 - 7,4 (м, 5H), 7,44 (с, 2H), 7,71 (с, 1H)

ПРИМЕР 48

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-((2-аминоэтил)-аминокарбонилметил)-3-(S)-фенилморфолингидрохлорид

Раствор 54мг (0,11ммоль) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-(карбоксиметил)-3-(S)-фенилморфолина (по примеру 46) и 0,15мл этилендиамина (2,3ммоль) в 1мл метанола перемешивали при 55°C в течение 48 часов. Смесь концентрировали и остаток очищали флеш-хроматографией на 18г диоксида кремния с элюцией 500мл смеси 50:40:1 метиленхлорид метанол водный аммиак, получая 57мг (100%) масла. Это масло растворяли в эфире и обрабатывали эфиром, насыщенным газообразным HCl. После концентрации в вакууме получили 58мг (95%) твердого масла.

Масс-спектр (FAB, свободное основание)  $m/z$  506 ( $M + H$ , 100%), 418 (15%), 262 (35%), 227 (30%), 173 (40%)

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 400МГц, млн  $^1$ )  $\delta$  2,56 (д,  $J = 15,5$ , 1H), 2,59 (тд,  $J = 12,0$ , 3,6, 1H), 2,82 (т,  $J = 6,5$ , 2H), 2,96 (д,  $J = 11,8$ , 1H), 3,21 (д,  $J = 15,8$ , 1H), 3,25 - 3,40 (м, 2H), 3,65 (д,  $J = 2,6$ , 1H), 3,87 (пр дт,  $J = 11,4$ , около 2,1H), 4,18 (тд,  $J = 11,8$ , 2,6, 1H),

4,33 (д,  $J = 13,5$ , 1H), 4,69 (д,  $J = 2,7$ , 1H), 4,79 (д,  $J = 13,5$ , 1H), 7,25 - 7,40 (м, 5H), 7,46 (с, 2H), 7,59 (ш т, 1H), 7,71 (с, 1H)

ПРИМЕР 49

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-((3-аминопропил)-аминокарбонилметил)-3-(S)-фенилморфолингидрохлорид

Раствор 59мг (0,12ммоль) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-карбоксиметил)-3-(S)-фенилморфолина (из примера 46) и 0,21мл 1,3-пропилендиамина (2,5ммоль) в 1мл метанола перемешивали при 55°C в течение 72 часов. Смесь концентрировали и осадок очищали флеш-хроматографией на 16г диоксида кремния с элюцией 500мл смеси 10:1:0,05 метиленхлорид метанол водный аммиак, получая 5мг (88%) масла. Масло растворяли в метиленхлориде и обрабатывали метиленхлоридом, насыщенным газообразным HCl. После концентрирования в вакууме получали белую пасту.

Масс-спектр (FAB, свободное основание)  $m/z$  520 ( $M + H$ , 100%), 418 (10%), 276 (30%), 227 (20%), 174 (30%)

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 400МГц, м д)  $\delta$  1,64 (пентет,  $J = 6,6$ , 2H), 2,53 (д,  $J = 15,5$ , 1H), 2,58 (тд,  $J = 12,0$ , 3,6, 1H), 2,73 (т,  $J = 6,5$ , 2H), 2,92 (д,  $J = 11,8$ , 1H), 3,19 (д,  $J = 15,8$ , 1H), 3,25 - 3,40 (м, 2H), 3,62 (д,  $J = 2,6$ , 1H), 3,65 (пр дт,  $J = 11,4$ , около 2,1H), 4,16 (тд,  $J = 11,8$ , 2,6, 1H), 4,41 (д,  $J = 13,5$ , 1H), 4,68 (д,  $J = 2,7$ , 1H), 4,79 (д,  $J = 13,5$ , 1H), 7,25 - 7,40 (м, 5H), 7,45 (с, 2H), 7,57 (ш т, 1H), 7,70 (с, 1H)

ПРИМЕР 50

4-бензил-5-(S)-6-(R)-диметил-3-(S)-фенилморфолинон и 4-бензил-5-(R)-6-(S)-диметил-3-(S)-фенилморфолинон

К суспензии 1,7г (7,0ммоль) N-бензил-(S)-фенилглицина (пример 13) в 15мл метиленхлорида при 0°C добавляли 6,9мл (13,9ммоль) триметилалюминия (2,0М в толуоле). После 1 часа при 0°C 0,625мл (7,0ммоль) (+/-)-транс-2,3-эпоксибутана, растворенного в 2,0мл метиленхлорида, добавляли по каплям и затем перемешивали при 22°C в течение 16 часов. Затем реакционную смесь переносили в другую колбу, содержащую 30мл смеси 1:1 гексан метиленхлорид и 30мл 1М тартрата калия-натрия, и перемешивали при 22°C в течение 2 часов. Слои разделяли и водный слой экстрагировали метиленхлоридом (3 x 100мл). Объединенные органические слои промывали 25мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Неочищенный спирт растворяли в 25мл толуола, обрабатывали 93мг (0,49ммоль) п-толуолсульфонокислоты и нагревали при 50°C в течение 20 часов. Затем реакцию охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между 15мл диэтилового эфира и 10мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Слои разделяли и органический слой промывали водой (3 x 10мл). Объединенные органические слои промывали 25мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Флеш-хроматография на 145г силикагеля с при-

менением смеси 1 4 этилацетат гексан в качестве элюента дала 567мг лактона с высоким Rf (изомер А) и 388мг лактона с низким Rf (Изомер В)

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) Изомер А 1,04 (д, 3H, J = 8,0Гц), 1,24 (д, 3H, J = 8,0Гц), 2,92 (ш квд, 1H), 3,41 (д, 1H, J = 16,0Гц), 3,62 (д, 1H, J = 16,0Гц), 4,38 (с, 1H), 4,96 (ш квд, 1H), 7,20 - 7,42 (м, 8H), 7,58 - 7,64 (м, 2H), Изомер В 1,04 (д, 3H, J = 10,0Гц), 1,39 (д, 3H, J = 10,0Гц), 3,06 (ш квд, 1H), 3,53 (д, 1H, J = 16,0Гц), 3,81 (д, 1H, J = 16,0Гц), 4,33 (с, 1H), 4,67 (ш, квд, 1H), 7,18 - 7,50 (м, 10H) Масс-спектр (FAB) m/z Изомер А 296 (M + H, 100%), 294 (50%)

Изомер В 236 (M+H, 100%), 294 (50%)

#### ПРИМЕР 51

2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензидокси)-[5-(S), 6-(R) или 5-(R), 6-(S)-диметил]-3-(S)-фенилморфолинон

#### Стадия А

4-бензил-2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-бензилокси)-[5-(S), 6-(R) или 5-(R), 6-(S)-диметил]-3-(S)-фенилморфолинон

Согласно процедуре примера 15, стадия В, 251мг (0,85ммоль) изомера А по примеру 50 (4-бензил-[5-(S), 6-(R)- или 5-(R)-(S)-диметил]-3-(S)-фенилморфолинона) дала 238мг (53% продукта в виде масла

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,03 (д, 3H, J = 6,7Гц), 1,13 (д, 3H, J = 6,6Гц), 2,61 (квд, 1H, J = 2,2 и 6,6Гц), 3,26 (д, 1H, J = 13,9Гц), 3,55 (д, 1H, J = 13,9Гц), 3,63 (д, 1H, J = 7,6Гц), 4,01 (кд, 1H, J = 2,3 и 6,6Гц), 4,44 (д, 1H, J = 13,1Гц), 4,53 (д, 1H, J = 7,7Гц), 4,71 (с, 1H), 4,85 (д, 1H, J = 13,2Гц), 7,20 - 7,35 (м, 9H), 7,46 - 7,48 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,81 (с, 1H)

Масс-спектр (FAB) m/z 523 (M + H, 100%), 296 (95%), 280 (40%), 227 (50%)

Стадия В 2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-[5-(S), 6-(R)- или 5-(R), 6-(S)-диметил]-3-(S)-фенилморфолинон

Согласно способу по примеру 15, стадия С, 260мг исходного материала из Стадии А, [полученного из Изомера А по Примеру 50, (4-бензил-2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-[5-(S), 6-(R) или 5-(R), 6-(S)-диметил]-3-(S)-фенилморфолинона)] дают 122мг (57%) продукта в виде масла

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,19 (д, 3H, J = 6,5Гц), 1,27 (д, 3H, J = 6,1Гц), 2,97 (квд, 1H, J = 2,9 и 6,9Гц), 3,96 (д, 1H, J = 7,7Гц), 4,08 - 4,11 (м, 2H), 4,39 (д, 1H, J = 7,7Гц), 4,50 (д, 1H, J = 13,3Гц), 4,88 (д, 1H, J = 13,2Гц), 7,27 - 7,33 (м, 3H), 7,40 - 7,42 (м, 4H), 7,67 (с, 1H)

Масс-спектр (FAB) m/z 434 (M + H, 45%), 227 (35%), 206 (40%), 190 (100%)

#### ПРИМЕР 52

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-[5-(R), 6-(S) или 5-(S), 6-(R)-диметил]-3-(S)-фенилморфолинон

#### Стадия А

4-бензил-2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)-бензилокси)-[5-(R), 6-(S) или 5-(S), 6-(R)-диметил]-3-(S)-фенилморфолинон

Согласно способу по Примеру 15, Стадия В, 449мг (1,52ммоль) Изомера В по Примеру 50 (4-бензил-[5-(R), 6-(S) или 5-(S), 6-(R)-диметил]-3-(S)-

фенилморфолинона) дают 400мг (51%) продукта в виде масла

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,90 (д, 3H, J = 6,8Гц), 1,37 (д, 3H, J = 6,6Гц), 2,86 - 2,89 (ш, квд, 1H), 3,47 (д, 1H, J = 15,0Гц), 3,82 - 3,85 (м, 2H), 3,99 - 4,02 (ш квд, 1H), 4,45 (д, 1H, J = 13,6Гц), 4,81 (д, 1H, J = 2,0Гц), 4,87 (д, 1H, J = 13,5Гц), 7,17 - 7,83 (м, 13H)

#### Стадия В

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-[5-(S), 6-(R) или 5-(R), 6-(S)-диметил]-3-(S)-фенилморфолинон

Согласно способу по примеру 15, Стадия С, 400мг исходного продукта со Стадии А [полученного из Изомера В по Примеру 50 (4-бензил-2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-[5-(R), 6-(S) или 5-(S), 6-(R)-диметил]-3-(S)-фенилморфолинона)] дают 230мг (69%) продукта в виде масла

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,08 (д, 3H, J = 6,7Гц), 1,38 (д, 3H, J = 7,0Гц), 3,41 - 3,45 (ш квд, 1H), 3,85 - 3,89 (ш квд, 1H), 4,16 (д, 1H, J = 2,9Гц), 4,49 (д, 1H, J = 13,6Гц), 4,71 (д, 1H, J = 2,9Гц), 4,82 (д, 1H, J = 13,6Гц), 7,25 - 7,36 (м, 7H), 7,66 (с, 1H)

Масс-спектр (FAB) m/z 434 (M + H, 35%), 227 (40%), 206 (40%), 190 (100%)

#### ПРИМЕР 53

2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-(3-(1,2,4-триазоло)-метил)-[5-(S), 6-(R) или 5-(R), 6-(S)-диметил]-3-(S)-фенилморфолинон

Смесь 62мг (0,14ммоль) 2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-бензилокси)-[5-(S), 6-(R) или 5-(R), 6-(S)-диметил]-3-(S)-фенилморфолинона (по Примеру 51, Стадии В), 62мг (0,45ммоль) безводного карбоната калия и 26мг (0,19ммоль) N-формил-2-хлорацетамидразона (из Примера 17, Стадии А) в 2,0мл N,N-диметилформамида нагревали до 60°C в течение 2 часов и затем 118°C в течение 1,5 часов. Затем смеси давали охладиться до комнатной температуры и реакцию гасили 5мл воды и разводили 15мл этилацетата. Слои разделяли и органический слой промывали этилацетатом (2 x 10мл). Объединенные органические слои промывали 10мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Флеш-хроматография на 42г силикагеля с применением смеси 95 5 метилтенхлорид/метанол в качестве элюента дала 42мг (57%) прозрачного масла

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,13 (д, 3H, J = 6,5Гц), 1,19 (д, 3H, J = 6,5Гц), 2,65 (кд, 1H, J = 1,9 и 6,5Гц), 3,58 (д, 1H, J = 15,5Гц), 3,65 (д, 1H, J = 7,7Гц), 3,75 (д, 1H, J = 15,4Гц), 4,06 (кд, 1H, J = 2,2 и 6,6Гц), 4,45 (д, 1H, J = 13,2Гц), 4,54 (д, 1H, J = 7,7Гц), 4,84 (д, 1H, J = 13,2Гц), 7,28 - 7,37 (м, 7H), 7,67 (с, 1H), 6,89 (с, 1H)

Масс-спектр (FAB) m/z 516 (M + H, 52%), 287 (28%), 271 (100%), 227 (40%), 202 (38%)

#### ПРИМЕР 54

2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-(3-(5-оксо-1,2,4-триазоло)метил)-[5-(S), 6-(R) или 5-(R), 6-(S)-диметил]-3-(S)-фенилморфолинон

Раствор 96мг (0,22ммоль) 2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-бензилокси)-[5-(S), 6-(R) или 5-(R), 6-(S)-диметил]-3-(S)-фенилморфолинона (из Примера 51, Стадии В), 92мг (0,66ммоль) карбо-

ната калия и 48мг (0,29ммоль) N-метилкарбокси-2-хлорацетамидразона (по Примеру 18, Стадия А) в 4мл ДМФ нагревали при 60°C в течение 1,5 часа и при 120°C в течение 3,5 часов. Смесь охлаждали при комнатной температуре и распределяли между 15мл воды и 25мл этилацетата. Водный слой экстрагировали 3 x 10мл этилацетата, объединенные органические слои промывали 10мл солевого раствора, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток частично очищали флеш-хроматографией на 42г силикагеля с применением 2л смеси 98/2 (об/об) метилхлорид/метанол в качестве элюента и обогащенные фракции очищали при тех же условиях, получая 38мг (33%) прозрачного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,09 (д, 3H, J = 6,5Гц), 1,20 (д, 3H, J = 6,6Гц), 2,84 (кд, 1H, J = 2,4 и 6,6Гц), 3,33 (с, 1H), 3,56 (д, 1H, J = 7,6Гц), 4,11 (кд, 1H, J = 2,4 и 6,6Гц), 4,41 (д, 1H, J = 13,2Гц), 4,57 (д, 1H, J = 1,1Гц), 4,82 (д, 1H, J = 13,2Гц), 7,25 - 7,30 (м, 5H), 7,40 (д, 2H, J = 5,7Гц), 7,65 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 10,51 (с, 1H).

Масс-спектр (FAB) m/z 531 (M + H, 98%), 287 (100%), 227 (80%), 189 (65%).

#### ПРИМЕР 55

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-(3-(1,2,4-триазоло)-метил)-5-(R), 6-(S) или 5-(S), 6-(R)-диметил-3-(S)-фенилморфолин

Согласно способу по Примеру 53, 75мг (0,17ммоль) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-[5-(R), 6-(S) или 5-(S), 6-(R)-диметил-3-(S)-фенилморфолинона (по примеру 52, Стадия В) дают после флеш-хроматографии на 73г силикагеля с применением смеси 98/2 (об/об) метилхлорид/метанол в качестве элюента 46мг (52%) желтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,04 (д, 3H, J = 6,6Гц), 1,46 (д, 3H, J = 6,7Гц), 3,05 - 3,08 (м, 1H), 3,74 - 3,81 (м, 2H), 3,91 - 3,95 (м, 2H), 4,41 (д, 1H, J = 13,2Гц), 4,69 (д, 1H, J = 3,2Гц), 4,82 (д, 1H, J = 13,5Гц), 7,31 - 7,35 (м, 5H), 7,35 - 7,45 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,91 (с, 1H).

Масс-спектр (E1) m/z 432 (36%), 287 (60%), 270 (65%), 227 (30%), 187 (48%), 83 (100%).

#### ПРИМЕР 56

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-(3-(5-оксо-1,2,4-триазоло)метил)-5-(R), 6-(S) или 5-(S), 6-(R)-диметил-3-(S)-фенилморфолин

Согласно способу по Примеру 54, 86мг (0,2ммоль) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-[5-(R), 6-(S) или 5-(S), 6-(R)-диметил-3-(S)-фенилморфолинона (по Примеру 47, Стадия В) дают после флеш-хроматографии на 73г силикагеля с применением 95/5 (об/об) метилхлорид/метанол в качестве элюента 32мг (30%) желтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,03 (д, 3H, J = 6,7Гц), 1,40 (д, 3H, J = 6,8Гц), 3,00 (кд, 1H, J = 3,8 и 6,8Гц), 3,44 (д, 1H, J = 16,1Гц), 3,63 (д, 1H, J = 16,0Гц), 3,82 (д, 1H, J = 3,3Гц), 3,95 (кд, 1H, J = 3,7 и 6,7Гц), 4,43 (д, 1H, J = 13,5Гц), 4,73 (д, 1H, J = 3,3Гц), 4,84 (д, 1H, J = 13,6Гц), 7,28 - 7,47 (м, 7H), 7,68 (с, 1H), 9,52 (д, 2H).

Масс-спектр (FAB) m/z 531 (M + H, 100%), 287 (55%), 227 (25%), 147 (50%).

#### ПРИМЕР 57

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-(2-(1-(4-бензил)-пиперидино)этил)-3-(S)-фенилморфолин

К раствору 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенилморфолина (50мг, 0,12ммоль) и 4-бензил-1-(2-хлорэтил)-пиперидингидрохлорида (50мг, 0,18ммоль) в ацетонитриле (0,5мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,065мл, 0,36ммоль) при комнатной температуре. После 60 часов ТСХ (5% MeOH/2% Et<sub>3</sub>N/93% EtOAc) показала, что реакция завершилась не полностью. Реакционную смесь разбавляли метилхлоридом и промывали водой, затем солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Препаративная ТСХ (5% MeOH-2% Et<sub>3</sub>N/93% EtOAc) дала 36мг (50%) указанного в заглавии соединения в виде масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,1 - 1,4 (м, 2H), 1,4 - 1,65 (2м, 4H), 1,65 - 2,05 (м, 1H), 2,05 - 2,3 (м, 1H), 2,35 - 2,5 (м и д, J = 7Гц, 3H), 2,55 (шт, J = 11Гц, 2H), 2,65 - 2,8 (м, 2H), 3,09 (д, J = 11Гц, 1H), 3,50 (д, J = 2,5Гц, 1H), 3,66 (дд, J = 2 и 11Гц, 1H), 4,15 (дт, J = 2 и 12Гц, 1H), 4,38 и 4,75 (AB, кв, J = 13Гц, 2H), 4,61 (д, J = 2,5Гц, 1H), 7,06 (д, J = 7Гц, 2H), 7,15 (т, J = 7Гц, 1H), 7,2 - 7,35 (м, 5H), 7,36 (м, 4H), 7,75 (с, 1H).

#### ПРИМЕР 58

(S)-(4-Фторфенил)глицин

Через хиральный синтез

Стадия А

3-(4-Фторфенил)ацетил-4-(S)-бензил-2-оксазолидин

Высушенную в термостате трехгорлую колбу на 1л, снабженную перегородкой, входным отверстием для азота, термометром и магнитной мешалкой, промывали азотом и в нее помещали раствор 5,09г (33,0ммоль) 4-фторфенилуксусной кислоты в 100мл безводного эфира. Раствор охлаждали до -10°C и обрабатывали 5,60мл (40,0ммоль) триэтиламина и затем 4,30мл (35,0ммоль) триметилацетилхлорида. Сразу же образовался белый осадок. Полученную смесь перемешивали при -10°C в течение 40 минут и затем охлаждали до -78°C.

Высушенную в термостате круглодонную колбу на 250мл, снабженную перегородкой и магнитной мешалкой, продували азотом и загружали раствором 5,31г (30,0ммоль) 4-(S)-бензил-2-оксазолидинона в 40мл сухого ТГФ. Раствор перемешивали на бане с сухим льдом и ацетоном в течение 10 минут, затем медленно добавляли 18,8мл 1,6М раствор н-бутиллития в гексане. После 10 минут полученный раствор добавляли через канюлю к смеси в трехгорлой колбе. Охлаждающую баню удаляли и температуре давали подняться до 0°C. Реакцию гасили 100мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, переносили в колбу на 1л и удаляли в вакууме эфир и ТГФ. Концентрированную смесь распределяли между 300мл метилхлорида и 50мл воды и слои разделяли. Органический слой промывали 200мл 2N водного раствора соляной кислоты, 300мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Флеш-хроматография на 400г силикагеля с применением смеси 3/2 (об/об) гек-

сан/эфир в качестве элюента дала 8,95г масла, которое медленно отверждалось при стоянии. Перекристаллизация из смеси 10:1 гексан/эфир дала 7,89г (83%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества, т.пл. 64 - 66°C.

Масс-спектр (FAB)  $m/z$  314 (M + H, 100%), 177 (M - ACH<sub>2</sub>CO + H, 85%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,76 (дд, 1H, J = 13,2, 9,2), 3,26 (дд, J = 13,2, 3,2), 4,16 - 4,34 (м, 4H), 4,65 - 4,70 (м, 1H), 7,02 - 7,33 (м, 9H).

Анализ. Рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

C, 69,0, H, 5,15, N, 4,47, F, 6,06.

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

Стадия В

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

Высушенную в термостате трехгорлую колбу на 1л, снабженную перегородкой, входным отверстием для азота и магнитной мешалкой, продували азотом и в нее помещали раствор 58,0мл 1М раствора калий-бис(триметилсилил)амида в толуоле и 85мл ТГФ и охлаждали до -78°C. Высушенную в термостате круглодонную колбу на 250мл, снабженную перегородкой, магнитным стержнем для перемешивания, продували азотом и в нее загружали раствор 7,20г (23,0ммоль) 3-(4-фторфенил)ацетил-4-(S)-бензил-2-оксазолидинона (по Примеру 58, Стадия А) в 40мл ТГФ. Раствор ацилоксазолидинона перемешивали в бане со смесью сухой лед/ацетон в течение 10 минут, затем переносили через канюлю в раствор калий-бис(триметилсилил)амида при такой скорости, чтобы внутренняя температура смеси поддерживалась на одном и том же уровне, ниже -70°C. Колбу от ацилоксазолидинона ополаскивали 15мл ТГФ и промывку добавляли через канюлю к реакционной смеси и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут. Высушенную в термостате круглодонную колбу на 250мл, снабженную перегородкой и стержнем магнитной мешалки, продували азотом и в нее помещали раствор 10,89г (35,0ммоль) 2,4,6-триизопропилфенил-сульфонилазида в 40мл ТГФ. Раствор азида перемешивали на бане со смесью сухой лед/ацетон в течение 10 минут, затем переносили через канюлю в реакционную смесь при такой скорости, чтобы внутренняя температура смеси поддерживалась ниже -70°C. После 2 минут реакционную смесь гасили 8,0мл ледяной уксусной кислоты, охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. После прекращения реакции смесь распределяли между 300мл этилацетат и 300мл 50% насыщенного раствора в воде бикарбоната натрия. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Флеш-хроматография на 500г силикагеля с применением смеси 2:1 (об/об), затем 1:1 гексаны/метилхлорид в качестве элюента дала 5,45г (67%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

ИК-спектр (чистый, см<sup>-1</sup>) 2104, 1781, 1702.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,86 (дд, 1H, J = 13,2, 9,6), 3,40 (дд, 1H, J = 13,2, 3,2), 4,09 - 4,19 (м, 2H), 4,62 - 4,68 (м, 1H), 6,14 (с, 1H), 7,07 - 7,47 (м, 9H).

Анализ. Рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

C, 61,01, H, 4,27, N, 15,81, F, 5,36.

Найдено: C, 60,99, H, 4,19, N, 15,80, F, 5,34.

Стадия С

(S)-азидо-(4-фторфенил)уксусная кислота

Раствор 5,40г (15,2ммоль) 3-((S)-азидо-(4-фторфенил))ацетил-4-(S)-бензил-2-оксазолидинона (по Примеру 58, Стадия В) в 200мл смеси 3:1 (об/об) ТГФ/вода перемешивали в бане со льдом в течение 10 минут. 1,28г (30,4ммоль) моногидрата гидроксида лития добавляли одной порцией и полученную смесь перемешивали при охлаждении в течение 30 минут. Реакционную смесь распределяли между 100мл метилхлорида и 100мл 25% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и слои разделяли. Водный слой промывали 2 x 100мл метилхлорида и подкисляли до pH 2 2N водным раствором соляной кислоты. Полученную смесь экстрагировали 2 x 100мл этилацетата, экстракты соединяли, промывали 50мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме, получая 2,30г (77%) указанного в заголовке соединения в виде масла, которое использовали без дальнейшей очистки на следующей стадии.

ИК-спектр (чистый, см<sup>-1</sup>) 2111, 1724.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,06 (с, 1H), 7,08 - 7,45 (м, 4H), 8,75 (ш с, 1H).

Стадия D

(S)-(4-фторфенил)глицин

Смесь 2,30г (11,8ммоль) (S)-азидо-(4-фторфенил)уксусной кислоты (по Примеру 58, Стадия С), 250мг 10% катализатора палладия на угле и 160мл смеси 3:1 (об/об) вода/уксусная кислота перемешивали в атмосфере азота в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали через Целит и колбу и лепешку на фильтре промывали приблизительно 1л смеси 3:1 вода/уксусная кислота (об/об). Фильтрат концентрировали в вакууме приблизительно до объема 50мл. Добавляли 300мл толуола и смесь концентрировали, получая твердое вещество. Его суспендировали в смеси 1:1 метанол/эфир (об/об), фильтровали и сушили, получая 1,99г (100%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, D<sub>2</sub>O + NaOD) δ 3,97 (с, 1H), 6,77 (прибл.т, 2H, J = 8,8), 7,01 (прибл.т, 2H, J = 5,6).

Через разделение

Стадия А'

4-фторфенилацетилхлорид

Раствор 150г (0,974 ммоль) 4-фторфенилуксусной кислоты и 1мл N,N-диметилформамида в 500мл толуола при 40°C обрабатывали 20мл тионилхлорида и нагревали до 40°C. Дополнительные 61,2мл тионилхлорида добавляли по каплям в течение 1,5 часа. После добавления раствор нагревали при 50°C в течение 1 часа, растворитель удаляли в вакууме и оставшееся масло перегоняли при пониженном давлении (1,5мм рт.ст), получая 150,4г (89,5%) указанного в заголовке соединения, т.кип. 68 - 70°C.

Стадия В'

Метил-2-бром-2-(4-фтор)фенилацетат

Смесь 150,4г (0,872ммоль) 4-фторфенилщетилахлорида (из Примера 58, Стадия A') и 174,5г (1,09ммоль) брома освещали при 40 - 50°C кварцевой лампой в течение 5 часов. Реакционную смесь добавляли по каплям к 400мл метанола и раствор перемешивали в течение 16 часов. Растворитель удаляли в вакууме и оставшееся масло перегоняли при пониженном давлении (1,5мм Hg), получая 198,5г (92%) указанного в заголовке соединения, т кип 106 - 110°C.

## Стадия C'

Метил(+)-(4-фторфенил) глицин

Раствор 24,7г (0,1ммоль) метил-2-бром-2-(4-фтор)фенилацетата (по Примеру 58, Стадия B') и 2,28г (0,01ммоль) бензилтриэтиламмоний-хлорида в 25мл метанола обрабатывали 6,8г (0,105ммоль) азидата натрия и полученную смесь перемешивали 20 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат разбавляли 50мл метанола и гидрировали в присутствии 0,5г 10% Pd/C при 50 psi в течение 1 часа. Раствор фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Остаток распределяли между 10% водным раствором карбоната натрия и этилацетатом. Органическую фазу промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме, получая 9,8г указанного в заглавии соединения в виде масла.

## Стадия D'

Метил-(S)-(4-фторфенил) глицинат

Раствор 58,4г метил(+)-4-фторфенилглицината (по Примеру 58, Стадия C') в 110мл смеси 7:1 (об/об) этанол/вода смешивали с раствором 28,8г (0,0799ммоль), O,O'-(+)-дibenзоилвинной кислоты ((+)-DBT) (28,8г, 0,0799ммоль) в 110мл смеси 7:1 (об/об) этанол/вода и полученный раствор выдерживали при комнатной температуре. После завершения кристаллизации добавляли этилацетат (220мл) и полученную смесь охлаждали до -20°C и фильтровали, получая 32,4г метил (S)-(4-фторфенил)глицината, (+)-DBT соль (ее = 93,2%). Маточные растворы концентрировали в вакууме и свободное основание выделяли распределяя между этилацетатом и водным раствором карбоната натрия. Раствор свободного основания, полученный таким образом, в 110мл смеси 7:1 этанол/вода смешивали с раствором 28,8г (0,0799ммоль), O,O'-(+)-дibenзоилвинной кислоты ((+)-DBT) (28,8г, 0,0799ммоль) в 110мл смеси 7:1 (об/об) этанол/вода и полученный раствор оставляли при комнатной температуре. После завершения кристаллизации добавляли этилацетат (220мл) и полученную смесь охлаждали до -20°C и фильтровали, получая 47,0г метил(R)-(4-фторфенил)глицината, (-)-DBT соль (ее = 35,8%). Повторная утилизация маточных растворов и добавление (+)-DBT дали вторую фракцию 7,4г (S)-(4-фторфенил)глицината, (+)-DBT-соль (ее = 96,4%). Эти две фракции (S)-аминоэфира (39,8г) объединяли в 200мл смеси 7:1 этанол/вода, нагревали в течение 30 минут и охлаждали, получая 21,7г (S)-(4-фторфенил)глицината, (+)-DBT соли (более 98%). Избытки энантиомеров определяли хиральной HPLC (Crownpak CR (+) 5% MeOH в водн HClO<sub>4</sub>

pH 2, 1,5мл/мин, 40°C, 200nm)

Смесь 17,5г (S)-(4-фторфенил) глицината, (+)-DBT соли и 32мл 5N HCl (32мл) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 1,5 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в 40мл воды. Водный раствор промывали 3 x 30мл этилацетата и слои разделяли. pH водного слоя доводили до 7 при помощи гидроксида аммония и осажденное твердое вещество фильтровали, получая 7,4г указанного в заголовке соединения (выход 98,8%).

## ПРИМЕР 59

3-(S)-(4-фторфенил)-4-бензил-2-морфолинон  
Стадия A

N-бензил(S)-(4-фторфенил) глицин

Раствор 1,87г (11,05ммоль) (S)-(4-фторфенил)глицина (по Примеру 58) и 1,12мл (11,1ммоль) бензальдегида в 11,1мл 1N водного раствора гидроксида натрия и 11мл метанола при 0°C обрабатывали 165мг (4,4ммоль) боргидрида натрия. Охлаждающую баню удаляли и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Вторые порции бензальдегида (1,12мл (11,1ммоль)) и боргидрида натрия (165мг (4,4ммоль)) добавляли к реакционной смеси и перемешивание продолжали в течение 1,5 часа. Эту реакционную смесь распределяли между 100мл эфира и 50мл воды и слои разделяли. Водный слой отделяли и фильтровали для удаления небольшого количества нерастворимого материала. Фильтрат подкисляли до pH 5 2N водным раствором соляной кислоты и твердое вещество, которое выпадало в осадок, фильтровали, промывали хорошо водой, затем эфиром и сушили, получая 1,95г указанного в заглавии соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, D<sub>2</sub>O + NaOD) δ 3,33 (AB к, 2H, J = 8,4), 3,85 (с, 1H), 6,79 - 7,16 (м, 4H)

## Стадия B

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

Смесь 1,95г (7,5ммоль) N-бензил(S)-(4-фторфенил)глицина, 3,90мл (22,5ммоль) N,N-диизопропилэтиламина, 6,50мл (75,0ммоль) 1,2-дibромэтана и 40мл N,N-диметилформамида перемешивали при 100°C в течение 20 часов (при нагревании происходило растворение всех твердых веществ). Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между 250мл эфира и 100мл 0,5N раствора кислого сульфата калия и слои разделяли. Органический слой промывали 100мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, 3 x 150мл воды, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Флеш-хроматография на 125г силикагеля с применением смеси 3:1 (об/об) гексан/эфир в качестве элюента дала 1,58г (74%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) 2,65 (дт, 1H, J = 3,2, 12,8), 3,00 (дт, 1H, J = 12,8, 2,8), 3,16 (д, 1H, J = 13,6), 3,76 (д, 1H, J = 13,6), 4,24 (с, 1H), 4,37 (дт, 1H, J = 13,2, 3,2), 4,54 (дт, 1H, J = 2,8, 13,2), 7,07 - 7,56 (м, 9H)

## ПРИМЕР 60

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-(4-фторфенил)-4-бензилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали с

выходом 72% из 3-(S)-(4-фторфенил)-4-бензил-2-морфолинона (по Примеру 59) при помощи способов, аналогичных описанным в Примере 15, Стадии А и В

<sup>1</sup>H-ЯМР (200МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,37 (дт, 1H, J = 3,6, 11,8), 2,83 - 2,90 (м, 2H), 3,55 - 3,63 (м, 2H), 3,85 (д, 1H, J = 13,4), 4,14 (дт, 1H, J = 2,0, 11,8), 4,44 (д, 1H, J = 13,6), 4,66 (д, 1H, J = 2,8), 4,79 (д, 1H, J = 13,4), 7,00 - 7,70 (12H)

#### ПРИМЕР 61

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-(4-фторфенил)-морфолин

Указанное в заголовке соединение получали с выходом 70% из 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-(4-фторфенил)-4-бензилморфолина (из Примера 60) при помощи способа, аналогичного способу по Примеру 15, Стадия С

Масс-спектр (FAB) m/z 424 (M + H, 40%)

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,80 (ш с, 1H), 3,11 (прибл дд, 1H, J = 2,2, 12,4), 3,25 (дт, 1H, J = 3,6, 12,4), 3,65 (прибл дд, 1H, J = 3,6, 11,4), 4,05 (дт, 1H, J = 2,2, 11,8), 4,11 (д, 1H, J = 2,2), 4,53 (д, 1H, J = 13,6), 4,71 (д, 1H, J = 2,2), 4,83 (д, 1H, J = 13,6), 7,04 (т, 2H, J = 1,2), 7,33 - 7,37 (м, 2H), 7,42 (с, 2H), 7,72 (с, 1H)

#### ПРИМЕР 62

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-(4-фторфенил)-4-(3-(5-оксо-1H, 4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали с выходом 69% из 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-(4-фторфенил)-морфолина (по Примеру 61) с использованием способа, аналогичного способу по Примеру 18

Масс-спектр (FAB) m/z 521 (M + H, 100%)

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,55 (дт, 1H, J = 3,6, 12,0), 2,91 (д, 1H, J = 11,6), 2,93 (д, 1H, J = 14,4), 3,57 (д, 1H, J = 2,8), 3,59 (д, 1H, J = 14,4), 3,67 - 3,70 (м, 1H), 4,18 (дт, 1H, J = 2,4, 11,6), 4,48 (д, 1H, J = 13,6), 4,65 (д, 1H, J = 2,8), 4,84 (д, 1H, J = 13,6), 7,07 (т, 2H, J = 8,4), 7,40 (с, 2H), 7,45 - 7,48 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 10,04 (ш с, 1H), 10,69 (ш с, 1H)

Анализ Рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

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

Найдено C, 50,89, H, 3,76, N 10,62, F, 25,56

#### ПРИМЕР 63

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-((3-пиридил)метилкарбонил)-3-(R)-фенилморфолин

Раствор 55мг (0,315ммоль) 4-пиридилуксусной кислоты в 1мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, содержащий 0,079мг (0,715ммоль) N-метилморфолина, 53мг (0,37ммоль) HOBT и 73мг (0,37ммоль) EDC, перемешивали в течение 10 минут. Добавляли раствор 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенилморфолина (по Примеру 33) в 1мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и после перемешивания смеси в течение 2 часов ее распределяли между водой и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили фильтрованием через сульфат натрия. Фильтрат концентрировали и остаток очищали флеш-хроматографией с применением 70% EtOAc/гексан для получения 152мг (100% выход)

продукта

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,0 - 3,85 (м, 5H), 3,95 и 4,4 (ш с, 1H), 4,66 (д, J = 13Гц, 1H), 4,82 (д, J = 13Гц, 1H), 5,0 и 5,9 (ш с, 1H), 5,23 (с, 1H), 7,1 - 7,65 (м, 7H), 7,8 (м, 3H), 8,43 (ш с, 2H)

#### ПРИМЕР 64

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-(метоксикарбонил-пентил)-3-(R)-фенилморфолин

К раствору 0,259г (0,64ммоль) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(R)-фенилморфолина (из примера 33) в 2мл ДМФ добавляли 0,16г (0,77ммоль) метил-6-бромгексаноата, 0,155г (1,12ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и 2 кристалла n-Bu<sub>4</sub>NI. Полученный раствор нагревали в бане на 60°C в течение 36 часов, причем в это время TLC показала, что реакция не завершена. Температуру бани повышали до 100°C. После 3 часов реакционную смесь охлаждали и разбавляли EtOAc. Раствор в EtOAc промывали водой (2х), соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Фильтрат концентрировали и остаток хроматографировали с применением 30% EtOAc/гексан, получая 220мг (65%) продукта

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,0 - 1,4 (м, 4H), 1,47 (м, J = 8Гц, 2H), 1,95 (м, 1H), 2,2 (т, J = 8Гц, 2H), 2,35 (м, 2H), 2,9 (д, J = 13Гц, 1H), 3,07 (д, J = 7Гц, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,81 (тд, J = 8Гц и 2Гц, 1H), 4,04 (дд, J = 10Гц и 2Гц, 1H), 4,36 (д, J = 1Гц, 1H), 4,4 (д, J = 13Гц, 1H), 4,79 (д, J = 13Гц, 1H), 7,2 - 7,4 (м, 7H), 7,66 (с, 1H)

#### ПРИМЕР 65

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-(карбокшипентил)-3-(R)-фенилморфолин

Раствор 0,15г (0,28ммоль) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-(метоксикарбонилпентил)-3-(R)-фенилморфолина (по Примеру 64) в 3мл MeOH омыляли обработкой 0,5мл 5N NaOH в течение 40 минут при 65°C. Раствор охлаждали, концентрировали и остаток разбавляли водой. Водный раствор доводили до pH 6 добавлением 2N HCl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток после флеш-хроматографии на колонке с применением для элюции смеси 50% EtOAc/гексан дал 0,13г (89%) продукта

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,0 - 1,5 (м, 4H), 1,5 (м, 2H), 2,2 (м, 2H), 2,35 (м, 2H), 2,9 (д, J = 13Гц, 1H), 3,08 (д, J = 7Гц, 1H), 3,82 (т, J = 8Гц, 1H), 4,09 (д, J = 7Гц, 1H), 4,38 (с, 1H), 4,4 (д, J = 13Гц, 1H), 4,79 (д, J = 13Гц, 1H), 7,2 - 7,4 (м, 7H), 7,66 (с, 1H)

#### ПРИМЕР 66

2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-(метиламино-карбонилпентил)-6-оксо-гексил)-3-(R)-фенилморфолин

Раствор 116мг (0,22ммоль) 2-(S)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-4-(карбокшипентил)-3-(R)-фенилморфолина (по Примеру 65) в 1мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> обрабатывали 40мг (0,29ммоль) HOBT, 57мг (0,29ммоль) EDC и 0,037мл N-метилморфолина. После 10 минут 0,027мл (0,3ммоль) добавляли и полученную смесь перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенный слой CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> промывали водой, соевым раствором и сушили над сульфо-



том натрия и фильтрат концентрировали. Очистка остатка на флеш-колонке с EtOAc дала 0,10г продукта

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,0 - 1,4 (м, 4H), 1,47 (м, 2H), 1,95 (м, 1H), 2,04 (т, J = 8Гц, 2H), 2,35 (м, 2H), 2,74 (д, J = 5Гц, 3H), 2,89 (д, J = 12Гц, 1H), 3,08 (д, J = 7Гц, 1H), 3,81 (т, J = 7Гц, 1H), 4,02 (д, J = 11Гц, 1H), 4,36 (д, J = 7Гц, 1H), 4,39 (д, J = 13Гц, 1H), 4,79 (д, J = 13Гц, 1H), 5,03 (ш с, 1H), 7,2 - 7,4 (м, 7H), 7,65 (с, 1H)

#### ПРИМЕР 67

2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-фенил-4-бензилморфолин

Раствор 2,67г (10,1ммоль) 3-(S)-фенил-4-бензил-2-морфолинона (из примера 14) в 40мл сухого ТГФ охлаждали до -78°C

Холодный раствор обрабатывали 12,5мл 1,0M L - Селектрида®, раствора в ТГФ, при поддержании внутренней температуры ниже -70°C. Полученный раствор перемешивали в холодном виде в течение 45 минут и к реакции добавляли 3,60мл (20,0ммоль) 3,5-

бис(трифторметил)бензоилхлорида. Полученную желтую смесь перемешивали на холоду в течение 30 минут и реакцию останавливали 50мл насыщенного раствора в воде бикарбоната натрия. Смесь распределяли между 300мл эфира и 50мл воды и слои разделяли. Органический слой сушили над сульфатом магния. Водный слой экстрагировали 300мл эфира, экстракт сушили и объединяли с первым органическим слоем. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Флеш-хроматография на 150г силикагеля с применением смеси 37:3 (об/об) гексаны/эфир в качестве элюента дала 4,06 (80%) указанного в заглавии соединения в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 200МГц, м.д.) δ 2,50 (дт, J = 3,4, 12,0, 1H), 2,97 (пр д, J = 12,0, 1H), 2,99 (д, J = 13,6, 1H), 3,72 - 3,79 (м, 1H), 3,82 (д, J = 2,6, 1H), 4,00 (д, J = 13,6, 1H), 4,20 (дт, J = 2,4, 11,6), 6,22 (д, J = 2,6, 1H), 7,22 - 7,37 (м, 7H), 7,57 (пр д, J = 6,8, 2H), 8,07 (с, 1H), 8,47 (с, 2H)

Анализ. Рассчитано для C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>3</sub>

C, 61,29, H, 4,16, N, 2,75, F, 22,38

Найдено C, 61,18, H, 4,14, N, 2,70, F, 22,13

#### ПРИМЕР 68

2-(R)-(1-(3,5-

бис(трифторметил)фенил)этилокси)-3-(S)-фенил-4-бензилморфолин

Стадия А

Диметилтитаноцен

Раствор 2,49г (10,0ммоль) дихлорида титаноцена в 50мл эфира в темноте при 0°C обрабатывали 17,5мл 1,4M раствором метиллития в эфире с поддержанием внутренней температуры ниже 5°C. Полученную желто-оранжевую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и реакцию останавливали медленным добавлением 25г льда. Смесь после гашения разбавляли 50мл эфира и 25мл воды и слои разделяли. Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме, получая 2,03г (98%) указанного в заголовке соединения в виде светочувствительного твердого вещества. Диметилтитаноцен мог храниться в виде раствора

в толуоле при 0°C в течение, по меньшей мере, 2 недель без видимого химического разложения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 200МГц, м.д.) δ 0,15 (с, 6H), 6,06 (с, 10H)

Стадия В

2-(R)-(1-(3,5-

бис(трифторметил)фенил)этилокси)-3-(S)-фенил-4-бензилморфолин

Раствор 2,50г (4,9ммоль) 2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензоилокси)-3-(S)-фенил-4-бензилморфолина (по Примеру 67) и 2,50г (12,0ммоль) диметилтитаноцена (по Примеру 68, Стадия А) в 35мл смеси 1:1 (об/об) ТГФ/толуол перемешивали в масляной бане при 80°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Флеш-хроматография на 150г силикагеля с применением смеси 3:1 (об/об) гексан/метилхлорид в качестве элюента дала 1,71г (69%) указанного в заглавии соединения в виде твердого вещества.

Масс-спектр (FAB) m/z 508 (M + H, 25%)

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м.д.) δ 2,42 (дт, J = 3,6, 12,0, 1H), 2,89 (пр д, J = 11,6), 2,92 (д, J = 13,6, 1H), 3,61 - 3,66 (м, 1H), 3,73 (д, J = 2,8, 1H), 4,00 (д, J = 13,6, 1H), 4,09 (дт, J = 2,4, 11,6, 1H), 4,75 (д, J = 2,8, 1H), 4,79 (д, J = 2,8, 1H), 5,36 (д, J = 2,4, 1H), 7,23 - 7,41 (м, 7H), 7,63 (пр д, J = 7,2, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,91 (с, 2H)

Анализ. Рассчитано для C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>2</sub>

C, 63,90, H, 4,57, N, 2,76, F, 22,46

Найдено C, 63,71, H, 4,53, N, 2,68, F, 22,66

#### ПРИМЕР 69

2-(R)-(1-(S)-(3,5-

бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин и 2-(S)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин

Смесь 1,50г (2,9ммоль) 2-(R)-(1-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этилокси)-3-(S)-фенил-4-бензилморфолина по Примеру 68 и 750мг 10% палладия на угле в 25мл смеси 3:2 (об/об) изопропанол/этилацетат перемешивали в атмосфере водорода в течение 48 часов. Катализатор отфильтровывали на слое Целита, реакционную колбу и лепешку на фильтре промывали 500мл этилацетата. Фильтрат концентрировали в вакууме. Флеш-хроматография на 60г силикагеля с применением смеси 2:1 гексан/эфир, затем смеси 2:1 гексан/эфир (об/об) дала 106мг 2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолина и 899мг 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолина, оба в виде масел (общий выход 84%).

Масс-спектр (CI) m/z 420 (M<sup>+</sup>, 20%), 178 (100%)

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м.д.) δ 1,46 (д, J = 6,8), 1,92 (ш с, 1H), 3,13 (дд, J = 3,0, 12,6, 1H), 3,24 (дт, J = 3,6, 12,6, 1H), 3,62 (дд, J = 3,6, 11,2), 4,04 (д, J = 2,4, 1H), 4,14 (дт, J = 3,0, 11,2, 1H), 4,48 (д, J = 2,4, 1H), 4,90 (кв, J = 6,8, 1H), 7,21 - 7,32 (м, 7H), 7,64 (с, 1H)

Анализ. Рассчитано для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

C, 57,28, H, 4,57, N, 3,34, F, 27,18

Найдено C, 57,41, H, 4,61, N, 3,29, F, 27,23

Пример 70

2-(R)-(1-(R)-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-  
(3-(5-оксо-1,2,4-триазоло)метилморфолин

Стадия А

2-(R)-(1-(R)-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-  
(2-(N-метилкарбоксиацетамидразоно)-морфолин

Раствор 945г (2,3ммоль) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-  
фенилморфолина (из примера 69), 447мг  
(2,7ммоль) N-метилкарбокси-2-  
хлорацетамидразона (из Примера 45, Стадии А) и  
0,78мл (4,5ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в  
17мл ацетонитрила перемешивали при комнатной  
температуре в течение 20 часов. Реакционную  
смесь концентрировали в вакууме и остаток рас-  
пределяли между 50мл метиленхлорида и 25мл  
воды. Органический слой отделяли, сушили над  
сульфатом магния и концентрировали в вакууме.  
Флеш-хроматография на 50г силикагеля с приме-  
нением смеси 50:1:0,1 метиленхло-  
рид/метанол/гидроксид аммония в качестве элю-  
ента дала 1,12г (90%) указанного в заголовке  
соединения в виде пены.

Стадия В

2-(R)-(1-(R)-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-  
(3-(5-оксо-1,2,4-триазоло)метилморфолин

Раствор 1,01г (1,8ммоль) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-  
(2-(N-метилкарбоксиацетамидразоно)морфолина  
(по Примеру 70, Стадии А) в 15мл ксилолов на-  
гревали при кипении с обратным холодильником в  
течение 2 часов. Реакцию охлаждали и концен-  
трировали в вакууме. Флеш-хроматография на 50г  
силикагеля с применением смеси 50:1:0,1 мети-  
ленхлорид/метанол/гидроксид аммония в качест-  
ве элюента дала 781мг (76%) указанного в заго-  
ловке соединения в виде твердого вещества.

Масс-спектр (FAB)  $m/z$  517 (M + H, 18%), 178  
(100%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц, м д)  $\delta$  1,47 (д, J =  
6,8), 2,01 - 2,05 (м, 2H), 2,55 (дт, J = 12,0, 3,6, 1H),  
2,91 (д, J = 10,8, 1H), 2,95 (д, J = 14,8, 1H), 3,49 (д,  
J = 2,4, 1H), 3,65 (д, J = 14,8, 1H), 3,69 (д, J = 10,8,  
1H), 4,29 (дт, J = 2,4, 10,0), 4,38 (д, J = 2,8, 1H),  
4,88 (кв, J = 6,8, 1H), 7,14 (с, 2H), 7,33 - 7,40 (м,  
5H), 7,62 (с, 1H), 9,91 (ш с, 1H), 10,16 (ш с, 1H).

Анализ. Рассчитано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{NO}_3$

C, 53,49, H, 4,06, N, 10,85, F, 22,07

Найдено C, 53,64, H, 4,33, N, 10,81, F, 22,27

ПРИМЕР 71

2-(R)-(1-(R)-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-  
(3-(5-оксо-1,2,4-триазоло)метилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали с  
выходом 32% из 2-(R)-(1-(R)-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-  
морфолина (по Примеру 69) с применением спо-  
соба, аналогичного способу Примера 70.

Масс-спектр (FAB)  $m/z$  517 (M+H, 100%), 259  
(50%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц, м д)  $\delta$  1,09 (д, J =  
6,4, 3H), 2,47 - 2,53 (м, 1H), 2,83 (прибл д, J = 11,6,  
1H), 2,95 (д, J = 14,0, 1H), 3,51 - 3,65 (м, 3H), 4,01  
(прибл т, J = 11,6, 1H), 4,60 (кв, J = 6,4, 1H), 4,84

(д, J = 2,4, 1H), 7,33 - 7,51 (м, 5H), 7,74 (с, 2H), 7,76  
(с, 1H), 9,51 (ш с, 1H), 10,00 (ш с, 1H).

ПРИМЕР 72

2-(R)-(3,5-бис(трифторметил)бензоилокси)-3-  
(S)-(4-фтор)фенил-4-бензилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали с  
выходом 83% из 3-(R)-(4-фтор)фенил-4-бензил-2-  
морфолинона (по Примеру 59) при помощи спосо-  
ба, аналогичного способу по Примеру 67.

Масс-спектр (FAB)  $m/z$  528 (M + H, 25%), 270  
(100%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц, м д)  $\delta$  2,50 (дт, J =  
3,2, 12,0, 1H), 2,96 (прибл д, J = 12,0, 1H), 2,98 (д, J =  
13,6, 1H), 3,74 - 3,78 (м, 1H), 3,81 (д, J = 2,8, 1H),  
3,94 (д, J = 13,6, 1H), 4,19 (дт, J = 2,0, 12,0), 6,20  
(д, J = 2,8, 1H), 6,99 (т, J = 8,4, 2H), 7,27 - 7,38 (м,  
5H), 7,52 - 7,56 (м, 2H), 8,08 (с, 1H), 8,46 (с, 2H).

ПРИМЕР 73

2-(R)-(1-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этонилокси)-3-(S)-(4-  
фтор)фенил-4-бензилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали с  
выходом 60% из 2-(R)-(3,5-  
бис(трифторметил)бензоилокси)-3-(S)-(4-фтор)-  
фенил-4-бензилморфолина (Пример 72) с приме-  
нением способа, аналогичного способу по Приме-  
ру 68.

Масс-спектр (FAB)  $m/z$  526 (M + H, 75%), 270  
(100%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц, м д)  $\delta$  2,42 (дт, J =  
3,6, 12,0), 2,90 (прибл д, J = 12,0, 1H), 2,91 (д, J =  
13,6, 1H), 3,62 - 3,66 (м, 1H), 3,72 (д, J = 2,6), 3,94  
(д, J = 13,6, 1H), 4,09 (дт, J = 2,4, 12,0, 1H), 4,75 (д,  
J = 3,2, 1H), 4,82 (д, J = 3,2, 1H), 5,32 (д, J = 2,6,  
1H), 7,09 (т, J = 8,8, 2H), 7,24 - 7,33 (м, 5H), 7,58 -  
7,62 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,90 (с, 2H).

ПРИМЕР 74

2-(R)-(1-(S)-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-  
фтор)фенилморфолин и 2-(S)-(1-(R)-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-  
фтор)фенилморфолин

Смесь 1,83г (3,5ммоль) 2-(R)-(1-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этонилокси)-3-(S)-(4-  
фтор)фенил-4-бензилморфолина (по Примеру 73)  
и 800мг 5% родия на оксиде алюминия в качестве  
катализатора в 40мл абсолютного этанола пере-  
мешивали в атмосфере водорода в течение 24  
часов. Катализатор отфильтровывали на слое  
Целита, реакционную колбу и лепешку на филь-  
ровальную лепешку промывали 200мл этилацета-  
та. Фильтрат концентрировали в вакууме и осадок  
откачивали в высоком вакууме (1мм рт ст, при  
комнатной температуре) досуха.

Остаток вновь растворяли в 40мл изопропа-  
нола, 800мг катализатора 10% палладия на угле  
добавляли и полученную смесь перемешивали в  
атмосфере водорода в течение 24 часов. Катали-  
затор отфильтровывали на слое из Целита, реак-  
ционную колбу и фильтровальный осадок промы-  
вали 200мл этилацетата. Фильтрат  
концентрировали в вакууме. Флеш-хроматография  
на 50г силикагеля с применением смеси 2:1  
(об/об) гексан/эфир, затем смеси 3:2 эфир/гек-  
сан в качестве элюента дала 283мг 2-(R)-(1-(S)-  
(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-

фтор)фенилморфолина и 763мг 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолина, оба в виде масел (общий выход 68%)

Для 2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолина

Масс-спектр (FAB)  $m/z$  438 (M+H, 65%), 180 (100%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц, м д)  $\delta$  1,47 (д, J = 6,8, 3H), 1,87 (ш с, 1H), 3,03 (дд, J = 2,8, 12,8), 3,17 (дт, J = 4,0, 12,4, 1H), 3,43 - 3,47 (м, 1H), 3,80 (дт, J = 3,2, 11,6), 4,10 (д, J = 2,2, 1H), 4,70 (кв, J = 6,8, 1H), 4,87 (д, J = 2,2, 1H), 6,99 - 7,03 (м, 2H), 7,23 - 7,27 (м, 2H), 7,63 (с, 2H), 7,66 (с, 1H)

Для 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин

Масс-спектр (FAB)  $m/z$  438 (M + H, 75%), 180 (100%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц, м д)  $\delta$  1,16 (д, J = 6,8), 1,80 (ш с, 1H), 3,13 (дд, J = 3,2, 12,4), 3,23 (дт, J = 3,6, 12,4), 3,63 (дд, J = 2,4, 11,2), 4,01 (д, J = 2,4, 1H), 4,13 (дт, J = 3,2, 12,0), 4,42 (д, J = 2,4, 1H), 4,19 (кв, J = 6,8, 1H), 7,04 - 7,09 (м, 2H), 7,27 - 7,40 (м, 4H), 7,73 (с, 1H)

#### ПРИМЕР 75

2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1,2,4-триазоло)метилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали с выходом 79% из 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолина (из Примера 74) при помощи способа, аналогичного способу по Примеру 70

Масс-спектр (FAB)  $m/z$  535 (M + H, 100%), 277 (60%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , 400МГц, м д)  $\delta$  1,48 (д, J = 6,8, 3H), 2,52 (прибл т, J = 10,4, 1H), 2,85 - 2,88 (м, 2H), 3,47 (д, J = 2,8, 1H), 3,63 (д, J = 14,4, 1H), 3,70 (дд, J = 2,0, 11,6, 1H), 4,24 (прибл т, J = 10,8, 1H), 4,35 (д, J = 2,8, 1H), 4,91 (кв, J = 6,8, 1H), 7,07 (прибл т, J = 8,4, 2H), 7,15 (с, 2H), 7,37 - 7,40 (м, 2H), 7,65 (с, 1H)

Анализ Рассчитано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_7\text{N}_4\text{O}_3$

C, 51,69, H, 3,96, N, 10,48, F, 24,88

Найдено C, 51,74, H, 4,04, N, 10,50, F, 24,59

#### ПРИМЕР 76

2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1,2,4-триазоло)метилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали с выходом 60% из 2-(R)-(1-(S)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолина (из Примера 74) при помощи способа, аналогичного способу по Примеру 70

Масс-спектр (FAB)  $m/z$  535 (M + H, 50%), 293 (100%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , 400МГц, м д)  $\delta$  1,11 (д, J = 6,4, 3H), 2,49 (дт, J = 2,4, 11,2), 2,83 (пр д, J = 11,2, 1H), 2,95 (д, J = 14,4, 1H), 2,48 - 2,58 (м, 3H), 3,99 (пр т, J = 9,6, 1H), 4,61 (к, J = 6,4, 1H),

4,81 (д, J = 2,4, 1H), 7,09 (т, J = 8,8, 2H), 7,50 - 7,53 (м, 2H), 7,75 (пр с, 3H), 10,40 (ш с, 1H), 11,00 (ш с, 1H)

#### ПРИМЕР 77

2-(R)-(1-(R)-(3-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1,2,4-триазоло)метилморфолин

#### Стадия А

2-(R)-(1-(R)-(3-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали с выходом 25% из 3-(S)-фенил-4-бензил-2-морфолинона (из Примера 14) при помощи способов, аналогичных способам по Примерам 67 - 69

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц, м д)  $\delta$  1,39 (д, J = 6,6, 3H), 1,93 (ш с, 1H), 3,10 (дд, J = 3,0, 12,7, 1H), 3,20 (дт, J = 3,6, 12,4, 1H), 3,58 (ддд, J = 1,1, 3,8, 11,2, 1H), 4,00 (д, J = 2,4, 1H), 4,12 (дт, J = 3,0, 11,2, 1H), 4,44 (д, J = 2,4, 1H), 4,79 (к, J = 6,6, 1H), 6,72 (д, J = 7,7, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,09 (т, J = 1,1, 1H), 7,18 - 7,25 (м, 2H), 7,25 - 7,3 (м, 3H), 7,34 (д, J = 7,7, 1H)

Анализ Рассчитано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_1\text{O}_2$

C, 65,14, H, 5,47, N, 4,00, F, 16,27

Найдено C, 64,89, H, 5,73, N, 3,83, F, 15,95

#### Стадия В

2-(R)-(1-(R)-(3-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1,2,4-триазоло)метилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали с выходом 90% из 2-(R)-(1-(R)-(3-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолина (по Примеру 77, Стадия А) при помощи способа, аналогичного способу по Примеру 70

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц, м д)  $\delta$  1,40 (д, J = 6,3, 3H), 2,53 (ш т, J = 11,2, 1H), 2,86 (пр д, J = 12,2, 1H), 2,94 (д, J = 14,3, 1H), 3,44 (ш с, 1H), 3,63 (ш д, J = 14, 2H), 4,27 (пр т, J = 11,5, 1H), 4,34 (д, J = 2,1, 1H), 4,76 (кв, J = 6,7, 1H), 6,63 (д, J = 7,7, 1H), 6,93 (с, 1H), 7,06 (т, J = 7,6, 1H), 7,25 - 7,45 (м, 6H), 9,63 (ш с, 1H), 9,74 (ш с, 1H)

Анализ Рассчитано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$

C, 59,06, H, 4,96, N, 12,52, F, 12,74

Найдено C, 58,84, H, 5,17, N, 12,37, F, 12,50

#### ПРИМЕР 78

2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1,2,4-триазоло)метилморфолин

#### Стадия А

2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(трифторметил)фенил)-этокси)-3-(S)-фенилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали с выходом 44% из 3-(S)-фенил-4-бензил-2-морфолинона (по Примеру 14) при помощи способов, аналогичных способам по Примерам 67 - 69

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц, м д)  $\delta$  1,38 (д, J = 6,6, 3H), 1,90 (ш с, 1H), 3,17 (дд, J = 3,0, 12,7, 1H), 3,18 (дт, J = 3,6, 12,7, 1H), 3,58 (ддд, J = 1,1, 3,8, 11,2, 1H), 4,02 (д, J = 2,3, 1H), 4,11 (дт, J = 3,0, 11,2, 1H), 4,44 (д, J = 2,3, 1H), 4,78 (кв, J = 6,6, 1H), 6,29 (д, J = 9,2, 1H), 6,85 (с, 1H), 7,03 (д, J = 8,4, 1H), 7,18 - 7,26 (м, 2H), 7,26 - 7,3 (м, 3H)

Анализ Рассчитано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_1\text{O}_2$

C, 61,95, H, 4,93, N, 3,80, F, 20,63

Найдено С, 61,78, Н, 5,14, N, 3,71, F, 20,35

Стадия В

2-(R)-(1-(R)-(3-фтор)-5-(трифторметил)фенил)этокси-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1,2,4-триазоло)-метилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали с выходом 77% из 2-(R)-(1-(R)-(3-фтор)-5-(трифторметил)фенил)этокси-3-(S)-фенилморфолина (по Примеру 78, Стадия А) при помощи способа, аналогичного способу по Примеру 70

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, м д) δ 1,40 (д, J = 6,3, 3H), 2,54 (ш т, J = 11,1H), 2,87 (прибл д, J = 12, 1H), 2,94 (прибл д, J = 14, 1H), 3,47 (ш с, 1H), 3,63 (ш т, J = 14, 2H), 4,25 (пр т, J = 11, 1H), 4,35 (д, J = 1,5, 1H), 4,75 (кв, J = 6,3, 1H), 6,62 (д, J = 6,7, 1H), 6,78 (с, 1H), 7,01 (г, J = 8,4, 1H), 7,24 (д, J = 3,9, 1H), 7,35 (ш с, 4H), 9,61 (ш с, 1H), 9,89 (ш с, 1H)

Анализ Рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

C, 56,77, H, 4,55, N, 12,04, F, 16,33

Найдено C, 56,57, H, 4,65, N, 11,94, F, 16,13

ПРИМЕР 79

2-(S)-(3-фтор-5-трифторметил)бензоилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-бензилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали с выходом 57% из 3-(S)-(4-фтор)фенил-4-бензил-2-морфолина (по Примеру 59) при помощи способа, аналогичного способу по Примеру 67

Масс-спектр (C1) m/z 478 (M+H, 100%)

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 360МГц, м д) δ 2,50 (дт, J = 3,3, 12,0, 1H), 2,96 (д, J = 12,0, 1H), 2,98 (д, J = 15,6, 1H), 3,75 (дд, J = 1,7, 11,5, 1H), 3,80 (д, J = 13,6, 1H), 3,75 (дд, J = 1,1, 11,5, 1H), 3,80 (д, J = 2,5, 1H), 3,92 (д, J = 13,6, 1H), 4,19 (дт, J = 2,1, 12,0, 1H), 6,20 (д, J = 2,5, 1H), 6,99 (т, J = 8,7, 2H), 7,2 - 7,37 (м, 5H), 7,51 - 7,55 (м, 3H), 7,89 (д, J = 8,4, 1H), 8,09 (с, 1H)

ПРИМЕР 80

2-(S)-(1-(3-фтор-5-трифторметил)фенил)этилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-бензилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали с выходом 85% из 2-(S)-(3-фтор-5-трифторметил)бензоилокси-3-(S)-(4-фтор)-фенил-4-бензилморфолина (из Примера 79) при помощи способа, аналогичного способу по Примеру 68

Масс-спектр (C1) m/z 476 (M + H, 100%)

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 360МГц, м д) δ 2,42 (дт, J = 3,6, 12,0Гц, 1H), 2,90 (д, J = 12,0, 1H), 2,91 (д, J = 13,6, 1H), 3,60 - 3,62 (м, 1H), 3,72 (д, J = 2,6, 1H), 3,92 (д, J = 13,6, 1H), 4,09 (дт, J = 2,4, 12,0, 1H), 4,67 (д, J = 2,9, 1H), 4,76 (д, J = 2,9, 1H), 5,28 (д, J = 2,6, 1H), 7,07 (т, J = 8,7, 2H), 7,2 - 7,37 (м, 7H), 7,53 (с, 1H), 7,57 - 7,61 (м, 2H)

ПРИМЕР 81

2-(S)-(1-(S)-(3-фтор-5-трифторметил)фенил)этокси-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин и 2-(S)-(1-(R)-(3-фтор-5-трифторметил)-фенил)этокси-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин

Указанные в заголовке соединения получали из 2-(S)-(1-(3-фтор-5-трифторметил)фенил)этилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-бензилморфолина (по Примеру 80) при помощи способа, аналогичного способу по

Примеру 74, но с применением 10% палладия на угле в качестве катализатора

Для 2-(S)-(1-(S)-(3-фтор-5-трифторметил)фенил)этокси-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолина

Масс-спектр (C1) m/z 388 (M + H, 100%)

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 360МГц, м д) δ 1,12 (д, J = 6,5, 1H), 1,83 (с, 1H), 3,02 (д, J = 10,1, 1H), 3,16 (дт, J = 3,6, 12,5, 1H), 3,43 (дд, J = 2,7, 11,4, 1H), 3,81 (дт, J = 2,9, 11,7, 1H), 4,09 (д, J = 2,1, 1H), 4,62 (кв, J = 6,5, 1H), 4,84 (д, J = 2,1, 1H), 7,05 (т, J = 8,8, 2H), 7,2 (д, J = 8,8, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,38 (дд, J = 5,5, 8,5, 2H)

Для 2-(S)-(1-(R)-(3-фтор-5-трифторметил)фенил)этокси-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолина

Масс-спектр (C1) m/z 387 (M<sup>+</sup>, 100%)

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 360МГц, м д) δ 1,42 (д, J = 6,6, 3H), 1,91 (с, 1H), 3,11 (дд, J = 3,2, 12,4, 1H), 3,22 (дт, J = 3,6, 12,4, 1H), 3,58 - 3,62 (м, 1H), 4,01 (д, J = 2,3, 1H), 4,11 (дт, J = 3,2, 12,0, 1H), 4,41 (д, J = 2,3, 1H), 4,60 (кв, J = 6,6, 1H), 6,41 (д, J = 9,2, 1H), 6,86 (с, 1H), 7,02 (т, J = 8,7, 2H), 7,08 (д, J = 9,2, 2H), 7,21 - 7,26 (м, 2H)

ПРИМЕР 82

2-(S)-(1-(R)-(3-фтор-5-трифторметил)фенил)этокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1,2,4-триазоло)метилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали из 2-(S)-(1-(R)-(3-фтор-5-трифторметил)фенил)этокси-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолина (по Примеру 81) при помощи способа, аналогичного способу по Примеру 70, т пл 209 - 211°C

[α]<sub>D</sub> = +65,1 (с = 1,0, метанол)

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 360МГц, м д) δ 1,32 (д, J = 6,4, 1H), 2,38 (т, J = 11,9, 1H), 2,76 (д, J = 13,9, 1H), 2,84 (д, J = 11,5, 1H), 3,32 (с, 1H), 3,40 (д, J = 13,9, 1H), 3,49 (с, 1H), 3,61 (д, J = 11,2, 1H), 4,11 (т, J = 11,3, 1H), 4,8 (кв, J = 6,4, 1H), 6,57 (д, J = 9,4, 1H), 6,94 (с, 1H), 7,1 (т, J = 8,7, 2H), 7,38 (д, J = 8,7, 2H), 7,51 (с, 2H), 11,26 (с, 1H), 11,38 (с, 1H)

ПРИМЕР 83

2-(S)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин

Стадия А

N,N-диацетил-4-бромметил-2-имидазолон

Указанное в заголовке соединение получали согласно способу Dolan and Dushinsky (Journal of the American Chemical Society, 70, 657 (1948))

Стадия В

2-(S)-(1-(R)-(3,5-

бис(трифторметил)фенил)этокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)-метилморфолин

Смесь 1,00г (2,28ммоль) 2-(S)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолина (по Примеру 74), 0,62г (2,40ммоль) N,N-диацетил-4-бромметил-2-имидазолон (по Примеру 83, Стадия А) и 0,63г (4,56ммоль) карбоната калия в 10мл N,N-диметилформамида перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут Реакцион-

ную смесь разбавляли 100мл этилацетата и промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и выпаривали в вакууме. Полученное масло растворяли в 10мл этанола, полученный раствор обрабатывали 1,05мл 33% этанольного раствора метиламина и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая твердое вещество. Перекристаллизация из смеси этилацетат/метанол дала 0,63г указанного в заголовке соединения, т.пл. 192 - 194°C

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO, 360МГц, м.д.) δ 1,35 (д, J = 6,5, 3H), 2,25 (дт, J = 8,7, 1H), 2,60 (д, J = 13,8, 1H), 2,89 (д, J = 11,6, 1H), 3,28 - 3,36 (м, 2H), 3,62 (д, J = 10,2, 1H), 4,1 (т, J = 10,0, 1H), 4,31 (д, J = 2,7, 1H), 4,92 (к, J = 6,5, 1H), 5,97 (с, 1H), 7,06 (т, J = 8,8, 2H), 7,36 (с, 2H), 7,65 - 7,85 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 9,58 (с, 1H), 9,8 (с, 1H)

#### ПРИМЕР 84

2-(S)-(1-(R)-(3-фтор-5-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали из 2-(S)-(1-(R)-(3-фтор-5-трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолина (из Примера 82) при помощи способа, аналогичного способу по Примеру 83, т.пл. 209 - 210°C

[α]<sub>D</sub> = +92,8 (с = 1,0, метанол)

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO, 360МГц, м.д.) δ 1,31 (д, J = 6,5, 3H), 2,24 (дт, J = 3,0, 11,9, 1H), 2,6 (д, J = 13,9, 1H), 3,61 (д, J = 11,2, 1H), 4,1 (т, J = 11,0, 1H), 4,29 (д, J = 2,3, 1H), 4,8 (кв, J = 6,5, 1H), 6,00 (с, 1H), 6,55 (д, J = 9,3, 1H), 6,94 (с, 1H), 7,11 (т, J = 8,7, 2H), 7,39 (д, J = 8,4, 1H), 7,51 (с, 2H), 9,59 (с, 1H), 9,84 (с, 1H)

#### ПРИМЕР 85

2-(S)-(1-(S)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(R)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали из (R)-(4-фтор)фенилглицина при помощи способов, аналогичных способам по Примерам 59, 67, 68, 69 и 70

[α]<sub>D</sub> = -67,7 (с = 0,7, MeOH, 20°C)

#### ПРИМЕР 86

Следующие соединения получают из 3-(S)-фенил-4-бензил-2-морфолинона (по Примеру 14) или 3-(S)-(4-фтор)фенил-4-бензил-2-морфолинона (по Примеру 59) при помощи способов, аналогичных способам по Примерам 15, 67 - 69 и 74. Гидрирование 1-(замещенный арил)этиленокси - промежуточных продуктов может быть осуществлено с использованием 10% палладия на угле (Пример 70) или 5% родия на оксиде алюминия в качестве катализаторов (Пример 74) с быстрым восстановлением простого эфира енола. Удаление 4-бензильного заместителя может быть выполнено каталитически при продолжении гидрирования с помощью 10% палладия на угле или 5% родия на оксиде алюминия или (в случае, когда может иметь место дегалогенирование или расщепление простого эфира) на второй стадии с 1-хлор-

этилхлорформиадом, как в Примере 44, Стадии С

1) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,

2) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,

3) 3-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(метил)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,

4) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(метил)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,

5) 2-(R)-(1-(R)-(3-(бром)-5-(метил)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,

6) 2-(R)-(1-(R)-(3-(изопропокси)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,

7) 2-(R)-(1-(R)-(3-изопропокси)-5-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,

8) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(изопропокси)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,

9) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(изопропокси)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,

10) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,

11) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,

12) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,

13) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,

14) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,

15) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,

16) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,

17) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(дихлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,

18) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(дифтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,

19) 2-(R)-(1-(R)-(1-(нафтил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,

20) 2-(R)-(1-(R)-(1-(4-фтор)нафтил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,

21) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(фтор)нафтил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,

22) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(хлор)нафтил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,

23) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(метил)нафтил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,

24) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(трифторметил)нафтил)этокси)-3-(S)-фенилморфолин,

25) 2-(S)-(2-фтор-5-трифторметил)бензилокси-3-(S)-фенилморфолин,

26) 2-(S)-(2-фтор-5-трифторметил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,

27) 2-(R)-(1-(R)-(2-фтор-5-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-фенилморфолин,

28) 2-(R)-(1-(R)-(2-фтор-5-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,

29) 2-(S)-(2-хлор-5-трифторметил)бензилокси-

3-(S)-фенилморфолин,  
 30) 2-(S)-(2-хлор-5-трифторметил)бензилокси-  
 3-(S)-(4-фтор)-фенилморфолин,  
 31) 2-(R)-(1-(R)-(2-хлор-5-  
 трифторметил)фенилэтоксид)-3-(S)-  
 фенилморфолин,  
 32) 2-(R)-(1-(R)-(2-хлор-5-  
 трифторметил)фенилэтоксид)-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 33) 2-(S)-(3-метил)бензилокси-3-(S)-  
 фенилморфолин,  
 34) 2-(S)-(3-метил)бензилокси-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 35) 2-(R)-(1-(R)-(3-метил)фенилэтоксид)-3-(S)-  
 фенилморфолин,  
 36) 2-(R)-(1-(R)-(3-метил)фенилэтоксид)-3-(S)-  
 (4-фтор)фенилморфолин,  
 37) 2-(S)-(3-бром)бензилокси-3-(S)-  
 фенилморфолин,  
 38) 2-(S)-(3-бром)бензилокси-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 39) 2-(R)-(1-(R)-(3-бром)фенилэтоксид)-3-(S)-  
 фенилморфолин,  
 40) 2-(R)-(1-(R)-(3-бром)фенилэтоксид)-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 41) 2-(S)-(3-хлор)бензилокси-3-(S)-  
 фенилморфолин,  
 42) 2-(S)-(3-хлор)бензилокси-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 43) 2-(R)-(1-(R)-(3-хлор)фенилэтоксид)-3-(S)-  
 фенилморфолин,  
 44) 2-(R)-(1-(R)-(3-хлор)фенилэтоксид)-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 45) 2-(S)-(3-трифторметил)бензилокси-3-(S)-  
 фенилморфолин,  
 46) 2-(S)-(3-трифторметил)бензилокси-3-(S)-  
 (4-фтор)фенилморфолин,  
 47) 2-(S)-(3-т-бутил)бензилокси-3-(S)-  
 фенилморфолин,  
 48) 2-(S)-(3-т-бутил)бензилокси-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 49) 2-(R)-(1-(R)-(3-(тиометил)фенил)этоксид)-3-  
 (S)-фенилморфолин,  
 50) 2-(R)-(1-(R)-(3-(тиометил)-5-  
 (трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-  
 фенилморфолин,  
 51) 2-(R)-(1-(R)-(2,2-диметил)-5-(тиометил)-  
 2,3-дигидро-бензофуран-7-ил)этоксид)-3-(S)-  
 фенилморфолин,  
 52) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметокси)фенил)этоксид)-  
 3-(S)-фенилморфолин,  
 53) 2-(R)-(1-(R)-(3-  
 (трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 54) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-  
 (трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 55) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-  
 (трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 56) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)фенил)этоксид)-3-  
 (S)-(4-фтор)-фенилморфолин,  
 57) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-  
 (метил)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 58) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-

(метил)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 59) 2-(R)-(1-(R)-(3-(бром)-5-  
 (метил)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 60) 2-(R)-(1-(R)-(3-  
 (изопропокси)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 61) 2-(R)-(1-(R)-(3-(изопропокси)-5-  
 (трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 62) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-  
 (изопропокси)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 63) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-  
 (изопропокси)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 64) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)фенил)этоксид)-3-  
 (S)-(4-фтор)-фенилморфолин,  
 65) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-  
 (хлор)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 66) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-  
 (трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 67) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-  
 (фтор)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 68) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-  
 (хлор)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 69) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-  
 (фтор)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 70) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-  
 (хлор)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 71) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(дихлор)фенил)этоксид)-3-  
 (S)-(4-фтор)-фенилморфолин,  
 72) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(дифтор)фенил)этоксид)-3-  
 (S)-(4-фтор)-фенилморфолин,  
 73) 2-(R)-(1-(R)-(1-(нафтил)этоксид)-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 74) 2-(R)-(1-(R)-(1-(4-фтор)нафтил)этоксид)-3-  
 (S)-(4-фтор)-фенилморфолин,  
 75) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(фтор)нафтил)этоксид)-3-  
 (S)-(4-фтор)-фенилморфолин,  
 76) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(хлор)нафтил)этоксид)-3-  
 (S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
 77) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(метил)нафтил)этоксид)-3-  
 (S)-(4-фтор)-фенилморфолин,  
 78) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-  
 (трифторметил)нафтил)этоксид)-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 79) 2-(R)-(1-(R)-(3-(тиометил)фенил)этоксид)-3-  
 (S)-(4-фтор)-фенилморфолин,  
 80) 2-(R)-(1-(R)-(3-(тиометил)-5-  
 (трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 81) 2-(R)-(1-(R)-(2,2-(диметил)-5-(тиометил)-  
 2,3-дигидро-бензофуран-7-ил)этоксид)-3-(S)-(4-  
 фтор)фенилморфолин,  
 82) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметокси)фенил)этоксид)-  
 3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
 83) 2-(R)-(1-(R)-(фенил)этоксид)-3-(S)-  
 фенилморфолин,

- 84) 2-(R)-(1-(R)-(фенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
 85) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)фенил)этоксид)-3-(S)-фенилморфолин,  
 86) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
 87) 2-(R)-(1-(R)-(4-(фтор)фенил)этоксид)-3-(S)-фенилморфолин,  
 88) 2-(R)-(1-(R)-(4-(фтор)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенилморфолин,  
 89) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-(3-фтор)фенилморфолин,  
 90) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-(3,4-дифтор)фенилморфолин,  
 91) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-(3,4-дихлор)фенилморфолин,  
 92) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-(3,4-диметил)фенилморфолин,  
 93) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-3,4-метилпндиоксифенилморфолин,  
 94) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-(2-нафтил)-морфолин

## ПРИМЕР 87

Следующие соединения получали из соответствующих 2-(S)-(замещенный бензилокси)-3-(S)-арилморфолинов или 2-(R)-(1-(R)-(замещенный арил)этоксид)-3-(S)-арилморфолинов (по Примеру 86) при помощи способов, аналогичных способам по примерам 17, 18, 36, 38, 83 или, в случае 4-(5-тетразолопил)метилзамещенных морфолинов, алкилированием морфолина (по Примеру 86) хлор-ацетонитрилом в присутствии третичного аминного основания в ацетонитриле, с последующим образованием конечного продукта путем взаимодействия полученного нитрида с азидом натрия или триметил-силилазидом в подходящем растворителе

- 1) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 2) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 3) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(метил)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 4) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(метил)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 5) 2-(R)-(1-(R)-(3-(бром)-5-(метил)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 6) 2-(R)-(1-(R)-(3-(изопропокси)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 7) 2-(R)-(1-(R)-(3-(изопропокси)-5-(трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 8) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(изопропокси)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-

- оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 9) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-изопропокси)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 10) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(трифторметил)нафтил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 11) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(хлор)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 12) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 13) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(фтор)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 14) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(хлор)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 15) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-(фтор)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 16) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-(хлор)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 17) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(дихлор)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 18) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(дифтор)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 19) 2-(R)-(1-(R)-(1-(нафтил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 20) 2-(R)-(1-(R)-(1-(4-(фтор)нафтил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 21) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(фтор)нафтил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 22) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(хлор)нафтил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 23) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(метил)нафтил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 24) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(трифторметил)нафтил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 25) 2-(S)-(2-фтор-5-трифторметил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 26) 2-(S)-(2-фтор-5-трифторметил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 27) 2-(R)-(1-(R)-(2-фтор-5-трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 28) 2-(R)-(1-(R)-(2-фтор-5-трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 29) 2-(S)-(2-фтор-5-трифторметил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 30) 2-(S)-(2-фтор-5-трифторметил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,

- 3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин, 54) 2-(S)-(2-хлор-5-трифторметил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин, 55) 2-(R)-(1-(R)-(2-хлор-5-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин, 56) 2-(R)-(1-(R)-(2-хлор-5-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин, 57) 2-(S)-(2-хлор-5-трифторметил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин, 58) 2-(S)-(2-хлор-5-трифторметил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин, 59) 2-(R)-(1-(R)-(2-хлор-5-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин, 60) 2-(R)-(1-(R)-(2-хлор-5-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин, 61) 2-(S)-(2-хлор-5-трифторметил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин, 62) 2-(S)-(2-хлор-5-трифторметил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин, 63) 2-(R)-(1-(R)-(2-хлор-5-трифторметил)фенилэтокси)-3-(3-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин, 64) 2-(R)-(1-(R)-(2-хлор-5-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин, 65) 2-(S)-(2-хлор-5-трифторметил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(2-имидазоло)метилморфолин, 66) 2-(S)-(2-хлор-5-трифторметил)бензилокси)-2-(S)-(4-фтор)фенил-4-(2-имидазоло)метилморфолин, 67) 2-(R)-(1-(R)-(2-хлор-5-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-фенил-4-(2-имидазоло)метилморфолин, 68) 2-(R)-(1-(R)-(2-хлор-5-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(2-имидазоло)метилморфолин, 69) 2-(S)-(2-хлор-5-трифторметил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(4-имидазоло)метилморфолин, 70) 2-(S)-(2-хлор-5-трифторметил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-имидазоло)метилморфолин, 71) 2-(R)-(1-(R)-(2-хлор-5-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-фенил-4-(4-имидазоло)метилморфолин, 72) 2-(R)-(1-(R)-(2-хлор-5-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-имидазоло)метилморфолин, 73) 2-(S)-(2-хлор-5-трифторметил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(5-тетразоло)метилморфолин, 74) 2-(S)-(2-хлор-5-трифторметил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(5-тетразоло)метилморфолин, 75) 2-(R)-(1-(R)-(2-хлор-5-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-фенил-4-(5-тетразоло)метилморфолин, 76) 2-(R)-(1-(R)-(2-хлор-5-



фенил-4-(5-тетразоло)метилморфолин,  
104) 2-(R)-(1-(R)-(3-метил)фенилэтокс)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(5-тетразоло)метилморфолин,  
105) 2-(S)-(3-метил)бензипокси-3-(S)-фенил-4-(2-оксо-5Н-пиррол-4-ил)метилморфолин,  
106) 2-(S)-(3-метил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(2-оксо-5Н-пиррол-4-ил)метилморфолин,  
107) 2-(R)-(1-(R)-(3-метил)фенилэтокс)-3-(S)-фенил-4-(2-оксо-5Н-пиррол-4-ил)метилморфолин,  
108) 2-(R)-(1-(R)-(3-метил)фенилэтокс)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(2-оксо-5Н-пиррол-4-ил)метилморфолин,  
109) 2-(S)-(3-бром)бензипокси-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
110) 2-(S)-(3-бром)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
111) 2-(R)-(1-(R)-(3-бром)фенилэтокс)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
112) 2-(R)-(1-(R)-(3-бром)фенилэтокс)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
113) 2-(S)-(3-бром)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
114) 2-(S)-(3-бром)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
115) 2-(R)-(1-(R)-(3-бром)фенилэтокс)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
116) 2-(R)-(1-(R)-(3-бром)фенилэтокс)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
117) 2-(S)-(3-бром)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
118) 2-(S)-(3-бром)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
119) 2-(R)-(1-(R)-(3-бром)фенилэтокс)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
120) 2-(R)-(1-(R)-(3-бром)фенилэтокс)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
121) 2-(S)-(3-бром)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(2-имидазо-ло)метилморфолин,  
122) 2-(S)-(3-бром)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(2-имидазоло)метилморфолин,  
123) 2-(R)-(1-(R)-(3-бром)фенилэтокс)-3-(S)-фенил-4-(2-имидазоло)метилморфолин,  
124) 2-(R)-(1-(R)-(3-бром)фенилэтокс)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(2-имидазоло)метилморфолин,  
125) 2-(S)-(3-бром)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(4-имидазоло)метилморфолин,  
126) 2-(S)-(3-бром)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-имидазоло)метилморфолин,  
127) 2-(R)-(1-(R)-(3-бром)фенилэтокс)-3-(S)-фенил-4-(4-имидазоло)метилморфолин,  
128) 2-(R)-(1-(R)-(3-бром)фенилэтокс)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-имидазоло)метилморфолин,  
129) 2-(S)-(3-бром)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(5-тетразоло)-метилморфолин,  
130) 2-(S)-(3-бром)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(5-тетразоло)метилморфолин,  
131) 2-(R)-(1-(R)-(3-бром)фенилэтокс)-3-(S)-фенил-4-(5-тетразоло)метилморфолин,

- 162) 2-(S)-(3-хлор)бензилокси-3-(S\*)-(4-фтор)фенил-4-(2-оксо-5Н-пиррол-4-ил)метилморфолин,
- 163) 2-(R)-(1-(R)-(3-хлор)фенилэтокси)-3-(S)-фенил-4-(2-оксо-5Н-пиррол-4-ил)метилморфолин,
- 164) 2-(R)-(1-(R)-(3-хлор)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(2-оксо-5Н-пиррол-4-ил)метилморфолин,
- 165) 2-(S)-(3-трифторметил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,
- 166) 2-(S)-(3-трифторметил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,
- 167) 2-(R)-(1-(R)-(3-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,
- 168) 2-(R)-(1-(R)-(3-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,
- 169) 2-(S)-(3-трифторметил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолин,
- 170) 2-(S)-(3-трифторметил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолин,
- 171) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(трифторметил)нафтил))этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,
- 172) 2-(R)-(1-(R)-(3-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолин,
- 173) 2-(S)-(3-трифторметил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,
- 174) 2-(S)-(3-трифторметил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,
- 175) 2-(R)-(1-(R)-(3-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,
- 176) 2-(R)-(1-(R)-(3-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,
- 177) 2-(S)-(3-трифторметил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(2-имидазоло)метилморфолин,
- 178) 2-(S)-(3-трифторметил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(2-имидазоло)метилморфолин,
- 179) 2-(R)-(1-(R)-(3-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-фенил-4-(2-имидазоло)метилморфолин,
- 180) 2-(R)-(1-(R)-(3-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(2-имидазоло)метилморфолин,
- 181) 2-(S)-(3-трифторметил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(4-имидазоло)метилморфолин,
- 182) 2-(S)-(3-трифторметил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-имидазоло)метилморфолин,
- 183) 2-(R)-(1-(R)-(3-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-фенил-4-(4-имидазоло)метилморфолин,
- 184) 2-(R)-(1-(R)-(3-трифторметил)фенилэтокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-имидазоло)метилморфолин,
- 185) 2-(S)-(3-трифторметил)бензилокси-3-(S)-

имидазоло)метилморфолин,  
213) 2-(S)-(3-т-бутил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(5-тетразоло)метилморфолин,  
214) 2-(S)-(3-т-бутил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(5-тетразоло)метилморфолин,  
215) 2-(R)-(1-(R)-(3-т-бутил)фенилэтоксид)-3-(S)-фенил-4-(5-тетразоло)метилморфолин,  
216) 2-(R)-(1-(R)-(3-т-бутил)фенилэтоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(5-тетразоло)метилморфолин,  
217) 2-(S)-(3-т-бутил)бензилокси-3-(S)-фенил-4-(2-оксо-5Н-пиррол-4-ил)метилморфолин,  
218) 2-(S)-(3-т-бутил)бензилокси-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(2-оксо-5Н-пиррол-4-ил)метилморфолин,  
219) 2-(R)-(1-(R)-(3-т-бутил)фенилэтоксид)-3-(S)-фенил-4-(2-оксо-5Н-пиррол-4-ил)метилморфолин,  
220) 2-(R)-(1-(R)-(3-т-бутил)фенилэтоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(2-оксо-5Н-пиррол-4-ил)метилморфолин,  
221) 2-(R)-(1-(R)-(3-(тиометилфенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
222) 2-(R)-(1-(R)-(3-(тиометилфенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
223) 2-(R)-(1-(R)-(3-(тиометилфенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
224) 2-(R)-(1-(R)-(3-(тиометил-5-(трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
225) 2-(R)-(1-(R)-(3-(тиометил-5-(трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
226) 2-(R)-(1-(R)-(3-(тиометил-5-(трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
227) 2-(R)-(1-(R)-(2,2-(диметил)-5-(тиометил)-2,3-дигидро-бензофуран-7-ил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
228) 2-(R)-(1-(R)-(2,2-(диметил)-5-(тиометил)-2,3-дигидро-бензофуран-7-ил)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
229) 2-(R)-(1-(R)-(2,2-(диметил)-5-(тиометил)-2,3-дигидро-бензофуран-7-ил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
230) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметокси)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
231) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметокси)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
232) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметокси)фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
233) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(трифторметил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
234) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(трифторметил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
235) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(трифторметил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,

257) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(изопропокси)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
258) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(изопропокси)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
259) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(изопропокси)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
260) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(изопропокси)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
261) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(изопропокси)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
262) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(изопропокси)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
263) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(хлор)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
264) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-Г-(хлор)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
265) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(хлор)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
266) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(трифторметил)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
267) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(трифторметил)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
268) 2-(R)-(1-(R)-(2-(т-бутил)-5-(трифторметил)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
269) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(фтор)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
270) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(фтор)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
271) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(фтор)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
272) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(хлор)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
273) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(хлор)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
274) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(хлор)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
275) 2-(R)-(1-(5)-(3,5-бис(трифторметил)-4-(фтор)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
276) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-(фтор)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
277) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-(фтор)фенил)этоксиг)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-р-

300) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(метил)нафтил))этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
301) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(метил)нафтил))этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
302) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(трифторметил)нафтил))этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
303) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(трифторметил)нафтил))этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
304) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(трифторметил)нафтил))этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
305) 2-(R)-(1-(R)-(3-(тиометилфенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
306) 2-(R)-(1-(R)-(3-(тиометилфенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
307) 2-(R)-(1-(R)-(3-(тиометилфенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
308) 2-(R)-(1-(R)-(3-(тиометил-5-(трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
309) 2-(R)-(1-(R)-(3-(тиометил-5-(трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
310) 2-(R)-(1-(R)-(3-(тиометил-5-(трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
311) 2-(R)-(1-(R)-(2,2-(диметил)-5-(тиометил)-2,3-дигидро-бензофуран-7-ил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
312) 2-(R)-(1-(R)-(2,2-(диметил)-5-(тиометил)-2,3-дигидро-бензофуран-7-ил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
313) 2-(R)-(1-(R)-(2,2-(диметил)-5-(тиометил)-2,3-дигидро-бензофуран-7-ил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
314) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметокси)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
315) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметокси)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
316) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметокси)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
317) 2-(R)-(1-(R)-(фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
318) 2-(R)-(1-(R)-(фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
319) 2-(R)-(1-(R)-(фенил)этоксид)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
320) 2-(R)-(1-(R)-(фенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-

- 341) 2-(R)-(1-(R))-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этоксид-3-(S)-(3,4-  
дихлор)фенил-4-(3-(1,2,4-  
триазоло)метилморфолин,
- 342) 2-(R)-(1-(R))-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этоксид-3-(S)-(3,4-  
дихлор)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-  
имидазоло)метилморфолин,
- 343) 2-(R)-(1-(R))-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этоксид-3-(S)-(3,4-  
диметил)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-  
триазоло)метилморфолин,
- 344) 2-(R)-(1-(R))-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этоксид-3-(S)-(3,4-  
диметил)фенил-4-(3-(1,2,4-  
триазоло)метилморфолин,
- 345) 2-(R)-(1-(R))-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этоксид-3-(S)-(3,4-  
диметил)фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-  
имидазоло)метилморфолин,
- 346) 2-(R)-(1-(R))-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этоксид-3-(S)-3,4-  
метилендиоксифенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-  
триазоло)метилморфолин,
- 347) 2-(R)-(1-(R))-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этоксид-3-(S)-3,4-  
метилендиоксифенил-4-(3-(1,2,4-  
триазоло)метилморфолин,
- 348) 2-(R)-(1-(R))-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этоксид-3-(S)-3,4-  
метилендиоксифенил-4-(4-(2-оксо-1,3-  
имидазоло)метилморфолин,
- 349) 2-(R)-(1-(R))-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этоксид-3-(S)-(2-  
нафтил)-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-  
триазоло)метилморфолин,
- 350) 2-(R)-(1-(R))-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этоксид-3-(S)-(2-  
нафтил)-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,
- 351) 2-(R)-(1-(R))-(3,5-  
бис(трифторметил)фенил)этоксид-3-(S)-(2-  
нафтил)-4-(4-(2-оксо-1,3-  
имидазоло)метилморфолин,
- 352) 2-(R)-(1-(R))-(3-(фтор)-5-  
(трифторметил)этоксид-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-  
триазоло)метилморфолин,
- 353) 2-(R)-(1-(R))-(3-(фтор)-5-  
(трифторметил)этоксид-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-  
1,3-имидазоло)метилморфолин,
- 354) 2-(R)-(1-(R))-(3-(хлор)-5-  
(трифторметил)этоксид-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-  
триазоло)метилморфолин,
- 355) 2-(R)-(1-(R))-(3-(хлор)-5-  
(трифторметил)этоксид-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-  
1,3-имидазоло)метилморфолин,
- 356) 2-(R)-(1-(R))-(3,5-(диметил)фенил)этоксид-  
3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,
- 357) 2-(R)-(1-(R))-(3,5-(диметил)фенил)этоксид-  
3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-  
имидазоло)метилморфолин,
- 358) 2-(R)-(1-(R))-(3-(фтор)-5-  
(метил)фенил)этоксид-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-  
триазоло)метилморфолин,
- 359) 2-(R)-(1-(R))-(3-(фтор)-5-  
(метил)фенил)этоксид-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-  
1,3-имидазоло)метилморфолин,

- 360) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(метил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 361) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(метил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
 362) 2-(R)-(1-(R)-(3-(бром)-5-(метил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 363) 2-(R)-(1-(R)-(3-(бром)-5-(метил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
 364) 2-(R)-(1-(R)-(3-(изопропокси)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 365) 2-(R)-(1-(R)-(3-(изопропокси)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
 366) 2-(R)-(1-(R)-(3-фзопропокси)-5-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 367) 2-(R)-(1-(R)-(3-(изопропокси)-5-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
 368) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(изопропокси)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 369) 2-(R)-(1-(R)-(3-(хлор)-5-(изопропокси)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
 370) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(изопропокси)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 371) 2-(R)-(1-(R)-(3-(фтор)-5-(изопропокси)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
 372) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 373) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
 374) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 375) 2-(R)-(1-(R)-(3-(т-бутил)-5-(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
 376) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 377) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
 378) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 379) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(диметил)-4-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
 380) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 381) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-(фтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,

- 382) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 383) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)-4-(хлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
 384) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(дихлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 385) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(дихлор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
 386) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(дифтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 387) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-(дифтор)фенил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
 388) 2-(R)-(1-(R)-(1-(нафтил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 389) 2-(R)-(1-(R)-(1-(нафтил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
 390) 2-(R)-(1-(R)-(1-(фтор)нафтил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 391) 2-(R)-(1-(R)-(1-(4-фтор)нафтил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
 392) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(фтор)нафтил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 393) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(фтор)нафтил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
 394) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(хлор)нафтил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 395) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(хлор)нафтил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,  
 396) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(метил)нафтил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин,  
 397) 2-(R)-(1-(R)-(1-(3-(метил)нафтил)этокси)-3-(S)-фенил-4-(4-(2-оксо-1,3-имидазоло)метилморфолин,

## ПРИМЕР 88

2-(S)-(2,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-(4-фторфенил)-4-бензилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали из 3-(S)-(4-фторфенил)-4-бензил-3-морфолинона (по Примеру 59) при помощи способа, аналогичного способу по Примеру 67

Масс-спектр (C1)  $m/z$  528 (M+H)

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 360МГц, м д)  $\delta$  2,46 (дт, 1H), 2,90 (дд, 2H), 3,76 (дд, J = 11,6, 2,0, 1H), 3,88 (д, J = 13,6, 1H), 4,18 (т, 1H), 6,20 (д, J = 2,8, 1H), 7,04 (д, J = 8,4, 2H), 7,24 - 7,32 (м, 5H), 7,50 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,88 (дд, 2H)

## ПРИМЕР 89

2-(R)-(1-(2,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фторфенил)-4-бензилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали из 2-(R)-(2,5-бис(трифторметил)бензилокси)-3-(S)-(4-фторфенил)-4-бензилморфолина (по Примеру 88) при помощи способа, аналогичного способу по Примеру 68

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 250МГц, м д)  $\delta$  2,30 (дт, J = 3,5, 11,9, 1H), 2,74 (пр д, J = 9,4, 1H), 2,82 (д, J = 13,5, 1H), 3,55 - 3,60 (м, 2H), 3,72 (д, J = 13,5, 1H),

4,10 (дт, J = 2,4, 11,7, 1H), 4,22 (д, J = 2,1, 1H), 4,67 (д, J = 2,9, 1H), 5,18 (д, J = 2,8, 1H), 6,90 (т, J = 8,7, 2H), 7,08 (с, 1H), 7,13 - 7,23 (м, 5H), 7,36 (дд, J = 5,6, 8,7, 2H), 7,62 (д, J = 8,4, 1H), 7,72 (д, J = 8,4, 1H)

## ПРИМЕР 90

2-(R)-(1-(R)-(2,5-

бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фторфенил)морфолин

Указанное в заголовке соединение получали из 2-(R)-(1-(R)-(2,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фторфенил)-4-бензилморфолина (по Примеру 89) при помощи способа, аналогичного способу по Примеру 74

Масс-спектр (C1) m/z 438 (M+H)

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (HCl соль, d<sub>6</sub>-DMSO, 360МГц, м д) δ 1,47 (д, J = 8,7, 3H), 3,88 (д, J = 11,8, 1H), 4,20 (дт, J = 3,7, 11,8, 1H), 4,50 (с, 1H), 4,58 (с, 1H), 5,17 (м, 1H), 7,04 (с, 1H), 7,23 (т, J = 8,8, 2H), 7,55 (м, 2H), 7,77 (д, J = 8,1, 1H), 7,88 (д, J = 8,3, 1H), 10,1 (ш с, 1H)

## ПРИМЕР 91

2-(R)-(1-(R)-(2,5-

бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фторфенил)-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали из 2-(R)-(1-(R)-(2,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фторфенил)-морфолина (по Примеру 90) при помощи способа, аналогичного способу по Примеру 70, т пл 162 - 168°C

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO 360МГц, м д) δ 1,37 (д, J = 6,4, 3H), 2,40 (дт, J = 3,3, 11,9, 1H), 2,77 (д, J = 14,0, 1H), 2,86 (д, J = 11,5, 1H), 3,37 (д, J = 14,4, 1H), 3,48 (д, J = 2,7, 1H), 3,64 (д, J = 11,0, 1H), 4,11 (т, J = 9,8, 1H), 4,18 (д, J = 2,8, 1H), 5,16 (к J = 6,2, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,08 (т, J = 8,8, 2H), 7,50 (ш т, 1H), 7,74 (д, J = 8,3, 1H), 7,85 (д, J = 8,3, 1H), 11,25 (с,

1H), 11,35 (с, 1H)

## ПРИМЕР 92

2-(R)-(1-(R)-(2,5-

бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-

фторфенил)-4-(3-(1,2,4-триазоло)метилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали из 2-(R)-(1-(R)-(2,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фторфенил)-морфолина (из Примера 90) при помощи способа, аналогичного способу по примеру 17, т пл 98 - 100°C

Масс-спектр (C1) m/z 519 (M+H)

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO, 360МГц, м д) δ 1,36 (д, J = 6,4, 3H), 2,46 (дт, J = 3,26, 11,9, 1H), 2,89 (д, J = 11,0, 1H), 3,16 (д, 13,9, 1H), 3,57 - 3,64 (м, 3H), 4,09 (т, J = 10,5, 1H), 4,18 (д, J = 2,6, 1H), 5,14 (кв, J = 6,4, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,11 (т, J = 8,7, 2H), 7,48 (м, 2H), 7,72 (д, J = 8,3, 1H), 7,83 (д, J = 8,3, 1H), 8,36 (т с), 13,8 (с, 1H)

## ПРИМЕР 93

2-(R)-(1-(R)-(2,5-

бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-

фторфенил)-4-(4-(2-оксо-1,3-

имидазоло)метилморфолин

Указанное в заголовке соединение получали из 2-(R)-(1-(R)-(2,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фторфенил)-морфолина (по Примеру 90) при помощи способа, аналогичного способу по Примеру 83 Пробу перекристаллизовывали из водного этанола, т пл 203 - 205°C

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO, 360МГц, м д) δ 1,35 (д, J = 6,4, 3H), 2,25 (дт, J = 3,1, 11,8, 1H), 2,58 (д, J = 13,9, 1H), 2,88 (д, J = 11,6, 1H), 3,24 (д, J = 14,0, 1H), 3,35 (д, J = 2,7, 1H), 3,64 (дд, J = 9,8, 1H), 4,09 (т, J = 9,8, 1H), 4,16 (д, J = 2,7, 1H), 5,14 (кв, J = 6,5, 1H), 5,97 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 7,07 (т, J = 8,7, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,72 (д, J = 8,1, 1H), 7,83 (д, J = 8,3, 1H), 9,57 (с, 1H), 9,80 (с, 1H)

## ПРИМЕР 94

Типичные фармацевтические композиции, содержащие соединение по данному изобретению

А	Сухие, заполненные капсулы, содержащие 5мг активного ингредиента на капсулу
Ингредиент	Количество на капсулу (мг)
Активный ингредиент	5
Лактоза	194
Стеарат магния	1
Капсула (размер № 1)	200

Активный ингредиент может быть измельчен в порошок № 60 и лактоза и стеарат магния могут затем быть просеяны через фильтрующую ткань № 60 на порошок Объединенные ингредиенты можно затем смешивать в течение приблизительно 10 минут и помещены в сухую желатиновую капсулу № 1

## В Таблетка

Типичная таблетка может содержать активный ингредиент (25 мг), предварительно желатинированный крахмал USP (82мг), микрокристаллическую целлюлозу (82мг) и стеарат магния (1мг)

## С Суппозиторий

Типичные суппозитории для ректального введения содержат активный ингредиент (0,08 -

1,0мг), динатрий, кальций ацетат (0,25-0,5мг) и полиэтиленгликоль (775 - 1600мг) Другие формы суппозитория могут быть приготовлены заменой, например, бутилированным гидрокситолуолом (0,04 - 0,08мг) динатрий кальций эдетата и заменой гидрогенированным растительным маслом (675 - 1400мг), таким как Suppocire L, Wecobee FS, Wecobee M, Witepsols, т п, полиэтиленгликоля

## D) Инъекция

Типичная инъекционная форма содержит активный ингредиент, двухосновной безводный фосфат натрия (11,4мг), бензиловый спирт (0,01мл) и воду для инъекции (1,0мл)

Хотя изобретение описано и иллюстрировано со ссылкой на его конкретные определенные ва-



рианты, специалистам в этой области будет понятно, что различные адаптации, изменения, модификации, замены, исключения или дополнения процедур и протоколов могут быть сделаны без отхода от принципов и объема изобретения. Например, эффективные дозы, иные, чем дозы, указанные здесь, могут быть применены вследствие вариаций в ответной реакции млекопитающего, получающего печение для любого из показаний с применением указанных здесь соединений. Подобным образом, конкретные фармакологические ответные реакции, наблюдаемые здесь, могут

изменяться в соответствии с конкретным активным соединением и в зависимости от него или в зависимости от присутствующих фармацевтических носителей, а также от типа готовой лекарственной формы и способа введения. Такие ожидаемые вариации или различия предполагаются в соответствии с объектами и практикой данного изобретения. Следовательно, имеется в виду, что данное изобретение определено объемом формулы изобретения, следующей далее, и что эта формула интерпретируется в разумной широте