



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

C07D 211/42 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 401/10 (2006.01)

C07D 409/10 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006122637/04, 25.11.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.11.2004(30) Конвенционный приоритет:
26.11.2003 US 60/525,375

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2008

(45) Опубликовано: 27.11.2009 Бюл. № 33

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 97/09311 A, 13.03.1997. WO 00/64873 A,
02.11.2000. RU 98106388 A, 20.02.2000.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 26.06.2006(86) Заявка РСТ:
EP 2004/013410 (25.11.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/051911 (09.06.2005)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселищкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

СЕДРАНИ Ришар (CH),
МАЙБАУМ Юрген Клаус (DE),
БРАЙТЕНШТАЙН Вернер (CH),
ЗЕЛЛЬНЕР Хольгер (CH),
ЭРХАРДТ Клаус (DE),
ОСТЕРМАНН Нильс (DE)

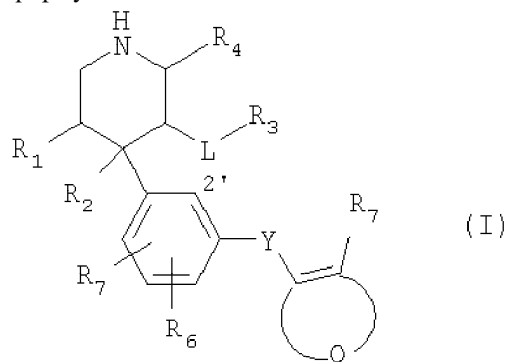
(73) Патентообладатель(и):

НОВАРТИС АГ (CH)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 4-ФЕНИЛПИПЕРИДИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ РЕНИНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым соединениям
формулы



где R_1 представляет собой -O-X, где X

представляет собой $-(CH_2)_m-(CR_9R_{10})_p-(CH_2)_n-Z-$
 $(CH_2)_q-W$, где m, n и q независимо обозначают
ноль или имеют значение от 1 до 5; p обозначает
ноль или 1; R_9 и R_{10} независимо представляют
собой водород, гидроксигруппу, галоген, низший
алкил, низший алкокси или циклоалкил; или R_9
и R_{10} вместе представляют собой алкилен,
который вместе с атомом углерода, к которому
они присоединены, образует арил; Z
представляет собой связь или O; W представляет
собой арил; R_2 представляет собой водород; L
представляет собой связь; R_3 представляет собой
водород; R_4 представляет собой водород; R_5 и

R_6 независимо представляют собой водород; R_7 представляет собой водород, галоген, гидроксигруппу, трифторметил, низший алкил, низший алкокси, алканоил, алкилоксиалкокси, алканоилокси, амино, алкиламино, диалкиламино, ациламино, карбамоил, карбокси, алкоксикарбонил; или R_7 и R_6 вместе представляют собой $-(CH_2)_{1-2}-$, Y представляет собой $-(CH_2)_r-$, $-O-(CH_2)_r-$, $-(CH_2)_r-O-$, где r обозначает ноль или имеет значение от 1 до 3; Q вместе с атомами, к

которым он присоединен, образует арил, пиридинильное, пиримидинильное, тиенильное, фурильное, пирролильное или индолильное кольцо; или к его фармацевтически приемлемым солям. Изобретение также относится к способу ингибирования активности ренина у млекопитающих, к фармацевтической композиции, а также к применению. Технический результат - получение новых биологически активных соединений, обладающих ингибирующей активностью в отношении ренина. 6 н. и 17 з.п. ф-лы.

RU 2 3 7 4 2 2 8 C 2

RU 2 3 7 4 2 2 8 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 211/42 (2006.01)**C07D 405/04** (2006.01)**C07D 401/10** (2006.01)**C07D 409/10** (2006.01)**A61K 31/444** (2006.01)**A61K 31/4439** (2006.01)**A61P 9/00** (2006.01)**A61P 25/28** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2006122637/04, 25.11.2004**(24) Effective date for property rights:
25.11.2004(30) Priority:
26.11.2003 US 60/525,375(43) Application published: **27.01.2008**(45) Date of publication: **27.11.2009 Bull. 33**(85) Commencement of national phase: **26.06.2006**(86) PCT application:
EP 2004/013410 (25.11.2004)(87) PCT publication:
WO 2005/051911 (09.06.2005)

Mail address:
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10, kv.15,
"EVROMARKPAT", pat.pov. I.A.Veselitskoj, reg.
№ 11**

(72) Inventor(s):

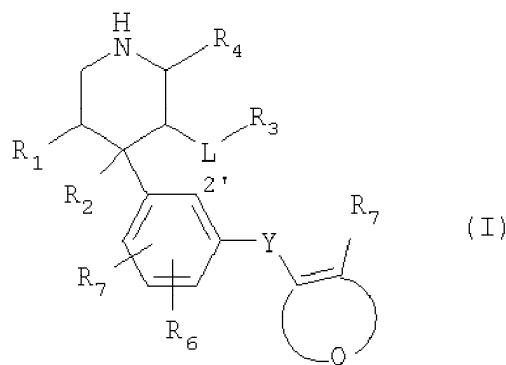
**SEDRANI Rishar (CH),
MAJBAUM Jurgen Klaus (DE),
BRAJTENShtAJN Verner (CH),
ZELL'NER Khol'ger (CH),
EhRKhardt Klaus (DE),
OSTERMANN Nil's (DE)**

(73) Proprietor(s):

NOVARTIS AG (CH)(54) **4-PHENYLPYPERIDINE DERIVATIVES AS RENIN INHIBITORS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to new compounds
of formula

where R_1 is $-O-X$, where X is $-(CH_2)_m-(CR_9R_{10})_p-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_q-W$, where m , n and q are independently equal to zero or assume values from 1 to 5; p equals 0 or 1; R_9 and R_{10} are independently hydrogen,

hydroxy, halogen, lower alkyl, lower alkoxy or cycloalkyl; or R_9 and R_{10} together represent alkylene, which together with the carbon atom to which the are bonded, form an aryl; Z is a bond or O , W is aryl; R_2 is hydrogen; L is a bond; R_3 is hydrogen; R_4 is hydrogen; R_5 and R_6 are independently hydrogen; R_7 is hydrogen, halogen, hydroxy, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, alkanoyl, alkoxyalkoxy, alkanoyloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, acylamino, carbamoyl, carboxy, alkoxycarbonyl; or R_5 and R_6 together represent $-(CH_2)_{1-2}-$; Y is $-(CH_2)_r-$, $-O-(CH_2)_r-$, $-(CH_2)_r-O-$, where r equals zero or assumes values from 1 to 3; Q together with atoms to which it is bonded form an aryl, pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, furyl, pyrroliyl or indolyl ring; or to its pharmaceutically acceptable salts. The invention also relates to a method of inhibiting rennin activity in mammals, to a pharmaceutical composition, as well as to application.

EFFECT: obtaining new biologically active compounds with inhibitory activity towards renin.

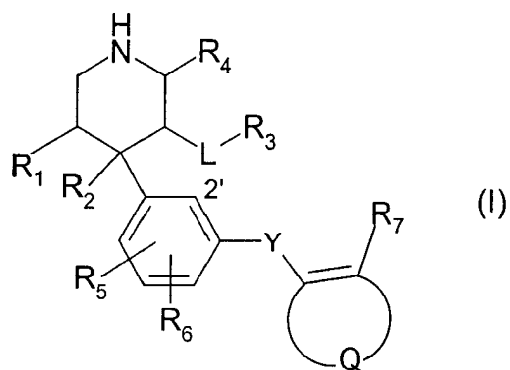
23 cl, 52 ex

R U 2 3 7 4 2 2 8 C 2

R U 2 3 7 4 2 2 8 C 2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы



где

R_1 представляет собой $-CH_2-X$, $-O-X$ или $-S(O)_{0-2}-X$; или

R_1 представляет собой $-NR_8-X$, $-NR_8C(O)-X$ или $-NR_8S(O)_2-X$, где

R_8 представляет собой водород или низший алкил; и

X представляет собой $-(CH_2)_m-(CR_9R_{10})_p-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_q-W$, где

m, n и q независимо обозначают ноль или имеют значение от 1 до 5;

p обозначает ноль или 1;

R_9 и R_{10} независимо представляют собой водород, гидроксигруппу, галоген, низший алкил, низший алкокси или циклоалкил; или

R_9 и R_{10} вместе представляют собой алкилен, который вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо;

Z представляет собой связь; или

Z представляет собой O, $S(O)_{0-2}$ или $-NR_{11}-$, где

R_{11} представляет собой водород или низший алкил, при условии, что R_1 представляет собой $-CH_2-X$, когда m, n и p все равны нулю;

W представляет собой арил или гетероцикл;

R_2 представляет собой водород, галоген, циано, гидроксигруппу или низший алкокси;

L представляет собой связь; или

L представляет собой $-(CH_2)_s-O-(CH_2)_v-$, где

s и v независимо обозначают ноль или имеют значение от 1 до 3; или

L представляет собой $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)NR_{12}-$, $-NR_{12}-$, $-NR_{13}C(O)-$, $-NR_{13}C(O)O-$ или $-NR_{13}C(O)NR_{12}-$, где

R_{12} и R_{13} независимо представляют собой водород или низший алкил;

R_3 представляет собой водород, гидроксигруппу, галоген или циано, при условии, что L представляет собой связь; или

R_3 представляет собой необязательно замещенный низший алкил, аралкил, гетероаралкил, арил или гетероцикл; или

R_3 и R_{12} вместе представляют собой алкилен, который вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образует 5-6-членное кольцо;

R_4 представляет собой водород, необязательно замещенный низший алкил или арил;

R_5 и R_6 независимо представляют собой водород, галоген, гидроксигруппу, трифторметил, необязательно замещенный низший алкил, низший алкокси или циклоалкил; или

R₅ и R₆ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное 5-6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, при условии, что R₅ и R₆ присоединены к соседним атомам углерода; или

R₅ и R₆ вместе представляют собой алкилен, который вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образует конденсированное 5-7-членное кольцо, при условии, что R₅ и R₆ присоединены к соседним атомам углерода; или

C-R₅ и C-R₆ могут быть замещены атомом азота;

R₇ представляет собой водород, галоген, гидроксильную группу, трифторметил, необязательно замещенный низший алкил, низший алкокси, циклоалкил, алканойл, алкилоксиалкокси, алканойлокси, амина, алкиламина, диалкиламина, ациламина, карбамоил, тиол, алкилтио, алкилтионо, сульфонил, сульфонамидо, сульфамойл, нитро, циано, карбокси, алкоксикарбонил, арил, алкенил, алкинил, аралкокси, гетероцикл, включая индолил, имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, пирролидил, пиридил, пиримидил, пиперидил, морфолинил и тетразолил; или

R₇ и R₆ вместе представляют собой O, S(O)₀₋₂, -NR₁₄-, -(CH₂)₁₋₂-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -S(O)₀₋₂-CH₂-, -CH₂-S(O)₀₋₂-, -NR₁₄-CH₂-, -CH₂-NR₁₄-, -S(O)₀₋₂-NR₁₄- или -NR₁₄-S(O)₀₋₂-, где

R₁₄ представляет собой водород или низший алкил, при условии, что R₆ находится в положении 2'; или

C-R₇ может быть замещен атомом азота;

Y представляет собой -(CH₂)_r-, -O-(CH₂)_r-, -(CH₂)_r-O-, -S₀₋₂-(CH₂)_r- или -(CH₂)_r-S₀₋₂-, где

r обозначает ноль или имеет значение от 1 до 3;

Q вместе с атомами, к которым он присоединен, образует 5-6-членное моноциклическое ароматическое или гетероароматическое кольцо; или

Q вместе с атомами, к которым он присоединен, образует 7-12-членное бициклическое ароматическое или гетероциклическое кольцо; или к их фармацевтически приемлемым солям.

Соединения настоящего изобретения обладают ингибирующей активностью в отношении природного фермента ренина. Благодаря этому соединения формулы (I) могут использоваться для лечения гипертензии, атеросклероза, нестабильного коронарного синдрома, острой сердечной недостаточности, гипертрофии сердца, фиброза сердца, кардиомиопатии после инфаркта, нестабильного коронарного синдрома, диастолической дисфункции, хронического заболевания почек, гепатического фиброза, осложнений в результате диабета, таких как нефропатия, васкулопатия и невропатия, заболеваний коронарных сосудов, рестеноза вследствие ангиопластики, повышенного внутриглазного давления, глаукомы, анормального васкулярного роста, гиперальдостеронизма, когнитивного нарушения, болезни Альцгеймера, слабоумия, состояний беспокойства и когнитивных заболеваний.

Далее представлены определения различных терминов, которые используются для обозначения соединений настоящего изобретения. Эти определения применяются непосредственно к терминам, как они используются в описании, если они не ограничены иначе в конкретных примерах отдельно или как часть большей группы.

Термин “необязательно замещенный алкил” обозначает незамещенные или замещенные линейные или разветвленные углеводородные группы, содержащие 1-20 атомов углерода, предпочтительно 1-7 атомов углерода. Примерные незамещенные алкильные группы включают метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, *трет*-бутил, изобутил, пентил, гексил, изогексил, гептил, 4,4-диметилпентил, октил и им подобные. Замещенные алкильные группы включают, но не ограничиваются ими, алкильные группы, замещенные одной или несколькими следующими группами: галоген, гидроксильная, циклоалкил, алканоил, алкокси, алкилоксиалкокси, алканоилокси, аминоксильная, алкиламино, диалкиламино, ациламино, карбамоил, тиол, алкилтио, алкилтионо, сульфонил, сульфонамидо, сульфамойл, нитро, циано, карбокси, алкоксикарбонил, арил, алкенил, алкинил, аралкокси, гуанидино, гетероциклил, включая индолил, имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, пирролидил, пиридил, пиримидил, пиперидил, морфолинил и им подобные.

Термин “низший алкил” обозначает необязательно замещенные алкильные группы как описано выше, содержащие 1-7, предпочтительно 1-4 атомов углерода.

Термин “галоген” или “гало” обозначает фтор, хлор, бром и йод.

Термин “алкенил” обозначает любую из указанных выше алкильных групп, содержащую по меньшей мере два атома углерода и также содержащую двойную связь углерод-углерод в точке присоединения. Группы, содержащие 2-4 атома углерода, являются предпочтительными.

Термин “алкинил” обозначает любую из указанных выше алкильных групп, содержащую по меньшей мере два атома углерода и также содержащую тройную связь углерод-углерод в точке присоединения. Группы, содержащие 2-4 атома углерода, являются предпочтительными.

Термин “алкилен” обозначает линейный мостик, содержащий 2-5 атома углерода, присоединенный простыми связями, например, $-(CH_2)_x-$, где x имеет значение от 2 до 5, который может прерываться одним или несколькими гетероатомами, выбранными из O, S(O)₀₋₂ или -NR-, где R может представлять собой водород, алкил, циклоалкил, арил, ацил, карбамоил, сульфонил, сульфоамил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил или аралкоксикарбонил, или алкилен может быть замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, циклоалкила, оксо, галогена, гидроксид, карбокси, алкокси, алкоксикарбонила и им подобных.

Термин “циклоалкил” обозначает необязательно замещенные моноциклические, бициклические или трициклические углеводородные группы, содержащие 3-12 атомов углерода, каждый из которых может быть замещен одним или несколькими заместителями, такими как алкил, галоген, оксо, гидроксид, алкокси, алканоил, ациламино, карбамоил, алкиламино, диалкиламино, тиол, алкилтио, нитро, циано, карбокси, алкоксикарбонил, сульфонил, сульфоамидо, сульфоамил, гетероцикл и им подобные.

Примерные моноциклические углеводородные группы включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил и циклогексенил и им подобные.

Примерные бициклические углеводородные группы включают борнил, индил, гексагидроиндил, тетрагидронафтил, декагидронафтил,

бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.1]гептенил, 6,6-
диметилбицикло[3.1.1]гептил, 2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептил,
бицикло[2.2.2]октил и им подобные.

Примерные трициклические углеводородные группы включают адамантил
и им подобные.

Термин “алкокси” обозначает алкил-O-.

Термин “алканоил” обозначает алкил-C(O)-.

Термин “алканоилокси” обозначает алкил-C(O)-O-.

Термины “алкиламино” и “диалкиламино” обозначают алкил-NH- и
(алкил)₂N-, соответственно.

Термин “алканоиламино” обозначает алкил-C(O)-NH-.

Термин “алкилтио” обозначает алкил-S-.

Термин “алкиламинотиокарбонил” обозначает алкил-NHC(S)-.

Термин “триалкилсилил” обозначает (алкил)₃Si-.

Термин “триалкилсилилокси” обозначает (алкил)₃SiO-.

Термин “алкилтионо” обозначает алкил-S(O)-.

Термин “алкилсульфонил” обозначает алкил-S(O)₂-.

Термин “алкоксикарбонил” обозначает алкил-O-C(O)-.

Термин “алкоксикарбонилокси” обозначает алкил-O-C(O)O-.

Термин “карбамоил” обозначает H₂NC(O)-, алкил-NHC(O)-, (алкил)₂NC(O)-
, арил-NHC(O)-, алкил(арил)-NC(O)-, гетероарил-NHC(O)-, алкил(гетероарил)-
NC(O)-, аралкил-NHC(O)-, алкил(аралкил)-NC(O)- и им подобные.

Термин “сульфамойл” обозначает H₂NS(O)₂-, алкил-NHS(O)₂-,
(алкил)₂NS(O)₂-, арил-NHS(O)₂-, алкил(арил)-NS(O)₂-, (арил)₂NS(O)₂-,
гетероарил-NHS(O)₂-, аралкил-NHS(O)₂-, гетероаралкил-NHS(O)₂- и им
подобные.

Термин “сульфонамидо” обозначает алкил-S(O)₂-NH-, арил-S(O)₂-NH-,
аралкил-S(O)₂-NH-, гетероарил-S(O)₂-NH-, гетероаралкил-S(O)₂-NH-, алкил-
S(O)₂-N(алкил)-, арил-S(O)₂-N(алкил)-, аралкил-S(O)₂-N(алкил)-, гетероарил-
S(O)₂-N(алкил)-, гетероаралкил-S(O)₂-N(алкил)- и им подобные.

Термин “сульфонил” обозначает алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарилсульфонил, аралкилсульфонил, гетероаралкилсульфонил и им подобные.

Термин “необязательно замещенный amino” обозначает первичную или вторичную аминогруппу, которая необязательно может быть замещена заместителем, таким как ацил, сульфонил, алкоксикарбонил, циклоалкоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероарилоксикарбонил, аралкоксикарбонил, гетероаралкоксикарбонил, карбамоил и им подобные.

Термин “арил” или “ароматическое кольцо” обозначает моноциклические или бициклические ароматические углеводородные группы, содержащие 6-12 атомов углерода в кольце, такие как фенил, бифенил, нафтил и тетрагидронафтил, каждый из которых необязательно может быть замещен 1-4 заместителями, такими как алкил, трифторметил, циклоалкил, галоген, гидроксиль, алкоксиль, ацил, алканойлоксиль, арилоксиль, необязательно замещенный amino, тиол, алкилтио, арилтио, нитро, циано, карбоксиль, алкоксикарбонил, карбамоил, алкилтионо, сульфонил, сульфонамидо, гетероциклил и им подобные.

Термин “моноциклический арил” обозначает необязательно замещенный фенил, как описано для арила.

Термин “аралкил” обозначает арильную группу, присоединенную непосредственно через алкильную группу, такую как бензил.

Термин “аралканойл” обозначает аралкил-C(O)-.

Термин “аралкилтио” обозначает аралкил-S-.

Термин “аралкоксиль” обозначает арильную группу, присоединенную непосредственно через алкоксигруппу.

Термин “арилсульфонил” обозначает арил-S(O)₂-.

Термин “арилтио” обозначает арил-S-.

Термин “аройл” обозначает арил-C(O)-.

Термин “аройлоксиль” обозначает арил-C(O)-O-.

Термин “аройламино” обозначает арил-C(O)-NH-.

Термин “арилоксикарбонил” обозначает арил-O-C(O)-.

Термин “гетероциклил”, “гетероцикло” или “гетероциклическое кольцо” обозначает необязательно замещенную, полностью насыщенную или ненасыщенную, ароматическую или неароматическую циклическую группу,

например, которая представляет собой 4-7-членную моноциклическую, 7-12-членную бициклическую или 10-15-членную трициклическую кольцевую систему, которая содержит по крайней мере один гетероатом по крайней мере в
 5 одном кольце, содержащем атомы углерода. Каждое кольцо гетероциклической группы, содержащее гетероатом, может содержать 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из атомов азота, атомов кислорода и атомов серы, где гетероатомы
 10 азота и серы также необязательно могут быть окислены. Гетероциклическая группа может быть присоединена через гетероатом или атом углерода.

Примерные моноциклические гетероциклические группы включают
 15 пирролидинил, пирролил, пиразолил, оксетанил, пиразолинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, триазолил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, фурил, тетрагидрофурил, тиенил, оксадиазолил, пиперидинил,
 20 пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 4-пиперидонил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиааморфолинил,
 25 тиааморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксотиенил и им подобные.

Примерные бициклические гетероциклические группы включают индолил,
 30 дигидроиндолил, бензотиазолил, бензоксазинил, бензоксазолил, бензотиенил, бензотиазинил, хинуклидинил, хинолинил, тетрагидрохинолинил, декагидрохинолинил, изохинолинил, тетрагидроизохинолинил,
 35 декагидроизохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофурил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуропиридинил (такой как фуро[2,3-с]пиридинил, фуро[3,2-б]-пиридинил] или фуро[2,3-б]пиридинил), дигидроизоиндолил, 1,3-
 40 диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил, дигидрохиназолинил (такой как 3,4-дигидро-4-оксохиназолинил), фталазинил и им подобные.

Примерные трициклические гетероциклические группы включают
 45 карбазолил, дибензоазепинил, дитиеноазепинил, бензиндолил, фенантролинил, акридинил, фенантридинил, феноксазинил, фенотиазинил, ксантенил, карболинил и им подобные.

Термин “гетероциклил”, “гетероцикло” или “гетероциклическое кольцо” включает замещенные гетероциклические группы. Замещенные гетероциклические группы обозначают гетероциклические группы, замещенные 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из следующих:

- (а) алкил;
- (б) гидроксигруппа (или защищенный гидроксигруппа);
- (в) галоген;
- (г) оксо, то есть =O;
- (д) необязательно замещенный амин, алкиламино или диалкиламино;
- (е) алкокси;
- (ж) циклоалкил;
- (з) карбокси;
- (и) гетероциклоокси;
- (к) алкоксикарбонил, такой как незамещенный низший алкоксикарбонил;
- (л) меркапто;
- (м) нитро;
- (н) циано;
- (о) сульфамид или сульфонамид;
- (п) арил;
- (р) алканойлокси;
- (с) ароилокси;
- (т) арилтио;
- (у) арилокси;
- (ф) алкилтио;
- (х) формил;
- (ц) карбамоил и
- (ч) алкил.

Термин “гетероциклоокси” обозначает гетероциклическую группу, присоединенную через кислородный мостик.

Термин “гетероарил” или “гетероароматическое кольцо” обозначает ароматический гетероцикл, например, моноциклический или бициклический арил, такой как пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, фурил, тиенил, пиридил, пиазинил,

пиримидинил, пиридазинил, индолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензотиенил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензофурил и им подобные, необязательно замещенные, например, низшим алкилом, низшим алкокси или галогеном.

Термин “гетероарилсульфонил” обозначает гетероарил-S(O)₂-.

Термин “гетероароил” обозначает гетероарил-C(O)-.

Термин “гетероароиламино” обозначает гетероарил-C(O)NH-.

Термин “гетероаралкил” обозначает гетероарильную группу, присоединенную через алкильную группу.

Термин “гетероаралканоил” обозначает гетероаралкил-C(O)-.

Термин “гетероаралканоиламино” обозначает гетероаралкил-C(O)NH-.

Термин “ацил” обозначает алканоил, ароил, гетероароил, аралканоил, гетероаралканоил и им подобные.

Термин “ациламино” обозначает алканоиламино, ароиламино, гетероароиламино, аралканоиламино, гетероаралканоиламино и им подобные.

Фармацевтически приемлемые соли любого соединения настоящего изобретения обозначают соли, образованные с кислотами, а именно, кислотные аддитивные соли, такие как соли с минеральными кислотами, органическими карбоновыми и органическими сульфоновыми кислотами, например, соляной кислотой, малеиновой кислотой и метансульфоновой кислотой.

Аналогично, возможно получение солей с основаниями, а именно катионные соли, такие как соли с щелочными и щелочноземельными металлами, такими как натрий, литий, калий, кальций, магний, а также аммонийные соли, такие как соли с аммонием, триметиламмонием, диэтиламмонием и трис(гидроксиметил)метиламмонием и соли с аминокислотами, при условии, что кислотная группа составляет часть структуры.

Как описано выше, настоящее изобретение относится к производным пиперидина формулы (I), содержащим их фармацевтическим композициям, способам получения указанных соединений и способам лечения состояний, опосредованных ренином, путем введения терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения или его фармацевтической композиции.

Группы соединений, указанные ниже, не должны считаться
исключительными, а скорее, например, для того, чтобы заместить общие
определения более конкретными определениями, части этих групп соединений
5 могут чередоваться или меняться на определения, приведенные выше, или могут
отсутствовать, если это возможно.

Предпочтительными являются соединения формулы (I), где:

10 R_1 представляет собой $-\text{CH}_2\text{-X}$, $-\text{O-X}$ или $-\text{S(O)}_{0-2}\text{-X}$; или

R_1 представляет собой $-\text{NR}_8\text{-X}$, $-\text{NR}_8\text{C(O)-X}$ или $-\text{NR}_8\text{S(O)}_2\text{-X}$, где

R_8 представляет собой водород или низший алкил; и

15 X представляет собой $-(\text{CH}_2)_m\text{-(CR}_9\text{R}_{10})_p\text{-(CH}_2)_n\text{-Z-(CH}_2)_q\text{-W}$, где

m и n независимо обозначают ноль или имеют значение от 1 до 5;

p обозначает ноль или 1;

20 q обозначает ноль;

R_9 и R_{10} независимо представляют собой водород, гидроксиль, галоген, низший
алкил, низший алкокси или циклоалкил; или

25 R_9 и R_{10} вместе представляют собой алкилен, который вместе с атомом углерода,
к которому они присоединены, образует 3-6-членное кольцо;

Z представляет собой связь; или

30 Z представляет собой O , S(O)_{0-2} или $-\text{NR}_{11}-$, где

R_{11} представляет собой водород или низший алкил, при условии, что R_1
представляет собой $-\text{CH}_2\text{-X}$, когда m , n и p все равны нулю;

35 W представляет собой арил или гетероцикл;

R_2 представляет собой водород, галоген, циано, гидроксиль или низший алкокси;

L представляет собой связь; или

40 L представляет собой $-(\text{CH}_2)_s\text{-O-(CH}_2)_v-$, где

s и v обозначают ноль; или

L представляет собой $-\text{C(O)-}$, $-\text{C(O)O-}$, $-\text{OC(O)-}$, $-\text{OC(O)NR}_{12}-$, $-\text{NR}_{12}-$, $-\text{NR}_{13}\text{C(O)-}$
45 $-\text{NR}_{13}\text{C(O)O-}$ или $-\text{NR}_{13}\text{C(O)NR}_{12}-$, где

R_{12} и R_{13} независимо представляют собой водород или низший алкил;

R_3 представляет собой водород, галоген или циано при условии, что L

50 представляет собой связь; или

R_3 представляет собой необязательно замещенный низший алкил, аралкил, гетероаралкил, арил или гетероцикл; или

R_3 и R_{12} вместе представляют собой алкилен, который вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образует 5-6-членное кольцо;

R_4 представляет собой водород, необязательно замещенный низший алкил или арил;

R_5 и R_6 независимо представляют собой водород, галоген, гидроксигруппу, трифторметил, необязательно замещенный низший алкил, низший алкокси или циклоалкил; или

R_5 и R_6 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное 5-6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, при условии, что R_5 и R_6 присоединены к соседним атомам углерода; или

R_5 и R_6 вместе представляют собой алкилен, который вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образует конденсированное 5-7-членное кольцо, при условии, что R_5 и R_6 присоединены к соседним атомам углерода; или

R_7 представляет собой водород, галоген, гидроксигруппу, трифторметил, необязательно замещенный низший алкил, низший алкокси или циклоалкил; или

R_7 и R_6 вместе представляют собой O , $S(O)_{0-2}$, $-NR_{14}-$, $-(CH_2)_{1-2}-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-S(O)_{0-2}-CH_2-$, $-CH_2-S(O)_{0-2}-$, $-NR_{14}-CH_2-$, $-CH_2-NR_{14}-$, $-S(O)_{0-2}-NR_{14}-$ или $-NR_{14}-S(O)_{0-2}-$, где

R_{14} представляет собой водород или низший алкил, при условии, что R_6 находится в положении 2';

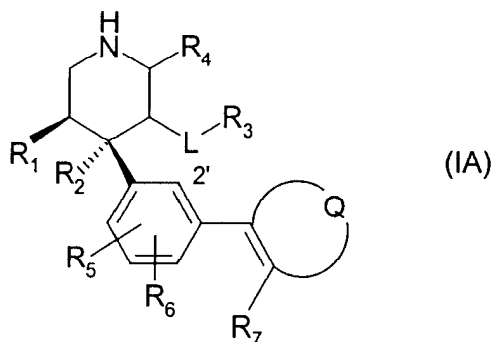
Y представляет собой $-(CH_2)_r-$, где

r обозначает ноль;

Q вместе с атомами углерода, к которым он присоединен, образует 5-6-членное моноциклическое ароматическое или гетероароматическое кольцо; или

Q вместе с атомами углерода, к которым он присоединен, образует 9-10-членное бициклическое ароматическое или гетероциклическое кольцо; или их фармацевтически приемлемые соли.

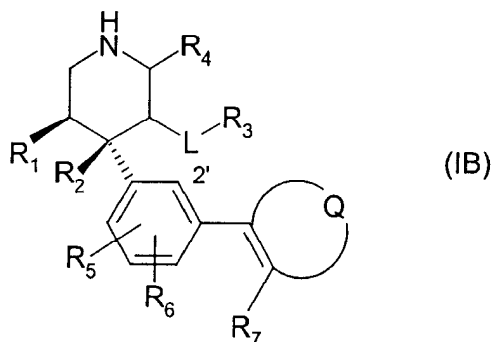
Другими предпочтительными соединениями являются соединения формулы (I), имеющие формулу:



где

15 R_1 , R_2 , L , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 и Q имеют указанные выше значения;
или их фармацевтически приемлемые соли.

Другими предпочтительными соединениями также являются соединения формулы (I), имеющие формулу:



где

35 R_1 , R_2 , L , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 и Q имеют указанные выше значения;
или их фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительными являются соединения формулы (IB), обозначенные как группа А, где

40 R_1 представляет собой $-\text{CH}_2\text{-X}$, $-\text{O-X}$ или $-\text{S-X}$; или

R_1 представляет собой $-\text{NR}_8\text{-X}$, $-\text{NR}_8\text{C(O)-X}$ или $-\text{NR}_8\text{S(O)}_2\text{-X}$, где

R_8 представляет собой водород или низший алкил; и

45 X представляет собой $-(\text{CH}_2)_m\text{-(CR}_9\text{R}_{10})_p\text{-(CH}_2)_n\text{-Z-W}$, где

m и n независимо обозначают ноль или имеют значение 1 или 2;

p обозначает ноль или 1;

R_9 и R_{10} независимо представляют собой водород, гидроксигруппу, галоген, низший алкил, низший алкокси или циклоалкил; или

R_9 и R_{10} вместе представляют собой алкилен, который вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образует 3-6-членное кольцо;

Z представляет собой связь; или

Z представляет собой O , $S(O)_{0-2}$, или $-NR_{11}-$, где

R_{11} представляет собой водород или низший алкил, при условии, что R_1 представляет собой $-CH_2-X$, когда m , n и p все равны нулю;

W представляет собой арил или гетероцикл;

R_2 представляет собой водород, галоген или гидроксигруппу;

L представляет собой связь;

R_3 представляет собой водород или галоген;

R_4 представляет собой водород, необязательно замещенный низший алкил или арил;

R_5 и R_6 независимо представляют собой водород, галоген, гидроксигруппу, трифторметил, необязательно замещенный низший алкил, низший алкокси или циклоалкил;

R_7 представляет собой водород, галоген, гидроксигруппу, трифторметил, необязательно замещенный низший алкил, низший алкокси или циклоалкил; или

R_7 и R_6 вместе представляют собой O , $S(O)_{0-2}$, $-NR_{14}-$, $-(CH_2)_{1-2}-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-S(O)_{0-2}-CH_2-$, $-CH_2-S(O)_{0-2}-$, $-NR_{14}-CH_2-$, $-CH_2-NR_{14}-$, $-S(O)_{0-2}-NR_{14}-$ или $-NR_{14}-S(O)_{0-2}-$, где

R_{14} представляет собой водород или низший алкил, при условии, что R_6 находится в положении 2';

Q вместе с атомами, к которым он присоединен, образует 5-6-членное моноциклическое ароматическое или гетероароматическое кольцо; или

Q вместе с атомами, к которым он присоединен, образует 9-10-членное бициклическое ароматическое или гетероциклическое кольцо; или их фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительными являются соединения в А группе, обозначенные как группа В, где

R_1 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{X}$, $-\text{O}-\text{X}$ или $-\text{S}-\text{X}$; или

R_1 представляет собой $-\text{NR}_8-\text{X}$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})-\text{X}$ или $-\text{NR}_8\text{S}(\text{O})_2-\text{X}$, где

R_8 представляет собой водород или низший алкил; и

X представляет собой $-(\text{CH}_2)_m-(\text{CR}_9\text{R}_{10})_p-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}-\text{W}$, где

m и n независимо обозначают ноль или имеют значение 1 или 2;

p обозначает ноль или 1;

R_9 и R_{10} независимо представляют собой водород или низший алкил; или

Z представляет собой связь; или

Z представляет собой O , $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ или $-\text{NR}_{11}-$, где

R_{11} представляет собой водород или низший алкил, при условии, что R_1 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{X}$, когда m , n и p все равны нулю;

W представляет собой арил или гетероцикл; или

R_2 представляет собой водород, галоген или гидроксид;

L представляет собой связь;

R_3 представляет собой водород или галоген;

R_4 представляет собой водород;

R_5 и R_6 независимо представляют собой водород, галоген, гидроксид,

трифторметил, необязательно замещенный низший алкил, низший алкоксид или циклоалкил;

R_7 представляет собой водород, галоген, гидроксид, трифторметил, необязательно замещенный низший алкил, низший алкоксид или циклоалкил; или

R_7 и R_6 вместе представляют собой O , $\text{S}(\text{O})_{0-2}$, $-\text{NR}_{14}-$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, $-\text{NR}_{14}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NR}_{14}-$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{NR}_{14}-$ или $-\text{NR}_{14}-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, где

R_{14} представляет собой водород или низший алкил, при условии, что R_6 находится в положении 2';

Q вместе с атомами к которым он присоединен, образует 5-6-членное моноциклическое ароматическое или гетероароматическое кольцо; или

Q вместе с атомами, к которым он присоединен, образует 9-10-членное бициклическое ароматическое или гетероциклическое кольцо; или их фармацевтически приемлемые соли.

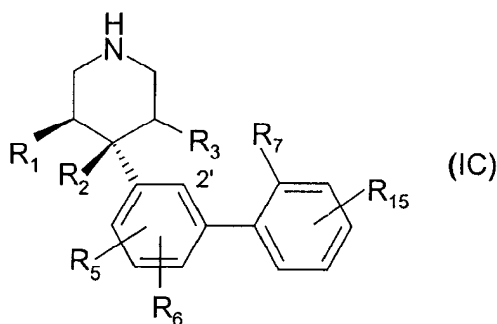
Предпочтительными являются соединения в группе В, в которых R_1 представляет собой $-NR_8-X$, $-NR_8C(O)-X$ или $-NR_8S(O)_2-X$, где

R_8 представляет собой водород или низший алкил;
или их фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительными также являются соединения в группе В, в которых Q вместе с атомами углерода, к которым он присоединен, образует пиридильное или пиримидинильное кольцо;
или их фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительными также являются соединения в группе В, в которых Q вместе с атомами углерода, к которым он присоединен, образует тиенильное, фурильное, пирролильное или индолильное кольцо;
или их фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительными также являются соединения в группе А, обозначенные как группа С, имеющие формулу:



где

R_1 представляет собой $-CH_2-X$, $-O-X$ или $-S-X$; или

R_1 представляет собой $-NR_8-X$, $-NR_8C(O)-X$ или $-NR_8S(O)_2-X$, где

R_8 представляет собой водород или низший алкил; и

X представляет собой $-(CH_2)_m-(CR_9R_{10})_p-(CH_2)_n-Z-W$, где

m, n и p независимо обозначают ноль или 1;

R_9 представляет собой водород;

R_{10} представляет собой водород или низший алкил;

Z представляет собой связь; или

Z представляет собой O, $S(O)_{0-2}$ или $-NR_{11}-$, где

R_{11} представляет собой водород или низший алкил, при условии, что R_1

представляет собой $-CH_2-X$, когда m , n и p все равны нулю;

W представляет собой арил или гетероцикл;

R_2 представляет собой водород;

R_3 представляет собой водород или галоген;

R_5 и R_6 независимо представляют собой водород, галоген, гидроксид,

трифторметил, необязательно замещенный низший алкил, низший алкоксид или циклоалкил;

R_7 представляет собой водород, галоген, гидроксид, трифторметил, необязательно замещенный низший алкил, низший алкоксид или циклоалкил; или

R_7 и R_6 вместе представляют собой O , $S(O)_{0-2}$, $-NR_{14}$, $-(CH_2)_{1-2}$, $-O-CH_2$, $-CH_2-O$, $-S(O)_{0-2}-CH_2$, $-CH_2-S(O)_{0-2}$, $-NR_{14}-CH_2$, $-CH_2-NR_{14}$, $-S(O)_{0-2}-NR_{14}$ или $-NR_{14}-S(O)_{0-2}$, где

R_{14} представляет собой водород или низший алкил, при условии, что R_6

находится в положении 2';

R_{15} представляет собой водород, галоген, гидроксид, трифторметил,

необязательно замещенный низший алкил, низший алкоксид или циклоалкил; или их фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительными являются соединения в группе C, где

R_1 представляет собой $-O-X$ или $-S-X$; и

X представляет собой $-(CH_2)_m-(CR_9R_{10})_p-(CH_2)_n-Z-W$, где

m имеет значение 1;

n и p обозначают ноль;

Z представляет собой связь;

W представляет собой арил или гетероцикл;

R_3 представляет собой водород или галоген;

R_5 представляет собой водород, галоген, гидроксид, трифторметил, необязательно замещенный низший алкил, низший алкоксид или циклоалкил;

R_6 представляет собой водород;

R_7 представляет собой водород;

R_{15} представляет собой водород, галоген, гидроксигруппу, трифторметил, необязательно замещенный низший алкил, низший алкокси или циклоалкил; или их фармацевтически приемлемые соли.

Другими предпочтительными соединениями являются соединения в группе С, где

R_3 представляет собой водород;

или их фармацевтически приемлемые соли.

Более предпочтительными являются соединения в группе С, где

W представляет собой моноциклический арил;

или их фармацевтически приемлемые соли.

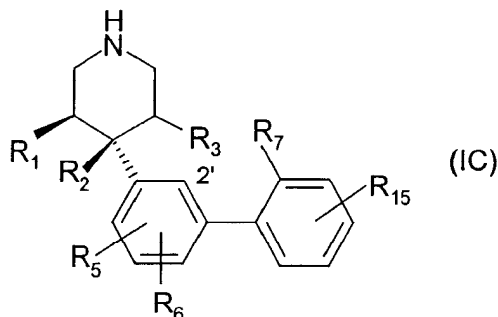
Предпочтительными также являются соединения в группе А, обозначенные как группа D, где

р обозначает 1;

R_9 и R_{10} вместе представляют собой алкилен, который вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образует 3-6-членное кольцо;

или их фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительными являются соединения в группе D следующей формулы:



где

R_1 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{X}$, $-\text{O}-\text{X}$ или $-\text{S}-\text{X}$; или

R_1 представляет собой $-\text{NR}_8-\text{X}$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})-\text{X}$ или $-\text{NR}_8\text{S}(\text{O})_2-\text{X}$, где

R_8 представляет собой водород или низший алкил; и

X представляет собой $-(\text{CH}_2)_m-\text{CR}_9\text{R}_{10}-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}-\text{W}$, где

m и n обозначают 1;

Z представляет собой связь; или

Z представляет собой O, $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ или $-\text{NR}_{11}-$, где

R_{11} представляет собой водород или низший алкил, при условии, что R_1

представляет собой $-CH_2-X$, когда m , n и p все равны нулю;

W представляет собой арил или гетероцикл;

R_2 представляет собой водород;

R_3 представляет собой водород или галоген;

R_5 и R_6 независимо представляют собой водород, галоген, гидроксиль,

трифторметил, необязательно замещенный низший алкил, низший алкоксиль или циклоалкил;

R_7 представляет собой водород, галоген, гидроксиль, трифторметил, необязательно

замещенный низший алкил, низший алкоксиль или циклоалкил; или

R_7 и R_6 вместе представляют собой O , $S(O)_{0-2}$, $-NR_{14}-$, $-(CH_2)_{1-2}-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-$

$O-$, $-S(O)_{0-2}-CH_2-$, $-CH_2-S(O)_{0-2}-$, $-NR_{14}-CH_2-$, $-CH_2-NR_{14}-$, $-S(O)_{0-2}-NR_{14}-$ или $-NR_{14}-S(O)_{0-2}-$, где

R_{14} представляет собой водород или низший алкил, при условии, что R_6

находится в положении 2';

R_{15} представляет собой водород, галоген, гидроксиль, трифторметил,

необязательно замещенный низший алкил, низший алкоксиль или циклоалкил; или их фармацевтически приемлемые соли.

Другими предпочтительными соединениями являются соединения в группе

D, в которых

R_1 представляет собой $-O-X$ или $-S-X$; и

X представляет собой $-CH_2-CR_9R_{10}-CH_2-Z-W$, где

Z представляет собой связь;

W представляет собой арил;

R_3 представляет собой водород;

R_5 представляет собой водород, галоген, гидроксиль, трифторметил, необязательно

замещенный низший алкил, низший алкоксиль или циклоалкил;

R_6 представляет собой водород;

R_7 представляет собой водород;

R_{15} представляет собой водород, галоген, гидроксиль, трифторметил,

необязательно замещенный низший алкил, низший алкоксиль или циклоалкил;

или их фармацевтически приемлемые соли.

Соединения настоящего изобретения имеют два или более асимметрических центров в зависимости от выбранных заместителей.

Предпочтительная абсолютная конфигурация в C-3 и C-4 асимметрических центрах раскрыта в описании и в зависимых пунктах формулы изобретения как указано выше. Однако, любые возможные диастереоизомеры, энантиомеры и геометрические изомеры и их смеси, например, рацематы, также входят в объем настоящего изобретения.

Конкретными вариантами осуществления изобретения являются:

(3R*,4R*)-4-бифенил-3-ил-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидина гидрохлорид;

(3R*,4R*)-4-бифенил-3-ил-3-(бифенил-4-илметокси)-пиперидина гидрохлорид;

(3R*,4R*)-3-бензилокси-4-бифенил-3-илпиперидина гидрохлорид;

(3R*,4R*)-4-бифенил-3-ил-3-(4-бромбензилокси)-пиперидина гидрохлорид;

(3R*,4R*)-4-бифенил-3-ил-3-(4-трифторметоксибензилокси)-пиперидина гидрохлорид;

(3R*,4R*)-4-бифенил-3-ил-3-(3-феноксибензилокси)-пиперидина гидрохлорид;

(3R*,4R*)-4-дibenзофуран-4-ил-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидина гидрохлорид;

(3R*,4R*)-3-(бифенил-4-илметокси)-4-дibenзофуран-4-илпиперидина гидрохлорид;

(3R*,4R*)-3-бензилокси-4-дibenзофуран-4-илпиперидина гидрохлорид;

(3R*,4R*)-4-дibenзофуран-4-ил-3-(3-феноксибензилокси)-пиперидина гидрохлорид;

[3-((3R*,4R*)-4-дibenзофуран-4-илпиперидин-3-илоксиметил)-фенил]-фенилметанона гидрохлорид;

(3R*,4R*)-4-(4'-метоксибифенил-3-ил)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидина

гидрохлорид;

3'-[(3R*,4R*)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-бифенил-3-ола гидрохлорид;

(3R*,4R*)-4-[3'-(2-метоксиэтокси)-бифенил-3-ил]-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидина гидрохлорид;

N-{3'-[(3R*,4R*)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-бифенил-3-ил}-ацетамида гидрохлорид;

1-{3'-[(3R*,4R*)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-бифенил-4-ил}-этанона гидрохлорид;

1-{3'-[(3R*,4R*)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-бифенил-3-ил}-этанона гидрохлорид;

гидрохлорид этилового эфира 3'-[(3R*,4R*)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-бифенил-3-карбоновой кислоты;

(3R*,4R*)-4-(3'-хлорбифенил-3-ил)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидина гидрохлорид;

(3R*,4R*)-3-(нафтаден-2-илметокси)-4-(3'-трифторметилбифенил-3-ил)-пиперидина гидрохлорид;

(3R*,4R*)-4-(4'-хлорбифенил-3-ил)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидина гидрохлорид;

3'-[(3R*,4R*)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-бифенил-4-ола гидрохлорид;

диметил-{3'-[(3R*,4R*)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-бифенил-4-ил}-амина гидрохлорид;

3'-[(3R*,4R*)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-бифенил-3-карбоновой кислоты гидрохлорид;

гидрохлорид метиламида 3'-[(3R*,4R*)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-бифенил-4-карбоновой кислоты;

4-{3'-[(3R*,4R*)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-фенил}-пиперидина гидрохлорид;

(3R*,4R*)-3-(нафтаден-2-илметокси)-4-(3-тиофен-3-илфенил)-пиперидина гидрохлорид;

3-{3'-[(3R*,4R*)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-фенил}-пиперидина гидрохлорид;

2-{3'-[(3R*,4R*)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-фенил}-1H-индола гидрохлорид;

5- $\{3-[(3R^*,4R^*)-3-(\text{нафтаден-2-илметокси})\text{-пиперидин-4-ил}]\text{-фенил}\}$ -
пиримидина гидрохлорид;

(3R,4R)-4-бифенил-3-ил-3-[2-(3-метоксипропокси)-4-метилбензилокси]-
пиперидин;

(3R,4R)-4-бифенил-3-ил-3-[2-(3-метоксипропокси)-бензилокси]-
пиперидинтрифторуксусная кислота;

(3R,4R)-4-бифенил-3-ил-3-[4-метокси-3-(3-метоксипропокси)-бензилокси]-
пиперидин;

(3R,4R)-4-бифенил-3-ил-3-[3-(4-метоксибутил)-бензилокси]-пиперидин;

(3R,4R)-4-бифенил-3-ил-3-[3-(3-метоксипропил)-бензилокси]-пиперидин;

(3R,4R)-4-бифенил-3-ил-3-[3-(2-метоксиэтил)-бензилокси]-пиперидин;

(3R,4R)-4-бифенил-3-ил-3-[3-(3-метоксипропил)-4-метилбензилокси]-
пиперидин;

(3R,4R)-4-бифенил-3-ил-3-[3-(4-метоксибутил)-4-метилбензилокси]-
пиперидин;

(3R,4R)-4-бифенил-3-ил-3-[2-(3-метоксипропил)-бензилокси]-
пиперидинтрифторуксусная кислота;

(3R,4R)-3-(1-бензилциклопропилметилокси)-4-бифенил-3-
илпиперидинтрифторуксусная кислота и

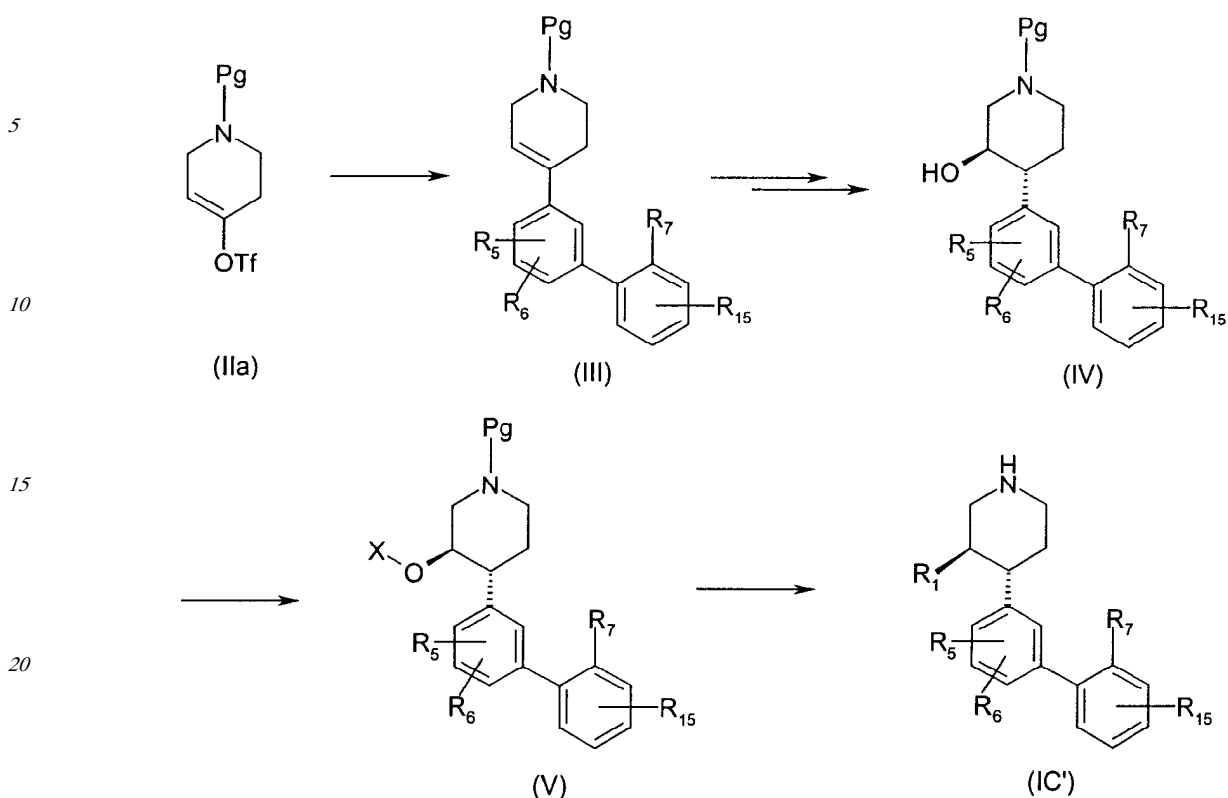
(3R,4R)-4-бифенил-3-ил-3-{1-[2-(3-метоксипропил)-бензил]-
циклопропилметокси}-пиперидина гидрохлорид;

или их фармацевтически приемлемые соли.

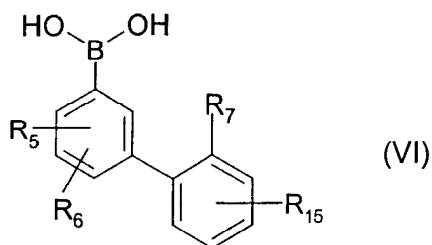
Соединения формулы (I) могут быть получены из известных исходных
реагентов в соответствии со способами, хорошо известными из уровня техники,
например, используя способы, описанные в WO 97/09311, или как описано далее
в иллюстрирующих примерах, или с помощью их модификаций.

Например, соединения формулы (IC) формулы (IC'), где R_5 , R_6 , R_7 и R_{15}
имеют указанные выше значения, и R_1 представляет собой -O-X, где X имеет
указанные выше значения, могут быть получены способом, показанным на схеме
1.

Схема 1



Соединения формулы (IIa), где Pg представляет собой защитную группу, такую как низший алкоксикарбонил, например, *трет*-бутоксикарбонил или этоксикарбонил, могут быть превращены в соединения формулы (III) в условиях конденсации по Судзуки или по Стилли, например, соединение формулы (IIa) может подвергаться реакции с борсодержащей кислотой формулы



где R₅, R₆, R₇ и R₁₅ имеют указанные выше значения, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), и основания, такого как карбонат натрия или калия, в подходящем растворителе, например, воде, диметоксиэтаноле, ацетонитриле, метаноле, этаноле или ТГФ, или в смеси этих растворителей. При необходимости, реакция Судзуки может проводиться в присутствии добавки, такой как хлорид лития. Борсодержащие кислоты формулы (VI) являются известными, или, если они являются новыми,

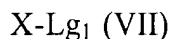
они могут быть получены способами, известными из предшествующего уровня техники.

Полученное соединение формулы (III) затем может быть гидроксировано в подходящих реакционных условиях, например, в условиях гидроборирования, с получением соединения формулы (IV), где Pg, R₅, R₆, R₇ и R₁₅ имеют указанные выше значения.

Конечное соединение формулы (IV) получают в виде рацемической смеси в соответствии с последовательностью реакций, приведенной на схеме 1. Рацемические соединения, например, соединения формулы (IV) и (IC'), могут быть разделены на их чистые энантиомеры обычными способами, известными из уровня техники.

Альтернативно, соединения формулы (IV), где Pg, R₅, R₆, R₇ и R₁₅ имеют указанные выше значения, могут быть получены с высокой энантиоселективностью из соединений формулы (III) последовательностью реакций, включающей асимметричное дигидроксирование, с последующим каталитическим восстановлением, как описано Rich и др. в *Organic Letters*, 2001, 3, 2317-2320, или как описано в WO 00/63173.

Соединения формулы (IV), где Pg, R₅, R₆, R₇ и R₁₅ имеют указанные выше значения, могут затем обрабатываться, например, алкилирующим агентом формулы



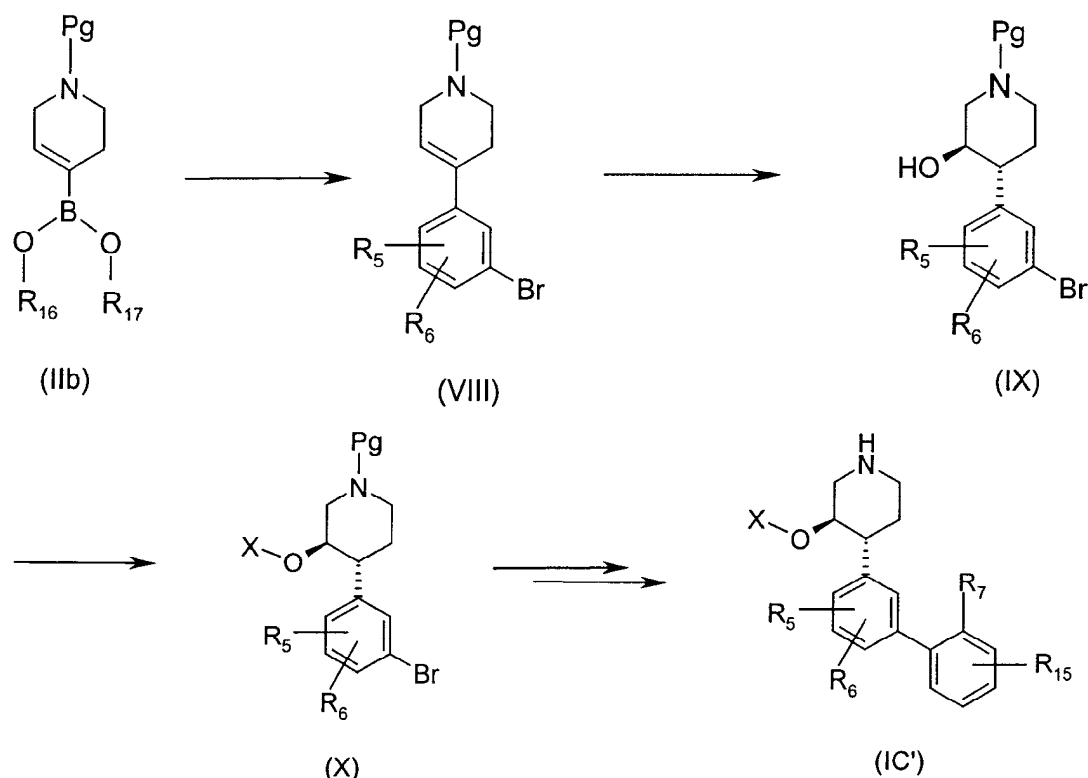
где X имеет указанные выше значения, и Lg₁ представляет собой уходящую группу, такую как йодид, бромид, хлорид, трифторметилсульфонат, мезилат или тозилат, предпочтительно бромид, в присутствии основания, такого как гидрид натрия в органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран (ТГФ), *N,N*-диметилформамид (ДМФА) или *N,N*-диметилацетамид (ДМА), с получением соединений формулы (V). Алкилирующие агенты формулы (VII) являются известными, или, если они являются новыми, они могут быть получены способами, описанными далее в примерах, или используя способы, хорошо известные из уровня техники.

Наконец, соединения формулы (V), в которых Pg, X, R₅, R₆, R₇ и R₁₅ имеют указанные выше значения, могут быть превращены в соединения формулы (IC'),

в которых R_5 , R_6 , R_7 и R_{15} имеют указанные выше значения и R_1 представляет собой $-O-X$, где X имеет указанное выше значение, или их фармацевтически приемлемые соли, удалением защитной группы, например, когда Pg представляет собой *трет*-бутоксикарбонил, обработкой кислотой, такой как трифторуксусная кислота (ТФУК) или соляная кислота (HCl), или, когда Pg представляет собой этоксикарбонил, обработкой основанием, таким как водный гидроксид натрия или калия.

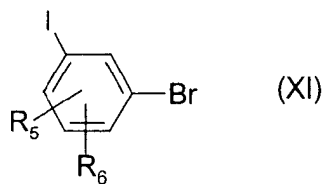
Альтернативно, соединения формулы (IC'), в которых R_5 , R_6 , R_7 и R_{15} имеют указанные выше значения, и R_1 представляет собой $-O-X$, где X имеет указанное выше значение, могут быть получены из соединений формулы (IIb) следующей последовательностью реакций, показанной на схеме 2.

Схема 2



Как показано на схеме 2, соединения формулы (IIb), где Pg представляет собой защитную группу как описано выше, и R_{16} и R_{17} представляют собой низший алкил, или R_{16} и R_{17} вместе представляют собой алкилен, который вместе с атомами бора и кислорода образуют 5- или 6-членное кольцо, предпочтительно, R_{16} и R_{17} вместе представляют собой 1,1,2,2-тетраметилэтилен, могут быть превращены в соединения формулы (VIII) в

условиях конденсации по Судзуки, например, соединение формулы (IIb) может быть обработано соединением формулы

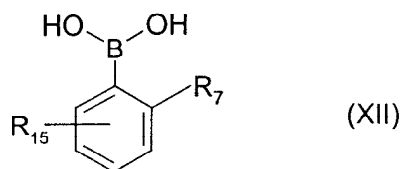


10 где R₅ и R₆ имеют указанные выше значения, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) и основания, такого как карбонат натрия или калия, в подходящем растворителе, например, 15 воде, диметоксиэтаноле, ацетонитриле, метаноле, этаноле или ТГФ, или смеси этих растворителей. При необходимости, реакция Судзуки может осуществляться в присутствии добавки, такой как хлорид лития. Соединения формул (IIb) и (XI) являются известными, или, если они являются новыми, они могут быть 20 получены способами, известными из уровня техники.

Полученное соединение формулы (VIII) затем может быть превращено в соединение формулы (IX), где R₅ и R₆ имеют указанные выше значения, как 25 описано здесь для соединений формулы (IV).

Соединения формулы (IX), где R₅ и R₆ имеют указанные выше значения, затем могут быть обработаны, например, алкилирующим агентом 30 формулы (VII), с получением соединений формулы (X), где R₅ и R₆ имеют указанные выше значения, при реакционных условиях как описано здесь для соединений формулы (V).

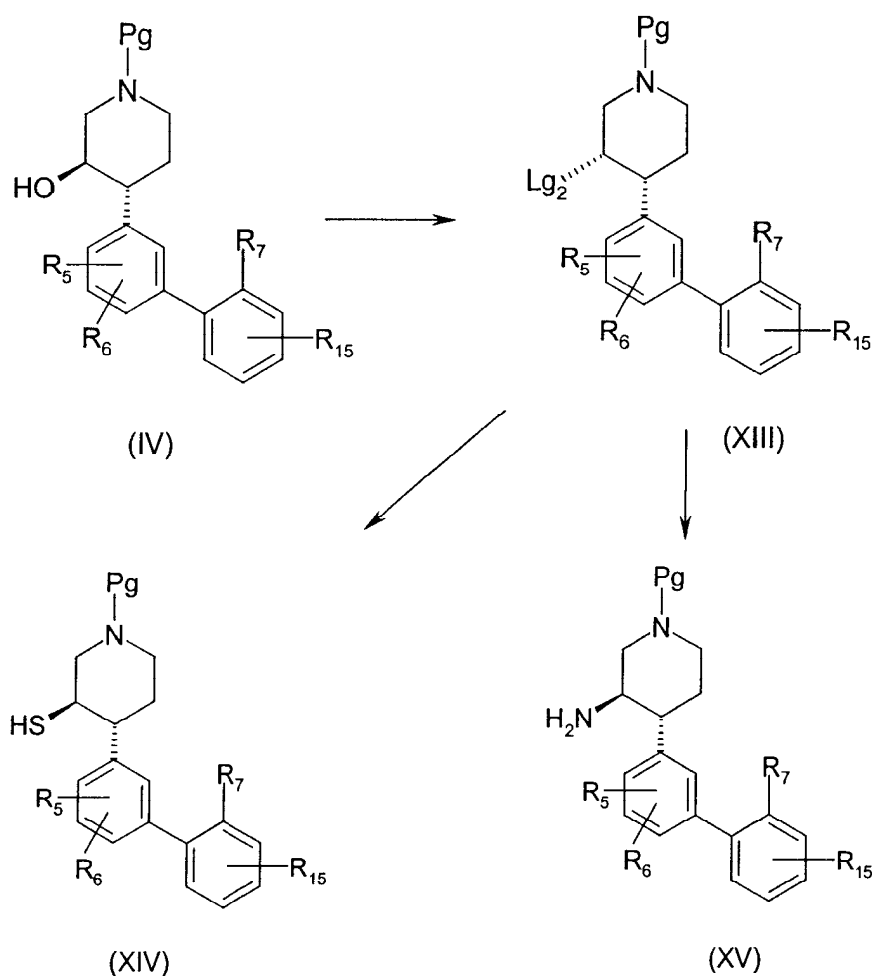
35 Наконец, соединения формулы (X), где R₅ и R₆ имеют указанные выше значения, могут быть превращены в соединения формулы (IC'), где R₅, R₆, R₇ и R₁₅ имеют указанные выше значения, или их фармацевтически 40 приемлемые соли, посредством первичной конденсации соединения формулы (X) с борсодержащей кислотой формулы



где R_7 и R_{15} имеют указанные выше значения, за которой следует удаление защитной группы в подходящих реакционных условиях, например, как показано выше.

Помимо этого, соединения формулы (IC'), где R_5 , R_6 , R_7 и R_{15} имеют указанные выше значения, и R_1 представляет собой $-S(O)_{0-2}-X$, $-NR_8-X$, $-NR_8C(O)-X$ или $-NR_8S(O)_2-X$, в которых R_8 и X имеют указанные выше значения, могут быть получены из соединений формулы (IV) способами, хорошо известными из уровня техники.

Схема 3



Например, как показано на схеме 3, соединение формулы (IV), где Pg , R_5 , R_6 , R_7 и R_{15} имеют указанные выше значения, могут быть превращены в соединение формулы (XIV) или (XV), например, первичным превращением гидроксильной группы в уходящую группу (Lg_2), такую как бромид или йодид, с получением соединения формулы (XIII), где Pg , R_5 , R_6 , R_7 и R_{15} имеют

указанные выше значения, и Lg_2 представляет собой уходящую группу как описано выше. Реакция замещения нуклеофилом, таким как тиолуксусная кислота или азид натрия, с последующим гидролизом или восстановлением, соответственно, затем приводит к получению соединения формулы (XIV) или соединения формулы (XV), где Pg , R_5 , R_6 , R_7 и R_{15} имеют указанные выше значения. Соединения формул (XIV) или (XV) могут быть превращены в соединения формулы (IC'), где R_5 , R_6 , R_7 и R_{15} имеют указанные выше значения, и R_1 представляет собой $-\text{S}(\text{O})_{0.2}-\text{X}$, $-\text{NR}_8-\text{X}$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})-\text{X}$ или $-\text{NR}_8\text{S}(\text{O})_2-\text{X}$, в которых R_8 и X имеют указанные выше значения, используя описанные здесь способы, или используя способы, хорошо известные в уровне техники.

Описанные выше способы могут проводиться в инертной атмосфере, предпочтительно в атмосфере азота.

Как представлено выше в примерах, в исходных соединениях и промежуточных соединениях, которые превращаются в соединения по изобретению описанным здесь способом, присутствуют функциональные группы, такие как амино, тиольные, карбоксильные и гидроксигруппы, которые необязательно защищены обычными защитными группами, общепринятыми в препаративной органической химии. Защищенные амино, тиольные, карбоксильные и гидроксигруппы являются группами, которые могут быть превращены в мягких условиях в свободные амино, тиольные, карбоксильные и гидроксильные группы без разрушения молекулярной структуры или других нежелательных побочных реакций.

Целью введения защитных групп является защита функциональных групп от нежелательных реакций с компонентами реакции в условиях, используемых для проведения желаемого химического превращения. Необходимость и выбор защитных групп для отдельной реакции является известной для среднего специалиста в данной области техники и зависит от природы функциональной группы, подлежащей защите (гидроксильная группа, аминогруппа и т.д.), структуры и стабильности молекулы, в которой заместитель является частью, и условий реакции.

Хорошо известные защитные группы, которые удовлетворяют этим условиям, а также способы их введения и удаления описаны, например, в

McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973); и Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999).

Указанные выше реакции проводятся в соответствии со стандартными способами, в присутствии или отсутствии разбавителя, предпочтительно, такого, который является инертным по отношению к реагентам и растворяет их, катализаторов, конденсирующих или других упомянутых агентов, и/или соответственно в инертной атмосфере, при низких температурах, комнатной температуре (RT) или повышенных температурах, предпочтительно при или около точки кипения используемых растворителей, и при атмосферном или превышающем атмосферное давлении. Предпочтительные растворители, катализаторы и условия реакции приведены далее в прилагаемых иллюстративных примерах.

Настоящее изобретение также включает любой вариант данных способов, в которых полученный промежуточный продукт на любой стадии способа используется в качестве исходного материала и проводятся оставшиеся стадии, или в которых исходные материалы образуются *in situ* в условиях реакции, или в которых компоненты реакции используются для образования их солей или оптически чистых антиподов.

Соединения настоящего изобретения и промежуточные соединения также могут быть превращены друг в друга в соответствии со способами, в основном известными *per se*.

Настоящее изобретение также относится к любым новым исходным материалам, промежуточным соединениям и способам их получения.

В зависимости от выбора исходных материалов и способов, новые соединения могут находиться в форме одного из возможных изомеров или их смесей, например, в виде по существу чистых геометрических (*цис* или *транс*) изомеров, диастереомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей. Указанные выше возможные изомеры или их смеси входят в объем настоящего изобретения.

Любые полученные смеси изомеров могут быть разделены на основании физико-химических различий составляющих на чистые геометрические или

оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, путем хроматографического разделения и/или фракционной кристаллизации.

Любые полученные рацематы конечных продуктов или промежуточных
5 продуктов могут быть разделены на оптические антиподы известными способами, например, разделением на их диастереомерные соли, полученные при помощи оптически активной кислоты или основания, и выделением
10 оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, пиперидинильная группа может использоваться для разделения соединений настоящего изобретения на их оптические антиподы, например, фракционной
15 кристаллизацией соли, образованной с оптически активной кислотой, например, винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-О,О'-п-толуилвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфоновой кислотой. Рацемические соединения, например,
20 соединения формулы (IV), (IX), (XIV), (XV) и (IC'), также могут быть разделены посредством образования ковалентных диастереомерных производных, например сложных эфиров или амидов, путем конденсации спирта или тиола,
25 соединений формулы (IV), (IX) или (XIV), или амина, например, соединений формулы (XV) и (IC'), с хиральной, энантиомерно чистой карбоновой кислотой. Полученные диастереомерные сложные эфиры или амиды
30 затем могут быть разделены посредством кристаллизации или хроматографией и затем гидролизованы с получением энантиомерно чистых соединений формулы (IV), (IX), (XIV), (XV) и (IC'), соответственно. Рацемические продукты также
35 могут быть разделены посредством хиральной хроматографии, например, высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), используя хиральный адсорбент.

40 Наконец, соединения по изобретению получают либо в свободной форме, в виде их соли, либо в качестве его пролекарства.

Соединения по изобретению, содержащие основные группы, в частности,
45 пиперидинильную группу, могут быть превращены в кислотные аддитивные соли, особенно фармацевтически приемлемые соли. Они образуются, например, с неорганическими кислотами, такими как минеральные кислоты, например, серная кислота, фосфорная или галогенводородная кислота, или с
50 органическими карбоновыми кислотами, такими как (C₁-C₄)-алканкарбоновые

кислоты, которые, например, являются незамещенными или замещены галогеном, например, уксусная кислота, такими как насыщенные или ненасыщенные дикарбоновые кислоты, например, щавелевая, янтарная, малеиновая или фумаровая кислота, такими как гидроксикарбоновые кислоты, например гликолевая, молочная, яблочная, винная или лимонная кислота, такими как аминокислоты, например, аспарагиновая или глутаминовая кислота, или с органическими сульфоновыми кислотами, такими как (C₁-C₄)-алкилсульфоновые кислоты, например, метансульфоновая кислота; или арилсульфоновые кислоты, которые являются незамещенными или замещены (например галогеном). Предпочтительными являются соли, образованные с хлороводородной кислотой, метансульфоновой кислотой и малеиновой кислотой.

Соединения настоящего изобретения, которые содержат кислотные группы, могут быть превращены в соли с фармацевтически приемлемыми основаниями. Такие соли включают соли с щелочным металлом, таким как соли натрия, лития и калия; соли с щелочноземельным металлом, таким как соли кальция и магния; аммониевые соли с органическими основаниями, например, соли с триметиламином, соли с диэтиламином, соли с трис(гидроксиметил)метиламином, соли с дициклогексиламином и соли с N-метил-D-глюкамином; соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и им подобные. Соли могут быть получены обычными способами, предпочтительно в присутствии эфирного или спиртового растворителя, такого как низший алканол. Из растворов последних соли могут быть осаждены эфирами, например, диэтиловым эфиром. Полученные соли могут быть превращены в свободные соединения обработкой кислотами. Эти или другие соли также могут использоваться для очистки полученных соединений.

Пролекарственными производными любого соединения по изобретению являются производные указанных соединений, которые после введения приводят к высвобождению исходного соединения *in vivo* каким-либо химическим или физиологическим способом, например, пролекарство при доведении до физиологического значения pH или под действием фермента превращается в исходное соединение. Примерными пролекарственными производными являются, например, эфиры свободных карбоновых кислот и S-ацильные и O-

ацильные производные тиолов, спиртов или фенолов, где ацил имеет
вышеопределенное значение. Предпочтительными являются фармацевтически
приемлемые эфирные производные, которые при физиологических условиях
5 превращаются сольволизом в исходную карбоновую кислоту, например, низшие
алкиловые эфиры, циклоалкиловые эфиры, низшие алкениловые эфиры,
бензиловые эфиры, моно- или дизамещенные низшие алкиловые эфиры, такие
10 как ω -(амино, моно- или динизший алкиламино, карбокси, низший
алкоксикарбонил)-низшие алкиловые эфиры, α -(низший алканоилокси, низший
алкоксикарбонил или динизший алкиламинокарбонил)-низшие алкиловые
15 эфиры, такие как пивалоилоксиметилловый эфир и ему подобные, обычно
используемые в уровне техники.

Учитывая близкую связь свободных соединений, пролекарственных
20 производных и соединений в форме их солей, в случае использования термина
соединение в данном контексте, подразумевается также пролекарственное
производное и соответствующая соль, при условии, что они являются
25 возможными или подходящими в данных конкретных случаях.

Соединения, включая их соли, также могут быть получены в форме их
гидратов, или включают другие растворители, используемые для их
30 кристаллизации.

Как описано выше, соединения настоящего изобретения являются
ингибиторами активности ренина и, следовательно, могут использоваться для
лечения гипертензии, атеросклероза, нестабильного коронарного синдрома,
35 острой сердечной недостаточности, гипертрофии сердца, фиброза сердца,
кардиомиопатии после инфаркта, нестабильного коронарного синдрома,
диастолической дисфункции, хронического заболевания почек, гепатического
40 фиброза, осложнений в результате диабета, таких как нефропатия, васкулопатия
и невропатия, заболеваний коронарных сосудов, рестеноза вследствие
ангиопластики, повышенного внутриглазного давления, глаукомы, аномального
45 васкулярного роста, гиперальдостеронизма, когнитивного нарушения, болезни
Альцгеймера, слабоумия, состояний беспокойства и когнитивных заболеваний.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции,
50 включающие терапевтически эффективное количество фармакологически

активного соединения настоящего изобретения, отдельно или в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями.

5 Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением подходят для энтерального, такого как пероральное или ректальное, трансдермального и парентерального введения млекопитающим, включая человека, для ингибирования активности ренина, и для лечения состояний, связанных с активностью ренина. Такие состояния включают гипертензию, 10 атеросклероз, нестабильный коронарный синдром, острую сердечную недостаточность, гипертрофию сердца, фиброз сердца, кардиомиопатию после инфаркта, нестабильный коронарный синдром, диастолическую дисфункцию, 15 хроническое заболевание почек, гепатический фиброз, осложнения в результате диабета, такие как нефропатия, васкулопатия и невропатия, заболевания коронарных сосудов, рестеноз вследствие ангиопластики, повышенное внутриглазное давление, глаукому, аномальный васкулярный рост, гиперальдостеронизм, когнитивное нарушение, болезнь Альцгеймера, слабоумие, состояние беспокойства и когнитивные заболевания. 25

Таким образом, фармакологически активные соединения по изобретению могут применяться для изготовления фармацевтических композиций, включающих их эффективное количество в сочетании или в смеси с 30 эксципиентами или носителями, подходящими для энтерального или парентерального применения. Предпочтительными являются таблетки и желатиновые капсулы, включающие активный ингредиент вместе с:

35 а) разбавителями, например, с лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином;

б) лубрикантами, например, с диоксидом кремния, тальком, стеариновой кислотой, ее солью с магнием или кальцием и/или полиэтиленгликолем; для 40 таблеток также с:

в) связующими, например, с алюмосиликатом магния, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, карбоксиметилцеллюлозой натрия и/или поливинилпирролидоном; при необходимости с: 45

г) дезинтеграторами, например, с крахмалами, агар-агаром, альгиновой кислотой или с ее натриевой солью, или с шипучими смесями; и/или с: 50

д) абсорбентами, красителями, отдушками и подсластителями.

Инъекционными композициями являются предпочтительно водные изотонические растворы или суспензии, и суппозитории предпочтительно получают из эмульсий или суспензий жирных кислот.

Указанные композиции могут быть стерильными и/или могут содержать адъюванты, такие как консерванты, стабилизирующие, увлажняющие или эмульсифицирующие агенты, промотеры раствора, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они также могут содержать другие терапевтически активные вещества. Указанные композиции получают в соответствии с обычными способами смешения, гранулирования или покрытия, соответственно, и содержат около 0,1-75%, предпочтительно около 1-50% активного ингредиента.

Подходящие составы для трансдермального применения включают терапевтически эффективное количество соединения по изобретению с носителем. Предпочтительные носители включают рассасывающиеся фармакологически приемлемые растворители для облегчения прохождения через кожу пациента. Обычно трансдермальные устройства находятся в форме бинта, содержащего материал подложки, емкость, содержащую соединение, необязательно с носителями, необязательно барьер для контролирования скорости для доставки соединения к коже пациента с контролируемой и заданной скоростью в течение продолжительного периода времени, и средства для удержания устройства на коже.

Соответственно, настоящее изобретение включает фармацевтические композиции как описано выше для лечения состояний, опосредованных активностью ренина, предпочтительно, гипертензии, атеросклероза, нестабильного коронарного синдрома, острой сердечной недостаточности, гипертрофии сердца, фиброза сердца, кардиомиопатии после инфаркта, нестабильного коронарного синдрома, диастолической дисфункции, хронического заболевания почек, гепатического фиброза, осложнений в результате диабета, таких как нефропатия, васкулопатия и невропатия, заболеваний коронарных сосудов, рестеноза вследствие ангиопластики, повышенного внутриглазного давления, глаукомы, анормального васкулярного роста, гиперальдостеронизма, когнитивного нарушения, болезни Альцгеймера, слабоумия, состояний беспокойства и когнитивных заболеваний.

Фармацевтические композиции могут содержать терапевтически эффективное количество соединения по изобретению как указано выше, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, например,

каждый в эффективной терапевтической дозе, известной из уровня техники.

Такие терапевтические агенты включают:

а) антидиабетические агенты, такие как инсулин, производные и миметики инсулина; вещества, повышающие секрецию инсулина, такие как сульфонилмочевины, например, глипизид, глибурид и амарил; лиганды инсулинотропного сульфонилмочевинового рецептора, такие как меглитиниды, например, натеглинид и репаглинид; лиганды рецептора, активирующего пролифератор пероксисом (PPAR); ингибиторы белка тирозинфосфатазы-1В (PTP-1B), такие как PTP-112; ингибиторы GSK3 (гликогенсинтаза киназа-3), такие как SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 и NN-57-05445; лиганды RXR, такие как GW-0791 и AGN-194204; ингибиторы сотранспортера натрий-зависимой глюкозы, такие как T-1095; ингибиторы гликогенфосфоорилазы А, такие как BAY R3401; бигуаниды, такие как метформин; ингибиторы альфа-глюкозидазы, такие как акарбоза; GLP-1 (глюкагоноподобный пептид-1), аналоги GLP-1, такие как эксендин-4 и миметики GLP-1; и ингибиторы DPPIV (дипептидилпептидазы IV), такие как LAF237;

б) гиполипидемические агенты, такие как ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермента А (HMG-CoA) редуктазы, например, ловастатин, питавастатин, симвастатин, правастатин, церивастатин, мевастатин, велостатин, флувастатин, дальвастатин, аторвастатин, росувастатин и ривастатин; ингибиторы скваленовой синтазы; лиганды FXR (фарнесоидный рецептор X) и LXR (рецептор печени X); холестирамин; фибраты; никотиновая кислота и аспирин;

в) агенты против ожирения, такие как орлистат; и

г) антигипертензивные агенты, например, петлевые диуретики, такие как этакриновая кислота, фуросемид и торсемид; ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ), такие как беназеприл, каптоприл, эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, моексиприл, перинодоприл, хинаприл, рамиприл и трандолаприл; ингибиторы мембранного насоса Na-K-АТФазы, такие как

дигоксин; ингибиторы нейтралендопептидазы (NEP); ингибиторы ACE/NEP, такие как омапатрилат, сампатрилат и фасодотрил; антагонисты ангиотензина II, такие как кандесартан, эпросартан, ирбесартан, лосартан, телмисартан и валсартан, в частности, валсартан; блокаторы β -адренергического рецептора, такие как ацебутолол, атенолол, бетаксоллол, бисопролол, метопролол, надолол, пропранолол, соталол и тимолол; инотропические агенты, такие как дигоксин, добутамин и милринон; блокаторы кальциевых каналов, такие как амлодипин, бепридил, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нимодипин, нифедипин, нисолдипин и верапамил; антагонисты альдостеронового рецептора и ингибиторы альдостероновой синтазы.

Другие конкретные антидиабетические соединения описаны Patel Mona в *Expert Opin Investig Drugs*, 2003, 12(4), 623-633, на фиг. 1-7, приведенном здесь в качестве ссылки. Соединение настоящего изобретения может вводиться одновременно, перед или после другого активного ингредиента, или отдельно тем же или другим способом введения или вместе в одном фармацевтическом составе.

Структура терапевтических агентов, идентифицированных под кодовыми номерами, дженериками или торговыми наименованиями, может быть взята из действующего выпуска стандартного сборника "The Merck Index" или из баз данных, например, Patents International (например, IMS World Publications). Соответствующее содержание их приведено в качестве ссылки.

Соответственно, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим терапевтически эффективное количество соединения по изобретению в комбинации с терапевтически эффективным количеством другого терапевтического агента, предпочтительно выбранного из антидиабетических агентов, гиполипидемических агентов, агентов против ожирения или антигипертензивных агентов, наиболее предпочтительно из антидиабетических агентов, антигипертензивных агентов или гиполипидемических агентов, описанных выше.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям как описано выше для применения в качестве лекарственного средства.

Настоящее изобретение также относится к применению фармацевтических композиций или комбинаций как описано выше для изготовления

лекарственного средства для лечения состояний, опосредованных активностью ренина, предпочтительно, гипертензии, атеросклероза, нестабильного коронарного синдрома, острой сердечной недостаточности, гипертрофии сердца, фиброза сердца, кардиомиопатии после инфаркта, нестабильного коронарного синдрома, диастолической дисфункции, хронического заболевания почек, гепатического фиброза, осложнений в результате диабета, таких как нефропатия, васкулопатия и невропатия, заболеваний коронарных сосудов, рестеноза вследствие ангиопластики, повышенного внутриглазного давления, глаукомы, аномального васкулярного роста, гиперальдостеронизма, когнитивного нарушения, болезни Альцгеймера, слабоумия, состояний беспокойства и когнитивных заболеваний.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I) для применения в качестве лекарственного средства, к применению соединения формулы (I) для изготовления фармацевтической композиции для профилактики и/или лечения состояний, опосредованных активностью ренина, и к фармацевтической композиции для применения при состояниях, опосредованных активностью ренина, включающей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Настоящее изобретение также относится к способу профилактики и/или лечения состояний, опосредованных активностью ренина, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения.

Единичная дозировка млекопитающему весом около 50-70 кг может составлять от около 1 мг до 1000 мг, предпочтительно от около 5 до 600 мг активного ингредиента. Терапевтически эффективная дозировка активного соединения зависит от типов теплокровного животного (млекопитающего), веса тела, возраста и индивидуального состояния, от формы введения и от вводимого соединения.

В соответствии с вышеизложенным изобретением также обеспечивается терапевтическая комбинация, например, набор, набор компонентов, например, для применения в любом способе как здесь указано, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, используемое

одновременно или последовательно по крайней мере с одной фармацевтической композицией, включающей по крайней мере другой терапевтический агент, предпочтительно выбранный из антидиабетических агентов, гипополипидемических агентов, агентов против ожирения или антигипертензивных агентов. Набор также может включать инструкции для его применения.

Аналогично, настоящее изобретение относится к набору компонентов, включающему: (i) фармацевтическую композицию по изобретению; и (ii) фармацевтическую композицию, включающую соединение, выбранное из антидиабетического агента, гипополипидемического агента, агента против ожирения, антигипертензивного агента, или его фармацевтически приемлемую соль, в форме двух отдельных единиц компонентов (i) и (ii).

Аналогично, настоящее изобретение относится к способу как определено выше, включающему сопутствующее введение, например, одновременно или последовательно, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и второго лекарственного вещества, где указанное второе лекарственное вещество является антидиабетическим агентом, гипополипидемическим агентом, агентом против ожирения или антигипертензивным агентом, например, как указано выше.

Предпочтительно, соединение по изобретению вводят нуждающемуся в этом млекопитающему.

Предпочтительно, соединение по изобретению используют для лечения заболевания, которое связано с моделированием активности ренина.

Предпочтительно, состояние, связанное с активностью ренина, выбрано из гипертензии, атеросклероза, нестабильного коронарного синдрома, острой сердечной недостаточности, гипертрофии сердца, фиброза сердца, кардиомиопатии после инфаркта, нестабильного коронарного синдрома, диастолической дисфункции, хронического заболевания почек, гепатического фиброза, осложнений в результате диабета, таких как нефропатия, васкулопатия и невропатия, заболеваний коронарных сосудов, рестеноза вследствие ангиопластики, повышенного внутриглазного давления, глаукомы, аномального

васкулярного роста, гиперальдостеронизма, когнитивного нарушения, болезни Альцгеймера, слабоумия, состояний беспокойства и когнитивных заболеваний.

5 Наконец, настоящее изобретение относится к способу или применению, которые включают введение соединения формулы (I) в комбинации с терапевтически эффективным количеством антидиабетического агента, гипополипидемического агента, агента против ожирения или антигипертензивного
10 агента.

В конечном счете, настоящее изобретение относится к способу или применению, которые включают введение соединения формулы (I) в форме описанной здесь фармацевтической композиции.
15

Как используется в описании и в формуле изобретения, термин “лечение” обозначает все различные формы или способы лечения, известные специалисту в данной области техники и в частности включает профилактическое,
20 исправительное, остановку приступа и/или прогрессии и смягчающее лечение.

Указанные выше свойства продемонстрированы в тестах *in vitro* и *in vivo*, используя преимущественно млекопитающих, например, мышей, крыс, кроликов, собак, обезьян, или изолированные органы, ткани и их составы.
25 Указанные соединения могут применяться *in vitro* в форме растворов, например, предпочтительно водных растворов, и *in vivo* энтерально, парентерально, преимущественно внутривенно, например, в качестве суспензии или в водном
30 растворе. Дозировка *in vitro* может составлять от около 10^{-3} молярн. до 10^{-10} молярн. концентраций. Терапевтически эффективное количество *in vivo* может составлять, в зависимости от способа введения, от около 0,001 до 500 мг/кг, предпочтительно от около 0,1 до 100 мг/кг.
35

Как описано выше, соединения настоящего изобретения обладают свойствами ренина. Ренин проходит через почки в кровь, где он управляет
40 расщеплением ангиотензиногена, высвобождая декапептид ангиотензин I, который затем расщепляется в легких, почках и других органах с образованием октапептида ангиотензина II. Октапептид повышает кровяное давление непосредственно путем сужения артериальных кровеносных сосудов и
45 опосредованно высвобождением из надпочечников гормона альдостерона, который удерживает ионы натрия, что сопровождается повышением объема внеклеточной жидкости, увеличение которого может быть приписано действию
50

ангиотензина II. Ингибиторы ферментативной активности ренина приводят к уменьшению образования ангиотензина I, и следовательно, меньшему количеству образующегося ангиотензина II. Пониженная концентрация этого активного пептидного гормона является непосредственной причиной гипотензивного эффекта ингибиторов ренина.

Действие ингибиторов ренина может быть продемонстрировано экспериментально *inter alia* с помощью испытаний *in vitro*, причем уменьшение образования ангиотензина I измеряется в различных системах (плазма человека, очищенный ренин человека вместе с синтетическим или природным субстратом ренина).

Inter alia могут использоваться следующие испытания *in vitro*:

Экстракт ренина человека из почек (0,5 мGU [мили-Гольдблатт единицы]/мл) инкубировали в течение одного часа при 37°C и pH 7,2 в 1M водном буферном растворе 2-N-(трис-гидроксиметилметил)аминоэтансульфоновой кислоты с 23 мкг/мл синтетического субстрата ренина, тетрадекапептидом H-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-ProPhe-His-Leu-Leu-Val-Tyr-Ser-OH. Количество образованного ангиотензина I определяли с помощью радиоиммуноанализа. Каждый из ингибиторов в соответствии с изобретением добавляли к инкубируемой смеси в различных концентрациях. Значение IC₅₀ определяли как концентрацию конкретного ингибитора, который снижает образование ангиотензина I на 50%.

Рекомбинантный ренин человека (экспрессируемый в клетках яичников китайских хомячков и очищенный стандартными способами) с концентрацией 4 нМ инкубировали с тестируемым соединением в различных концентрациях в течение 1 ч при комнатной температуре в 0,1 M буферном растворе Tris-HCl, pH 7,4, содержащем 0,05 M NaCl, 0,5 mM EDTA и 0,05% CHAPS. Синтетический пептидный субстрат Arg-Glu(EDANS)-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-Lys(DABCYL)-Arg9 добавляли до конечной концентрации 2 мкМ и увеличение уровня флуоресценции регистрировали при длине волны возбуждения 340 нм и при длине волны эмиссии 485 нм в микроподложках спектрофлуориметра. Значения IC₅₀ рассчитывали из процентного ингибирования активности ренина как функции от концентрации тестируемого соединения (Fluorescence Resonance Energy Transfer, FRET, испытание).

Рекомбинантный ренин человека (экспрессируемый в клетках яичников
 китайских хомячков и очищенный стандартными способами) с концентрацией 1
 нМ is инкубировали с тестируемым соединением в различных концентрациях в
 течение 1,5 ч при 37°C в 0,1 М буферном растворе Tris/HCl pH 7,4, содержащем
 0,05 М NaCl, 0,5 мМ EDTA и 0,025% (объемн.) CHAPS. Синтетический
 пептидный субстрат Ac-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Asn-Lys-[DY-505-
 X5] добавляли до конечной концентрации 5 мкМ. Ферментативную реакцию
 останавливали добавлением 6 мкл 1,0% раствора ТФУК. Продукт реакции
 отделяли с помощью ВЭЖХ и количественно определяли
 спектрофотометрическим измерением при длине волны 505 нМ. Значения IC₅₀
 рассчитывали из процентного ингибирования активности ренина как функции от
 концентрации тестируемого соединения.

Рекомбинантный ренин человека (экспрессируемый в клетках яичников
 китайских хомячков и очищенный стандартными способами) с концентрацией
 3,3 нМ, 125I-NVP-AJI891-NX-1 (0,27 мКи/мл) и гранулы стрептавидина-SPA
 (0,67 мг/мл) инкубировали с тестируемым соединением в различных
 концентрациях в течение 2,0 ч при комнатной температуре в 0,1 М буферном
 растворе Tris/HCl pH 7,4, содержащем 0,5М NaCl и 0,5% (объемн.) Brij35. В
 конце периода инкубирования подложки центрифугировали (55g, 60 секунд) и
 измеряли с помощью счетчика Wallac MicroBeta. Значения IC₅₀ рассчитывали из
 процентного замещения радиолигандной метки ренина как функции от
 концентрации тестируемого соединения.

У животных с недостатком солей, ингибиторы ренина приносят
 незначительное снижение кровяного давления. Ренин человека может отличаться
 от ренина других особей. Для того, чтобы испытать ингибиторы ренина
 человека, могут использоваться приматы, например, мартышки (*Callithrix*
jacchus), благодаря тому, что ренин человека и ренин примата являются
 практически гомологичными в ферментативно активной области. *Inter alia* могут
 использоваться следующие испытания *in vivo*:

Тестируемые соединения испытывали на нормотензивных мартышках
 обоих полов с весом тела приблизительно 350 г с нормальным давлением,
 которым позволяли свободно передвигаться в их обычных клетках. Кровяное
 давление и пульс измеряли через катетер, введенный в нисходящую аорту и

записывали радиометрически. Эндогенное высвобождение ренина стимулировали комбинацией 1-недельной низкосолевой диеты и одноразовой внутримышечной инъекцией фуросемида (5-(аминосульфонил)-4-хлор-2-[(2-фуранилметил)амино]бензойная кислота) (5 мг/кг). Через 16 ч после инъекции фуросемида вводили тестируемые соединения либо непосредственно в бедренную артерию инъекционной иглой, либо в форме суспензии или раствора, через пищевод непосредственно в желудок, и оценивали их воздействие на величину кровяного давления и пульса. В описанном испытании *in vivo* соединения настоящего изобретения имеют гипотензивное действие в дозах от приблизительно 0,003 до приблизительно 1 мг/кг внутривенно, и в дозах от приблизительно 0,3 до приблизительно 100 мг/кг перорально.

Альтернативно, ингибиторы ренина могут быть испытаны на самцах крышек весом от 250 до 500 г с нормальным давлением, которым позволяли свободно передвигаться в их обычных клетках. Кровяное давление и пульс измеряли через катетер, введенный в нисходящую аорту и записывали радиометрически. Электрокардиограмму получали путем размещения электродов трансмиттера в проходе II. Эндогенное высвобождение ренина стимулировали двукратной внутримышечной инъекцией фуросемида (5-(аминосульфонил)-4-хлор-2-[(2-фуранилметил)амино]бензойная кислота) (10 мг/кг) за 43 и 19 часов до введения соединения. Тестируемые соединения вводили либо непосредственно в бедренную артерию инъекционной иглой, либо в форме суспензии или раствора, через пищевод непосредственно в желудок, и оценивали их воздействие на величину кровяного давления, пульса и ЭКГ. В описанном испытании *in vivo* соединения настоящего изобретения имеют гипотензивное действие в дозах от приблизительно 0,003 до приблизительно 0,3 мг/кг внутривенно и в дозах от приблизительно 0,31 до приблизительно 30 мг/кг перорально.

Соединения настоящего изобретения также имеют свойство регулирования, особенно понижения внутриглазного давления.

Степень понижения внутриглазного давления после введения фармацевтически активного ингредиента формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением может быть определена, например, на животных, например кроликах или обезьянах. Две типичные экспериментальные методики,

которые иллюстрируют настоящее изобретение, но не ограничиваются ими, описаны далее.

5 Испытание *in vivo* на кролике породы "Fauve de Bourgogne" для определения активности снижения внутриглазного давления при местном применении композиций может быть проведено, например следующим образом: Внутриглазное давление (IOP) измеряли с помощью оптического тонометра как
10 перед экспериментом, так и через регулярные интервалы времени. После введения местной анестезии подходящим образом сформулированное тестируемое соединение наносили местно в строго определенной концентрации (например 0,000001-5% по весу) на один глаз испытуемого животного. Другой
15 глаз обрабатывали, например физиологическим соляным раствором. Полученные таким образом измеренные величины рассчитывали статистически.

20 Испытания *in vivo* на обезьянах вида *Macaca Fascicularis* для определения активности снижения внутриглазного давления при местном применении композиций может быть проведено, например следующим образом: Подходящим образом сформулированное тестируемое соединение применяли в строго
25 определенной концентрации (например 0,000001-5% по весу) на один глаз каждой обезьяны. Другой глаз обрабатывали соответственно, например физиологическим соляным раствором. До начала испытания животных анестезировали внутримышечными инъекциями, например, кетамина. Через
30 регулярные интервалы времени измеряли внутриглазное давление (IOP). Испытание проводили и оценивали в соответствии с правилами "good laboratory practice" (GLP).
35

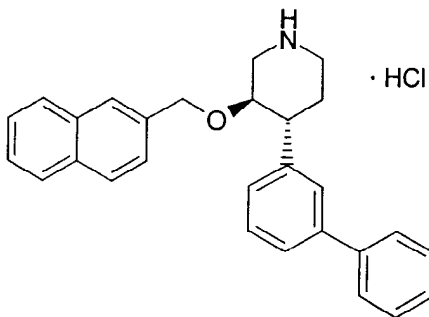
Иллюстрирующее изобретение соединение примера 1 демонстрирует ингибирование активности ренина при значении IC_{50} около 70 нМ в испытании
40 FRET.

Следующие примеры предназначены для иллюстрации изобретения и не должны его ограничивать. Если не указано иное, все упаривания осуществляли при пониженном давлении, предпочтительно при значениях от 10 до 100
45 мм.рт.ст. (= 20-133 мбар). Структура конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных реагентов подтверждали стандартными аналитическими методами, например, микроанализом, определением температуры плавления ($t_{пл}$)
50 и спектроскопическими характеристиками, например, MS, LC/MS, IR, ЯМР. В

целом, используемые аббревиатуры являются общеупотребительными в уровне техники.

Пример 1

(3R*,4R*)-4-Бифенил-3-ил-3-(нафтален-2-илметокси)-пиперидина гидрохлорид



А. *трет*-Бутиловый эфир 4-бифенил-3-ил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты

Перемешиваемую смесь трет-бутилового эфира 4-трифторметансульфонилокси-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты (3,98 г, 12 ммоль), 3-бифенилборной кислоты (2,77 г, 14 ммоль), LiCl (1,53 г, 36 ммоль), диметоксиэтана (35 мл), тетракис-(трифенилфосфин)-палладия (0,81 г, 0,7 ммоль) и Na₂CO₃ (2М раствор, 14 мл, 28 ммоль) кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 14 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, диметоксиэтан удаляли в вакууме и остаток разбавляли водным 2N раствором Na₂CO₃, содержащим несколько мл концентрированного NH₄OH. Водный слой экстрагировали три раза CH₂Cl₂. Объединенные органические экстракты высушивали (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме. Ускоренная хроматография темного остатка (SiO₂, гексан/этилацетат) приводила к получению *трет*-бутилового эфира 4-бифенил-3-ил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты в виде бесцветного масла: MS (после обработки трифторуксусной кислотой) 236,3 [M+H-C₅H₈O₂]⁺; R_f 0,40 (гексан/этилацетат 8:2).

Б. *трет*-Бутиловый эфир (3R*,4R*)-4-бифенил-3-ил-3-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты

К перемешиваемой смеси указанного в заголовке соединения, *трет*-бутилового эфира 4-бифенил-3-ил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой

кислоты (2,57 г, 7,66 ммоль) и 6 мл сухого ТГФ, по каплям в атмосфере аргона при 5°C добавляли 1М раствор комплекса бор-тетрагидрофуран (11 мл, 11 ммоль) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 5°C и в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем несколькими порциями добавляли NaBO₃ (3,38 г, 22 ммоль) и H₂O (10 мл). После выдерживания в течение 2 ч при комнатной температуре, реакцию экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические экстракты высушивали (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме. Ускоренная хроматография остатка (SiO₂, гексан/этилацетат) приводила к получению *трет*-бутилового эфира (3R*,4R*)-4-бифенил-3-ил-3-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты в виде белого аморфного твердого вещества: MS (после обработки трифторуксусной кислотой) 254,3 [M+H-C₅H₈O₂]⁺; R_f 0,10 (гексан/этилацетат 8:2).

В. *трет*-Бутиловый эфир (3R*,4R*)-4-бифенил-3-ил-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-1-карбоновой кислоты

Суспензию указанного в заголовке В соединения, *трет*-бутилового эфира (3R*,4R*)-4-бифенил-3-ил-3-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты (318 мг, 0,9 ммоль) и гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 72 мг, 1,8 ммоль) в 8 мл сухого ДМФА встряхивали в течение 10 мин при 50°C. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 2-(бромметил)нафтаден (298 мг, 1,35 ммоль) и смесь встряхивали в течение 16 ч при 50°C. После добавления H₂O, водный слой экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические экстракты высушивали (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме. Ускоренная хроматография остатка (SiO₂, гексан/этилацетат) приводила к получению *трет*-бутилового эфира (3R*,4R*)-4-бифенил-3-ил-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-1-карбоновой кислоты в виде желтоватого вязкого масла: MS (LC/MS) 494,2 [M+H]⁺; R_f 0,30 (гексан/этилацетат 8:2).

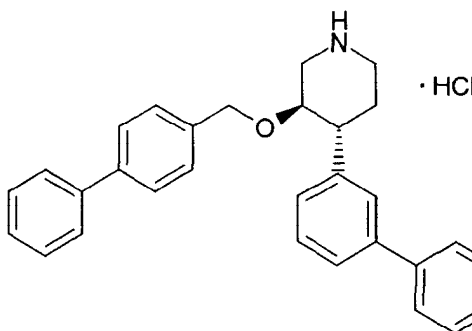
Г. (3R*,4R*)-4-Бифенил-3-ил-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидина гидрохлорид

Смесь указанного в заголовке В соединения, *трет*-бутилового эфира (3R*,4R*)-4-бифенил-3-ил-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-1-карбоновой кислоты (54 мг, 0,11 ммоль) и HCl (5М в 2-пропаноле, 1 мл, 5 ммоль)

перемешивали в течение нескольких часов при комнатной температуре (до
 полного исчезновения исходного материала). Реакционную смесь упаривали в
 вакууме с получением (3R*,4R*)-4-бифенил-3-ил-3-(нафтален-2-илметокси)-
 5 пиперидина гидрохлорида в виде светло-бежевой пены: MS (LC/MS) 394,1
 $[M+H]^+$; R_f 0,23 (дихлорметан/MeOH 9:1).

Пример 2

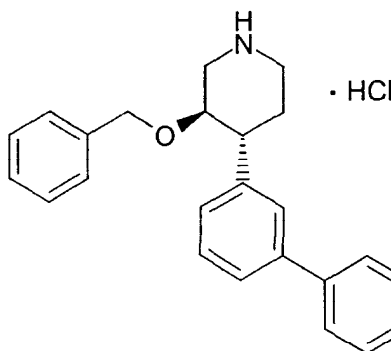
10 (3R*,4R*)-4-Бифенил-3-ил-3-(бифенил-4-илметокси)-пиперидина
 гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике,
 25 описанной в примере 1: MS 420,6 $[M+H]^+$; время удерживания 2,77 мин (ВЭЖХ,
 Nucleosil C18; 30→100% CH_3CN в H_2O в течение 3 мин).

Пример 3

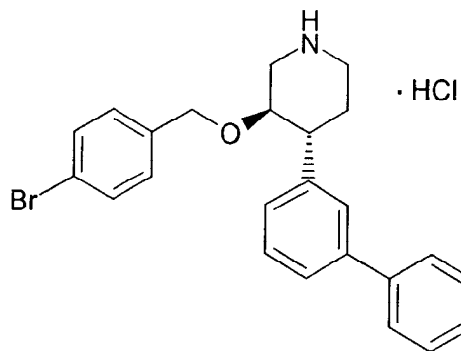
30 (3R*,4R*)-3-Бензилокси-4-бифенил-3-илпиперидина гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике,
 описанной в примере 1: MS (LC/MS) 344,2 $[M+H]^+$; R_f 0,20 (дихлорметан/MeOH
 45 9:1).

Пример 4

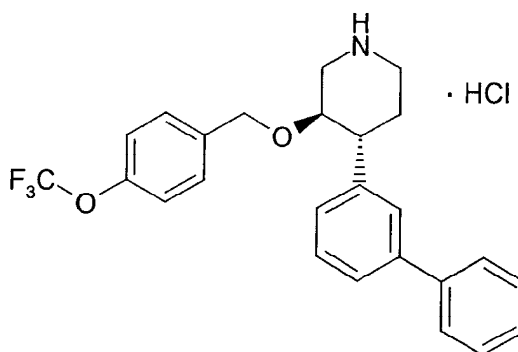
50 (3R*,4R*)-4-Бифенил-3-ил-3-(4-бромбензилокси)-пиперидина гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике,
описанной в примере 1: MS (LC/MS) 422,1/424,1 $[M+H]^+$; R_f 0,22
(дихлорметан/MeOH 9:1).

Пример 5

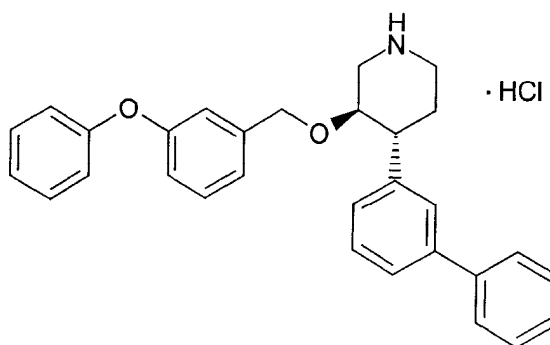
(3R*,4R*)-4-Бифенил-3-ил-3-(4-трифторметоксибензилокси)-пиперидина
гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике,
описанной в примере 1: MS (LC/MS) 428,2 $[M+H]^+$; R_f 0,19 (дихлорметан/MeOH
9:1).

Пример 6

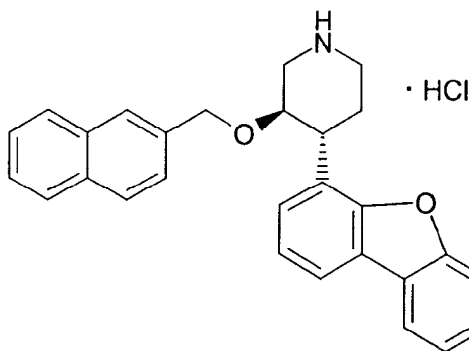
(3R*,4R*)-4-Бифенил-3-ил-3-(3-феноксибензилокси)-пиперидина
гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в примере 1: MS (LC/MS) 436,2 $[M+H]^+$; R_f 0,26 (дихлорметан/MeOH 9:1).

Пример 7

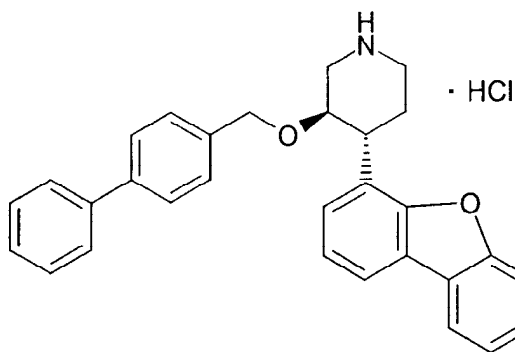
(3R*,4R*)-4-Дибензофуран-4-ил-3-(нафтален-2-илметокси)-пиперидина гидрохлорид



Смесь *трет*-бутилового эфира (3R*,4R*)-4-дибензофуран-4-ил-3-(нафтален-2-илметокси)-пиперидин-1-карбоновой кислоты (полученной аналогично методике, описанной в примере 1; 191 мг, 0,38 ммоль) и HCl (5 М в 2-пропанол, 2 мл, 10 ммоль) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O). Насыщенный водный раствор NaHCO₃ добавляли к объединенным чистым фракциям, CH₃CN упаривали в вакууме и оставшийся водный слой экстрагировали дважды дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушивали (Na₂SO₄) и упаривали. Полученное смолистое вещество обрабатывали HCl (4М в 1,4-диоксане, 1 мл) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Упаривание растворителя в вакууме приводило к получению (3R*,4R*)-4-дибензофуран-4-ил-3-(нафтален-2-илметокси)-пиперидина гидрохлорида в виде белого твердого вещества: MS 408,6 $[M+H]^+$; R_f 0,20 (дихлорметан/MeOH 9:1).

Пример 8

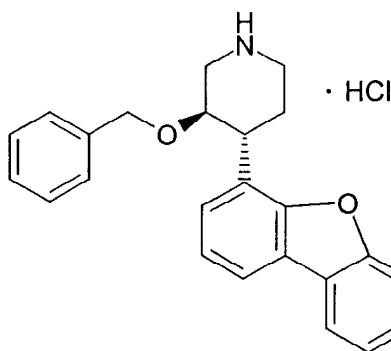
(3R*,4R*)-3-(Бифенил-4-илметокси)-4-дибензофуран-4-илпиперидина гидрохлорид



Смесь *трет*-бутилового эфира (3R*,4R*)-3-(бифенил-4-илметокси)-4-дибензофуран-4-илпиперидин-1-карбоновой кислоты (полученного аналогично методике, описанной в примере 1; 218 мг, 0,41 ммоль) и HCl (5М в 2-пропанол, 2 мл, 10 ммоль) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растирали с горячим MeOH и суспензию отфильтровывали. Остаток на фильтре промывали MeOH и диэтиловый эфир и высушивали при 60°C в вакууме с получением (3R*,4R*)-3-(бифенил-4-илметокси)-4-дибензофуран-4-илпиперидина гидрохлорида: MS 434,6 [M+H]⁺; R_f 0,23 (дихлорметан/MeOH 9:1).

Пример 9

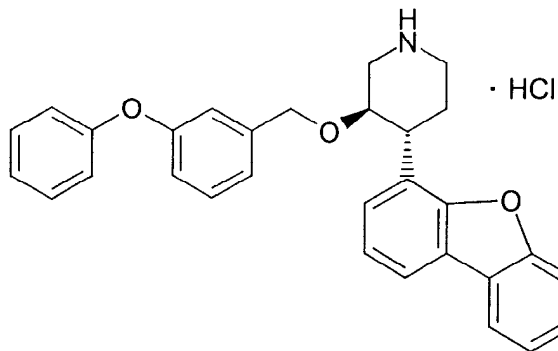
(3R*,4R*)-3-Бензилокси-4-дибензофуран-4-илпиперидина гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в примере 8: MS 358,4 [M+H]⁺; R_f 0,19 (дихлорметан/MeOH 9:1).

Пример 10

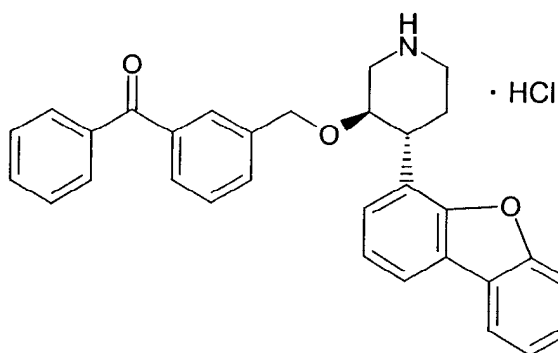
(3R*,4R*)-4-Дибензофуран-4-ил-3-(3-феноксibenзилокси)-пиперидина гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в примере 8: MS 450,7 $[M+H]^+$; R_f 0,23 (дихлорметан/MeOH 9:1).

Пример 11

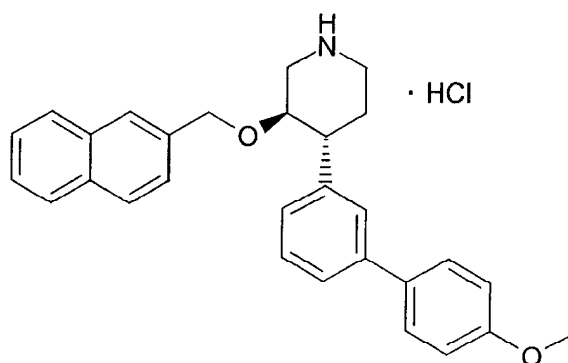
[3-((3R*,4R*)-4-Дибензофуран-4-илпиперидин-3-илоксиметил)-фенил]-фенилметанона гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в примере 8: MS 462,6 $[M+H]^+$; R_f 0,21 (дихлорметан/MeOH 9:1).

Пример 12

(3R*,4R*)-4-(4'-Метоксибифенил-3-ил)-3-(нафтален-2-илметокси)-пиперидина гидрохлорид



А. *трет*-Бутиловый эфир (3-гидроксифенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе А примера 1, используя 3-гидроксифенилборную кислоту: MS 274,3 [М-Н]⁺; время удерживания 6,23 мин (ВЭЖХ, Nucleosil C18; 5→100% CH₃CN в H₂O в течение 8 мин).

Б. *трет*-Бутиловый эфир (3R*,4R*)-3-гидрокси-4-(4'-метоксибифенил-3-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты

Смесь *трет*-бутилового эфира (3-гидроксифенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты (1,0 г, 3,63 ммоль) и триэтиламина (1,02 мл, 7,26 ммоль) в 100 мл CH₂Cl₂ перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. После добавления N-фенилтрифторметансульфонимида (1,56 г, 4,36 ммоль) и K₂CO₃, реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Фильтрация остатка (SiO₂, гексан/этилацетат) приводила к получению сырого *трет*-бутилового эфира 4-(3-трифторметансульфонилоксифенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты в виде бесцветного масла. Сырой продукт растворяли в 12 мл диметоксиэтана. После добавления 4-метоксифенилборной кислоты (669 мг, 4,4 ммоль), LiCl (466 мг, 11 ммоль), тетракис-(трифенилфосфин)-палладия (0,25 г, 0,22 ммоль) и Na₂CO₃ (2М раствор, 4,4 мл, 8,8 ммоль), смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 12 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, диметоксиэтан удаляли в вакууме и остаток разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водным 2М раствором Na₂CO₃, высушивали (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме. Ускоренная хроматография коричневого остатка (SiO₂, гексан/этилацетат) приводила к получению *трет*-бутилового эфира 4-(4'-метоксибифенил-3-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты в виде желтого масла.

К перемешиваемой смеси этого соединения (858 мг, 2,35 ммоль) в 6 мл сухого ТГФ по каплям в атмосфере аргона при 5°С добавляли 1М раствор комплекса бор-тетрагидрофуран (3,84 мл, 3,84 ммоль) в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 5°С и в течение 1 ч при

комнатной температуре. Затем несколькими порциями добавляли NaBO_3 (1,18 г, 7,68 ммоль) и H_2O (2,25 мл). После выдерживания в течение 4 ч при комнатной температуре, реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические экстракты высушивали (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме.

Ускоренная хроматография остатка (SiO_2 , гексан/этилацетат) приводила к получению *трет*-бутилового эфира (3R*,4R*)-3-гидрокси-4-(4'-метоксибифенил-3-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты в виде белого аморфного твердого вещества: MS 384,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; время удерживания 7,01 мин (ВЭЖХ, Nucleosil C18; 5→100% CH_3CN в H_2O в течение 8 мин).

В. *трет*-Бутиловый эфир (3R*,4R*)-4-(4'-метоксибифенил-3-ил)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-1-карбоновой кислоты

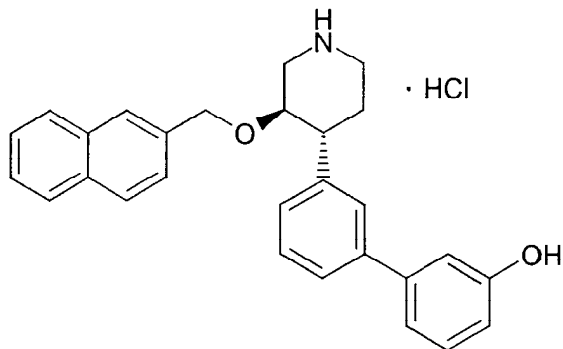
Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе В примера 1, из указанного в заголовке Б соединения, *трет*-бутилового эфира (3R*,4R*)-3-гидрокси-4-(4'-метоксибифенил-3-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты: MS 524,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; время удерживания 8,83 мин (ВЭЖХ, Nucleosil C18; 5→100% CH_3CN в H_2O в течение 8 мин, затем 100% CH_3CN в течение 2 мин).

Г. (3R*,4R*)-4-(4'-Метоксибифенил-3-ил)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидина гидрохлорид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе Г примера 1, из *трет*-бутилового эфира (3R*,4R*)-4-(4'-метоксибифенил-3-ил)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-1-карбоновой кислоты: MS 424,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; R_f 0,24 (дихлорметан/MeOH 9:1).

Пример 13

3'-[(3R*,4R*)-3-(Нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-бифенил-3-ола гидрохлорид



А. *трет*-Бутиловый эфир 4-(3-бромфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты

Перемешиваемую смесь *трет*-бутилового эфира 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты (полученного как описано в Tetrahedron Letters 2000, 3705-3708; 6,52 г, 21,1 ммоль), 1-бром-3-йодбензола (4,05 мл, 31,8 ммоль), бис-(трифенилфосфин)-палладия(II) хлорида (892 мг, 1,27 ммоль), K_2CO_3 (8,7 г, 63 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (704 мг, 1,27 ммоль) в 120 мл диметилформамида нагревали при 80°C в атмосфере аргона в течение 14 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, диметилформамид удаляли в вакууме. После добавления насыщенного водного раствора хлорида натрия водный слой экстрагировали три раза CH_2Cl_2 . Объединенные органические экстракты высушивали (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме. Ускоренная хроматография остатка (SiO_2 , гексан/этилацетат) приводила к получению *трет*-бутилового эфира 4-(3-бромфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты в виде бесцветного вязкого смолистого вещества: MS 338,2/340,2 $[M+H]^+$; время удерживания 8,01 мин (ВЭЖХ, Nucleosil C18; 5→100% CH_3CN в H_2O в течение 8 мин, затем 100% CH_3CN в течение 2 мин).

Б. *трет*-Бутиловый эфир (3R*,4R*)-4-(3-бромфенил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе Б примера 1, из указанного в заголовке А соединения, *трет*-бутилового эфира 4-(3-бромфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты: MS 356,2/358,1 $[M+H]^+$; время удерживания 6,59 мин (ВЭЖХ, Nucleosil C18; 5→100% CH_3CN в H_2O в течение 8 мин).

В. *трет*-Бутиловый эфир (3R*,4R*)-4-(3-бромфенил)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе В в примере 1, из указанного в заголовке Б соединения, *трет*-бутилового эфира (3R*,4R*)-4-(3-бромфенил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты: MS 496,3 / 498,2 [M+H]⁺; время удерживания 8,87 мин (ВЭЖХ, Nucleosil C18; 5→100% CH₃CN в H₂O в течение 8 мин, затем 100% CH₃CN в течение 2 мин).

Г. *трет*-Бутиловый эфир (3R*,4R*)-4-(3'-гидроксифенил-3-ил)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-1-карбоновой кислоты

Перемешиваемую смесь *трет*-бутилового эфира (3R*,4R*)-4-(3-бромфенил)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-1-карбоновой кислоты (150 мг, 0,3 ммоль), 3-гидроксифенилборной кислоты (48 мг, 0,35 ммоль), диметоксиэтана (3 мл), H₂O (1 мл), тетракис-(трифенилфосфин)-палладия (21 мг, 0,02 ммоль) и Na₂CO₃ (47 мг, 0,45 ммоль) кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, диметоксиэтан удаляли в вакууме и остаток разбавляли водным 2N раствором Na₂CO₃, содержащем несколько мл концентрированного NH₄OH. Водный слой экстрагировали три раза CH₂Cl₂. Объединенные органические экстракты высушивали (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме. Ускоренная хроматография темного остатка (SiO₂, гексан/этилацетат) приводила к получению *трет*-бутилового эфира (3R*,4R*)-4-(3'-гидроксифенил-3-ил)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-1-карбоновой кислоты в виде желтоватого смолистого вещества: MS 508,4 [M-H]⁻; время удерживания 8,01 мин (ВЭЖХ, Nucleosil C18; 5→100% CH₃CN в H₂O в течение 8 мин, затем 100% CH₃CN в течение 2 мин).

Д. 3'-[(3R*,4R*)-3-(Нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-бифенил-3-ола гидрохлорид

Смесь *трет*-бутилового эфира (3R*,4R*)-4-(3'-гидроксифенил-3-ил)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-1-карбоновой кислоты (96,5 мг, 0,19 ммоль) и HCl (5M в 2-пропаноле, 2 мл, 10 ммоль) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме и остаток

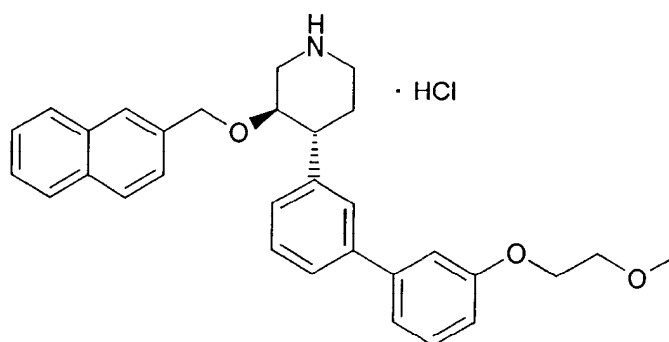
очищали с помощью препаративной ВЭЖХ ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$). Объединенные чистые фракции обрабатывали твердым K_2CO_3 и CH_3CN удаляли в вакууме. Водный слой экстрагировали дважды CH_2Cl_2 . Объединенные органические экстракты

5
высушивали (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме. Остаток перемешивали с HCl (4М в диоксане, 1 мл, 8 ммоль) в течение 30 мин при комнатной температуре.

10
Упаривание растворителя приводило к получению 3'-[(3R*,4R*)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-бифенил-3-ола гидрохлорида в виде бесцветного белого твердого вещества: MS 410,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; R_f 0,11 (дихлорметан/MeOH 9:1).

Пример 14

(3R*,4R*)-4-[3'-(2-Метоксиэтокси)-бифенил-3-ил]-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидина гидрохлорид



Смесь указанного в заголовке Г в примере 13 соединения, трет-бутилового эфира (3R*,4R*)-4-(3'-гидроксибифенил-3-ил)-3-(нафтаден-2-илметокси)-

30
пиперидин-1-карбоновой кислоты (80 мг, 0,16 ммоль), 2-хлорэтилметилового эфира (57 мкл, 0,62 ммоль), K_2CO_3 (29 мг, 0,21 ммоль), KI (16,6 мг, 0,1 ммоль) и диметилацетамида (1,5 мл) перемешивали в атмосфере аргона в течение 16 ч при 75°C. После добавления второй порции 2-хлорэтилметилового эфира (35 мкл,

35
0,38 ммоль) и K_2CO_3 (44 мг, 0,32 ммоль) перемешиванием продолжали в течение 18 ч при 75°C. Полученную смесь отфильтровывали и фильтрат упаривали в вакууме. К сырому остатку добавляли HCl (5М в 2-пропаноле, 1 мл, 5 ммоль) и смесь перемешивали в течение 45 мин при комнатной температуре.

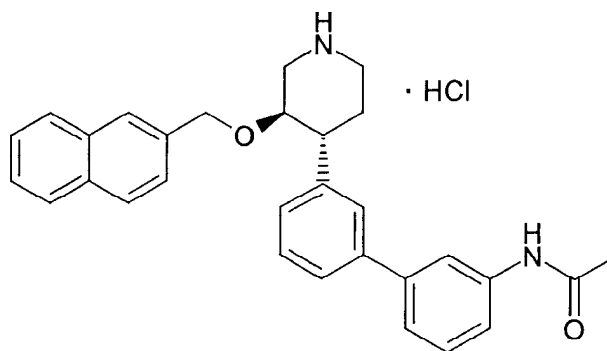
45
Реакционную смесь упаривали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$). Объединенные риге фракции обрабатывали твердым K_2CO_3 и CH_3CN удаляли в вакууме. Водный слой экстрагировали

50
дважды CH_2Cl_2 . Объединенные органические экстракты высушивали (Na_2SO_4) и

упаривали в вакууме. Остаток перемешивали с HCl (5M в 2-пропанол, 1 мл, 5 ммоль) в течение 30 мин при комнатной температуре. Упаривание растворителя приводило к получению (3R*,4R*)-4-[3'-(2-метоксиэтокс)-бифенил-3-ил]-3-(нафтален-2-илметокси)-пиперидина гидрохлорида в виде коричневатого аморфного твердого вещества: MS (LC/MS) 468,4 [M+H]⁺; время удерживания 5,85 мин (ВЭЖХ, Nucleosil C18; 5→100% CH₃CN в H₂O в течение 8 мин).

Пример 15

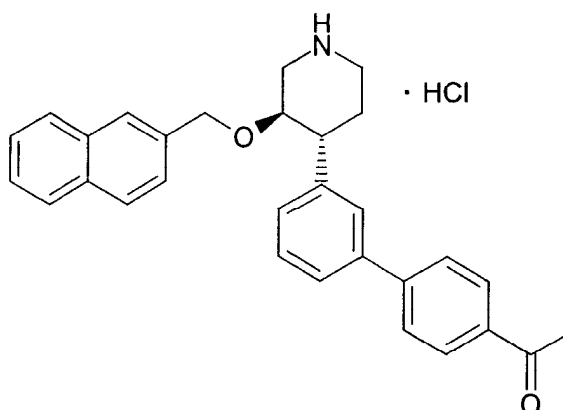
N-{3'-[(3R*,4R*)-3-(Нафтален-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-бифенил-3-ил}-ацетамида гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в примере 13, используя 3-ацетамидобензолборную кислоту: MS 451,5 [M+H]⁺; R_f 0,11 (дихлорметан/MeOH 9:1).

Пример 16

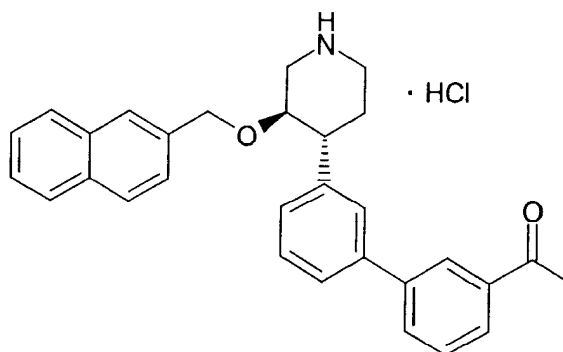
1-{3'-[(3R*,4R*)-3-(Нафтален-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-бифенил-4-ил}-этанона гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в примере 13, используя 4-ацетилфенилборную кислоту: MS 436,6 [M+H]⁺; R_f 0,24 (дихлорметан/MeOH 9:1).

Пример 17

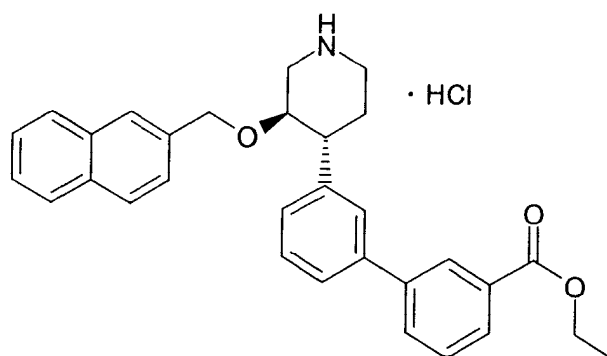
1-{3'-[(3R*,4R*)-3-(Нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-бифенил-3-ил}-этанона гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в примере 13, используя 3-ацетилфенилборную кислоту: MS 436,6 $[M+H]^+$; R_f 0,24 (дихлорметан/MeOH 9:1).

Пример 18

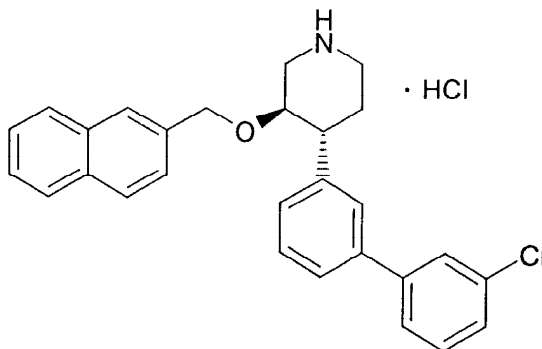
Гидрохлорид этилового эфира 3'-[(3R*,4R*)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-бифенил-3-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в примере 13, используя 3-этоксикарбонилфенилборную кислоту: MS 466,5 $[M+H]^+$; R_f 0,28 (дихлорметан/MeOH 9:1).

Пример 19

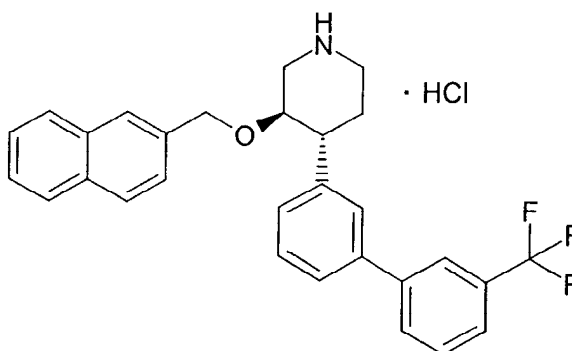
(3R*,4R*)-4-(3'-Хлорбифенил-3-ил)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидина гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в примере 13, используя 3-хлорфенилборную кислоту: MS 428,4 [M+H]⁺; R_f 0,27 (дихлорметан/MeOH 9:1).

Пример 20

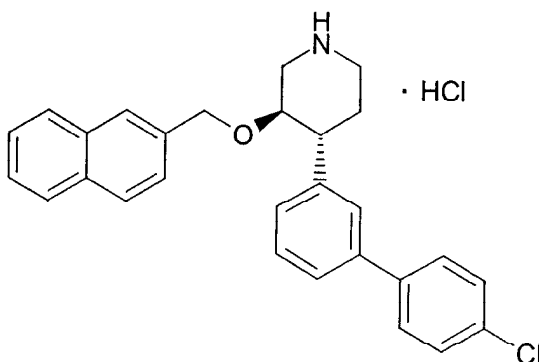
(3R*,4R*)-3-(Нафтаден-2-илметокси)-4-(3'-трифторметилбифенил-3-ил)-пиперидина гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в примере 13, используя 3-(трифторметил)фенилборную кислоту: MS 462,5 [M+H]⁺; R_f 0,25 (дихлорметан/MeOH 9:1).

Пример 21

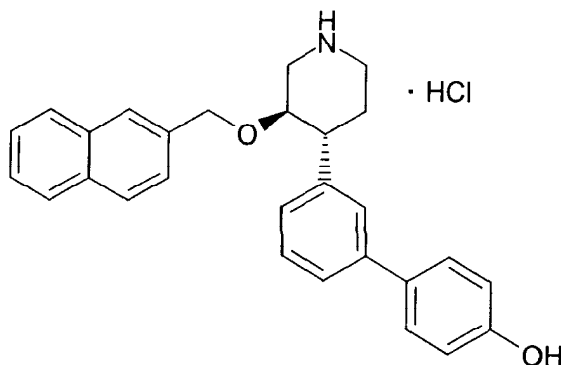
(3R*,4R*)-4-(4'-Хлорбифенил-3-ил)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидина гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в примере 13, используя 4-хлорфенилборную кислоту: MS 428,4 $[M+H]^+$; R_f 0,25 (дихлорметан/MeOH 9:1).

Пример 22

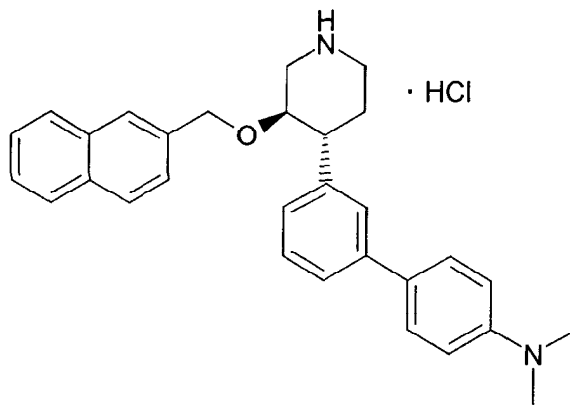
3'-[(3R*,4R*)-3-(Нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-бифенил-4-ола гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в примере 13, используя 4-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)фенилборную кислоту: MS 410,6 $[M+H]^+$; R_f 0,12 (дихлорметан/MeOH 9:1).

Пример 23

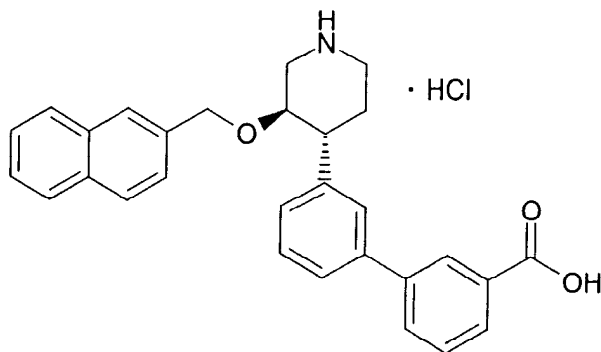
Диметил-{3'-[(3R*,4R*)-3-(Нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]бифенил-4-ил}-амина гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в примере 13, используя 4-(N,N-диметиламино)фенилборную кислоту: MS 437,7 $[M+H]^+$; R_f 0,25 (дихлорметан/MeOH 9:1).

Пример 24

Гидрохлорид 3'-[(3R*,4R*)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-
бифенил-3-карбоновой кислоты

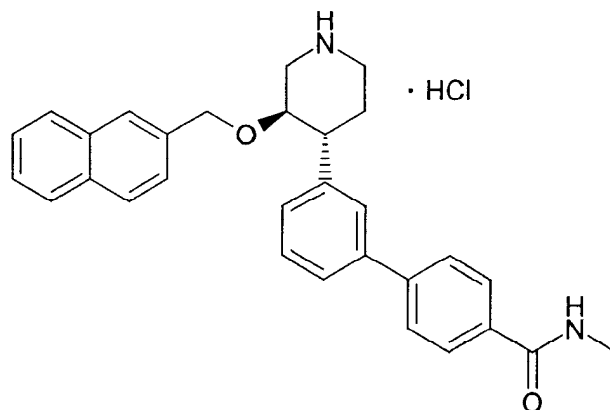


Перемешиваемую смесь *трет*-бутилового эфира (3R*,4R*)-4-(3-
 бромфенил)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-1-карбоновой кислоты (300
 мг, 0,6 ммоль), 3-этоксикарбонилфенилборной кислоты (136,8 мг, 0,71 ммоль),
 диметоксиэтана (3 мл), H₂O (1 мл), тетракис-(трифенилфосфин)-палладия (46,5
 мг, 0,04 ммоль) и Na₂CO₃ (96 мг, 0,91 ммоль) кипятили с обратным
 холодильником в атмосфере аргона в течение 16 ч. Смесь охлаждали до
 комнатной температуры, диметоксиэтан удаляли в вакууме и остаток разбавляли
 водным 2N раствором Na₂CO₃, содержащим несколько мл концентрированного
 NH₄OH. Водный слой экстрагировали три раза CH₂Cl₂. Объединенные
 органические экстракты высушивали (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме.
 Ускоренная хроматография темного остатка (SiO₂, гексан/этилацетат) приводила
 к получению *трет*-бутилового эфира (3R*,4R*)-4-(3'-этоксикарбонилбифенил-
 3-ил)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-1-карбоновой кислоты в виде
 желтоватого смолистого вещества. Эфир (138,7 мг, 0,245 ммоль) растворяли в
 MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл), обрабатывали водным NaOH (2 М, 0,5 мл, 1 ммоль) и
 смесь перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре. Растворители
 удаляли в вакууме, остаток разбавляли H₂O и pH довели до 5 добавлением 1N
 HCl. Водную фазу экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные
 органические экстракты высушивали (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме с
 получением *трет*-бутилового эфира (3R*,4R*)-4-(3'-карбоксибифенил-3-ил)-3-
 (нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-1-карбоновой кислоты в виде белого
 аморфного твердого вещества. Смесь этой кислоты (110,1 мг, 0,20 ммоль) и HCl
 (5M в 2-пропанол, 2 мл, 10 ммоль) перемешивали в течение 1 ч при комнатной

температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (H₂O/CH₃CN). Объединенные чистые фракции обрабатывали твердым K₂CO₃ и CH₃CN удаляли в вакууме. Водный слой экстрагировали дважды CH₂Cl₂. Объединенные органические экстракты высушивали (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме. Остаток перемешивали с HCl (5M в 2-пропаноле, 1 мл, 5 ммоль) в течение 2 ч при комнатной температуре. Упаривание растворителя приводило к получению гидрохлорида 3'-[(3R*,4R*)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-бифенил-3-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества: MS 438,6 [M+H]⁺; время удерживания 5,23 мин (ВЭЖХ, Nucleosil C18; 5→100% CH₃CN в H₂O в течение 8 мин).

Пример 25

Гидрохлорид метиламида 3'-[(3R*,4R*)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-бифенил-4-карбоновой кислоты

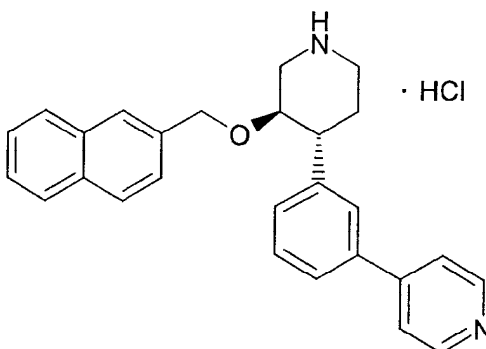


Перемешиваемую смесь *трет*-бутилового эфира (3R*,4R*)-4-(3-бромфенил)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-1-карбоновой кислоты (173,8 мг, 0,35 ммоль), 4-этоксикарбонилфенилборной кислоты (135,8 мг, 0,70 ммоль), диметоксиэтана (4,5 мл), H₂O (1,5 мл), тетракис-(трифенилфосфин)-палладия (46,2 мг, 0,04 ммоль) и Na₂CO₃ (111,3 мг, 1,05 ммоль) кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 14 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, диметоксиэтан удаляли в вакууме и остаток разбавляли водным 2N раствором Na₂CO₃, содержащим несколько мл концентрированного NH₄OH. Водный слой экстрагировали три раза CH₂Cl₂. Объединенные органические экстракты высушивали (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме. Ускоренная хроматография темного остатка (SiO₂, гексан/этилацетат)

приводила к получению *трет*-бутилового эфира (3R*,4R*)-4-(4'-
 этоксикарбонилбифенил-3-ил)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-1-
 карбоновой кислоты в виде желтоватого смолистого вещества. Перемешиваемую
 смесь этого эфира и CH₃NH₂ (8М в EtOH, 5 мл, 40 ммоль) нагревали при 80°C в
 течение 24 ч в колбе под давлением. Реакционную смесь упаривали в вакууме с
 получением *трет*-бутилового эфира (3R*,4R*)-4-(4'-метилкарбамоилбифенил-3-
 ил)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-1-карбоновой кислоты в виде вязкого
 желтоватого масла. Смесь этого соединения (62,4 мг, 0,11 ммоль) и HCl (5М в 2-
 пропаноле, 3 мл, 15 ммоль) перемешивали в течение 1 ч при комнатной
 температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением
 гидрохлорида метиламида 3'-[(3R*,4R*)-3-(нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-
 4-ил]-бифенил-4-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. MS 451,7
 [M+H]⁺; R_f 0,13 (дихлорметан/MeOH 9:1).

Пример 26

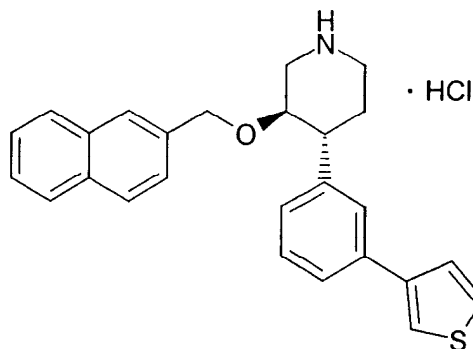
4-{3-[(3R*,4R*)-3-(Нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-фенил}-
 пиридина гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике,
 описанной в примере 13, используя пиридин-4-борную кислоту: MS 395,6
 [M+H]⁺; время удерживания 3,76 мин (ВЭЖХ, Nucleosil C18; 5→100% CH₃CN в
 H₂O в течение 8 мин).

Пример 27

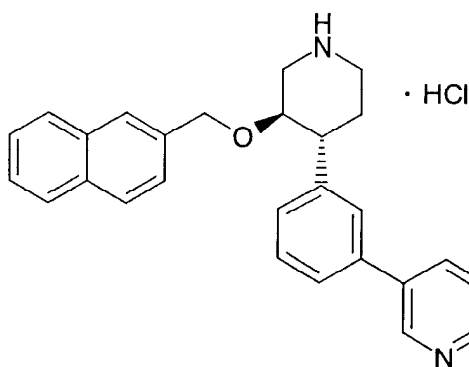
(3R*,4R*)-3-(Нафтаден-2-илметокси)-4-(3-тиофен-3-илфенил)-пиперидина
 гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике,
описанной в примере 13, используя тиофен-3-борную кислоту: MS 400,6 $[M+H]^+$;
время удерживания 5,88 мин (ВЭЖХ, Nucleosil C18; 5→100% CH_3CN в H_2O в
течение 8 мин).

Пример 28

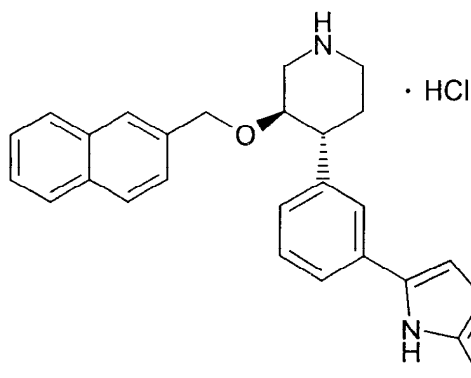
3-{3-[(3R*,4R*)-3-(Нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-фенил}-
пиридина гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике,
описанной в примере 13, используя пиридин-3-борную кислоту: MS 395,5
 $[M+H]^+$; время удерживания 3,87 мин (ВЭЖХ, Nucleosil C18; 5→100% CH_3CN в
 H_2O в течение 8 мин).

Пример 29

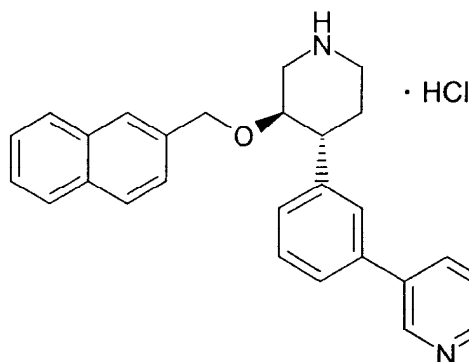
2-{3-[(3R*,4R*)-3-(Нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-фенил}-1H-
индола гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в примере 13, используя 1-(*трет*-бутоксикарбонил)индол-2-борную кислоту: MS 433,6 $[M+H]^+$; время удерживания 6,09 мин (ВЭЖХ, Nucleosil C18; 5→100% CH₃CN в H₂O в течение 8 мин).

Пример 30

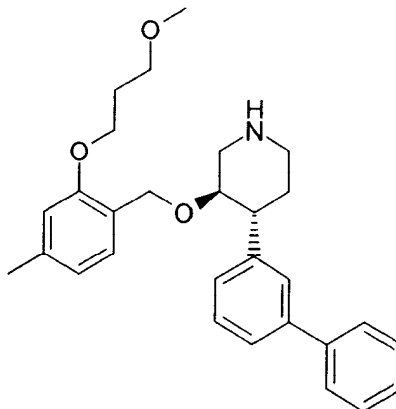
5-{3-[(3R*,4R*)-3-(Нафтаден-2-илметокси)-пиперидин-4-ил]-фенил}-пиримидина гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в примере 13, используя пиримидин-5-борную кислоту: MS 396,6 $[M+H]^+$; время удерживания 4,47 мин (ВЭЖХ, Nucleosil C18; 5→100% CH₃CN в H₂O в течение 8 мин).

Пример 31

(3R,4R)-4-Бифенил-3-ил-3-[2-(3-метоксипропокси)-4-метилбензилокси]-пиперидин



А. Этиловый эфир 4-бифенил-3-ил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой
кислоты

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике,
описанной в разделе А примера 1.

Б. Этиловый эфир (3S,4S)-4-бифенил-3-ил-3,4-дигидроксипиперидин-1-
карбоновой кислоты

К перемешиваемому раствору AD-mix-α (20,13 г, 18,3 ммоль) в *трет*-BuOH (120 мл) и H₂O (120 мл) добавляли метансульфонамид (1,92 г, 19,6 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°С, затем добавляли раствор указанного в заголовке А соединения, этиловый эфир 4-бифенил-3-ил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты (4,1 г, 13,07 ммоль) в *трет*-BuOH (10 мл) и H₂O (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 30 мин и оставляли перемешиваться на выходные при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли 18 г Na₂SO₃, затем перемешивали в течение 1 ч перед добавлением метиленхлорида. Слои отделяли и водный слой экстрагировали 3 раза метиленхлоридом. Объединенные органические экстракты промывали 2N раствором гидроксида натрия, высушивали безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Очистка ускоренной колоночной хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH: 95/5) приводила к получению желаемого продукта этилового эфира (3S,4S)-4-бифенил-3-ил-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты. ТСХ, R_f (CH₂Cl₂/MeOH: 95/5) = 0,69. MS 339,9 [М-Н]. Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 5,26 мин.

В. Этиловый эфир (3R,4R)-4-бифенил-3-ил-3-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты

К интенсивно перемешиваемому раствору указанного в заголовке В соединения, этилового эфира (3S,4S)-4-бифенил-3-ил-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты (4,2 г, 12,05 ммоль) в EtOH (250 мл) добавляли 6,5 г никеля Ренея. Перемешиваемую суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали через слой целита и промывали EtOH. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и очистка ускоренной колоночной хроматографией (гексан/EtOAc от 4/1 до 1/2) приводила к получению желаемого продукта: этилового эфира (3R,4R)-4-бифенил-3-ил-3-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты. ТСХ, R_f (гексан/EtOAc 2/1) = 0,65. MS 326,1 [M+H]. Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 5,62 мин.

Г. Этиловый эфир (3R,4R)-4-бифенил-3-ил-3-[2-(3-метоксипропокси)-4-метилбензилокси]-пиперидин-1-карбоновой кислоты

Суспензию указанного в заголовке В соединения, этилового эфира (3R,4R)-4-бифенил-3-ил-3-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты (150 мг, 0,45 ммоль) и гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 30 мг, 0,68 ммоль) в 10 мл сухого ДМФА перемешивали в течение 10 мин при 60°C в атмосфере аргона. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 1-бромметил-2-(3-метоксипропокси)-4-метилбензол (252 мг, 0,9 ммоль) и смесь затем перемешивали в течение 3 ч при 60°C. После добавления H₂O водный слой экстрагировали дважды этилацетатом и объединенные органические экстракты высушивали безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Macherey-Nagel 250/4 nucleosil 100-10 C18 колонка, 20:80 CH₃CN + 0,1% ТФУК в течение 11 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК в течение 5,5 мин, 40 мл/мин). К объединенным фракциям, содержащим желаемый продукт, добавляли 1М водный раствор карбоната натрия и ацетонитрил удаляли при пониженном давлении. Полученную водную суспензию экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали безводным сульфатом натрия,

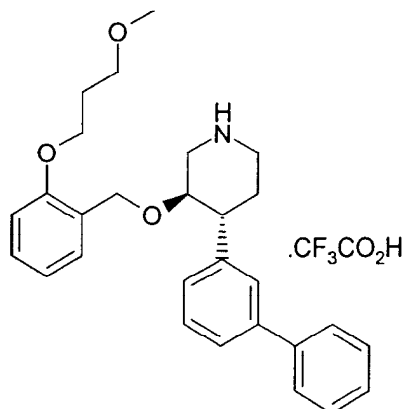
отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением
указанного в заголовке соединения. MS 535,2 [M+18]; Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18,
10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN +
0,1% ТФУК): 7,29 мин.

Д. (3R,4R)-4-Бифенил-3-ил-3-[2-(3-метоксипропокси)-4-метилбензилокси]-
пиперидин

К раствору указанного в заголовке Г соединения, этилового эфира (3R,4R)-
4-бифенил-3-ил-3-[2-(3-метоксипропокси)-4-метилбензилокси]-пиперидин-1-
карбоновой кислоты (50 мг, 0,95 ммоль) в 2 мл абсолютного этанола добавляли 2
мл 10% водного раствора гидроксида натрия. Полученную смесь нагревали при
170°C в течение 45 мин при микроволновом излучении. Растворитель удаляли
при пониженном давлении и полученную водную суспензию экстрагировали
дважды метиленхлоридом. Объединенные органические слои высушивали
безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при
пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Macherey-Nagel
250/4 nucleosil 100-10 C18 колонка, 20:80 CH₃CN + 0,1% ТФУК в течение 11
мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК в течение 5,5 мин, 40 мл/мин). К
объединенным фракциям, содержащим желаемый продукт, добавляли 1М
водный раствор карбоната натрия и ацетонитрил удаляли при пониженном
давлении. Полученную водную суспензию экстрагировали дважды этилацетатом.
Объединенные органические слои высушивали безводным сульфатом натрия,
отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении, получая
указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла. Раствор соединения
в ацетонитриле лиофилизировали. MS 446,1 [M+H]. Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18,
10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN +
0,1% ТФУК): 5,48 мин.

Пример 32

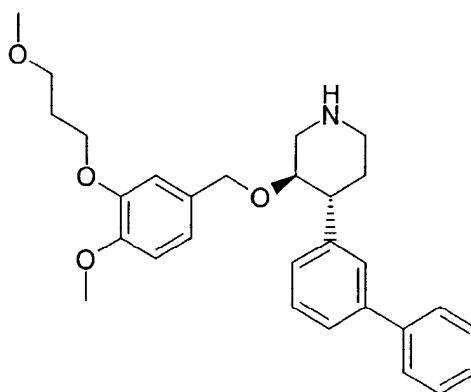
(3R,4R)-4-Бифенил-3-ил-3-[2-(3-метоксипропокси)-бензилокси]-
пиперидинтрифторуксусная кислота



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в примере 31, за исключением того, что продукт очищали ВЭЖХ, и объединенные фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали при пониженном давлении, и раствор соединения в ацетонитриле лиофилизировали с получением (3R,4R)-4-бифенил-3-ил-3-[2-(3-метоксипропокси)-бензилокси]-пиперидинтрифторуксусной кислоты: MS 432,2 [M+H]; Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 5,53 мин.

Пример 33

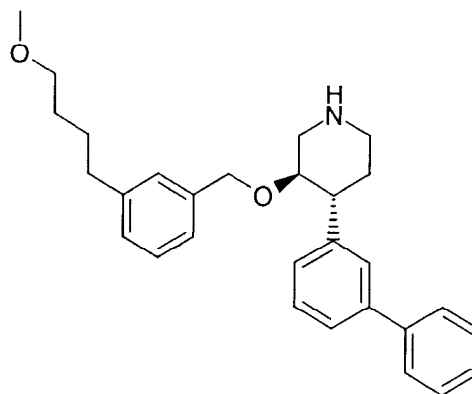
(3R,4R)-4-Бифенил-3-ил-3-[4-метокси-3-(3-метоксипропокси)-бензилокси]-пиперидин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в примере 31. MS 462,0 [M+H]. Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 5,13 мин.

Пример 34

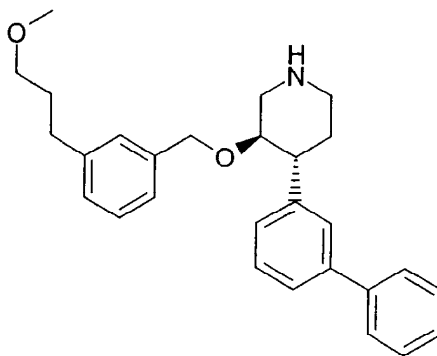
(3R,4R)-4-Бифенил-3-ил-3-[3-(4-метоксибутил)-бензилокси]-пиперидин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике,
описанной в примере 31. MS 429,9 [M+H]. Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0
CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК):
5,64 мин.

Пример 35

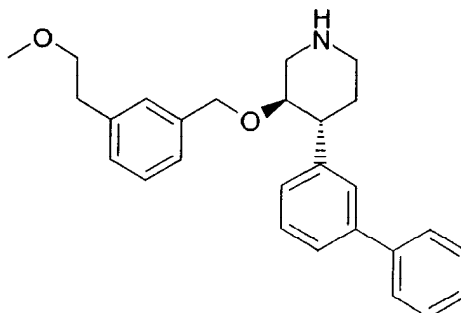
(3R,4R)-4-Бифенил-3-ил-3-[3-(3-метоксипропил)-бензилокси]-пиперидин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике,
описанной в примере 31. MS 416,1 [M+H]. Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0
CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК):
5,44 мин.

Пример 36

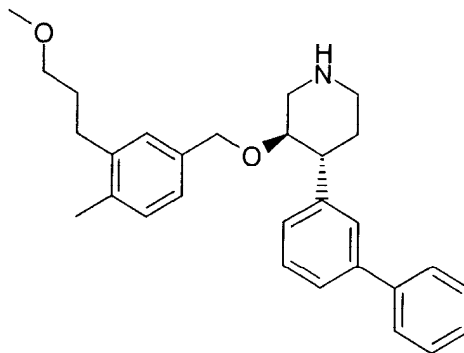
(3R,4R)-4-Бифенил-3-ил-3-[3-(2-метоксиэтил)-бензилокси]-пиперидин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике,
описанной в примере 31. MS 402,0 [M+H]. Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0
CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК):
5,24 мин.

Пример 37

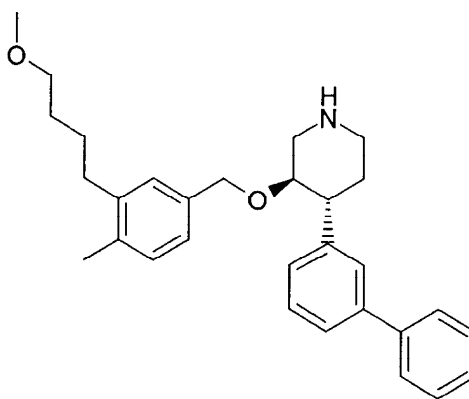
(3R,4R)-4-Бифенил-3-ил-3-[3-(3-метоксипропил)-4-метилбензилокси]-
пиперидин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике,
описанной в примере 31. MS 429,9 [M+H]. Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0
CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК)
5,56 мин.

Пример 38

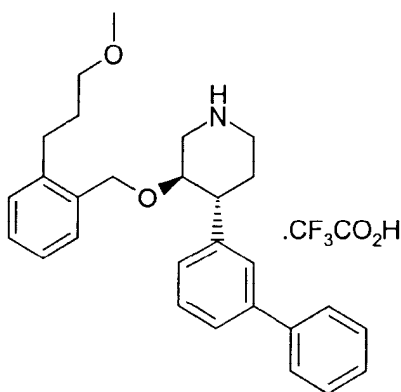
(3R,4R)-4-Бифенил-3-ил-3-[3-(4-метоксибутил)-4-метилбензилокси]-
пиперидин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике,
описанной в примере 31. MS 444,0 [M+H]. Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0
CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК):
5,65 мин.

Пример 39

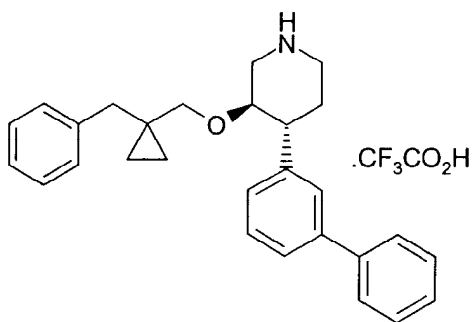
(3R,4R)-4-Бифенил-3-ил-3-[2-(3-метоксипропил)-бензилокси]-
пиперидинтрифторуксусная кислота



Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике,
описанной в примере 31, за исключением того, что продукт очищали ВЭЖХ, и
объединенные фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали при
пониженном давлении, и раствор соединения в ацетонитриле лиофилизовали с
получением (3R,4R)-4-бифенил-3-ил-3-[2-(3-метоксипропил)-бензилокси]-
пиперидинтрифторуксусной кислоты: MS 416,2 [M+H]⁺; Rt (ВЭЖХ, Nucleosil
C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN
+ 0,1% ТФУК): 5,56 мин.

Пример 40

(3R,4R)-3-(1-Бензилциклопропилметилокси)-4-бифенил-3-
илпиперидинтрифторуксусная кислота

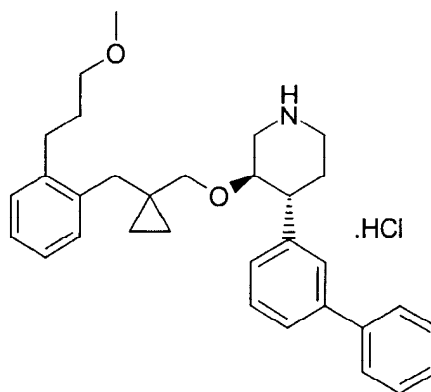


Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике,
описанной в примере 31, за исключением того, что продукт очищали ВЭЖХ, и
объединенные фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали при
пониженном давлении, и раствор соединения в ацетонитриле лиофилизовали с
получением: (3R,4R)-3-(1-бензилциклопропилметилокси)-4-бифенил-3-

или пиперидинтрифторуксусной кислоты: MS 397,8 [M+H]; Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 5,67 мин.

Пример 41

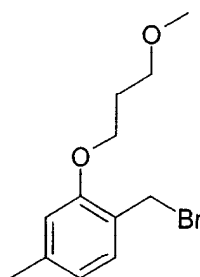
(3R,4R)-4-Бифенил-3-ил-3-{1-[2-(3-метоксипропил)-бензил]-циклопропилметокси}-пиперидина гидрохлорид



Свободное основание указанного в заголовке соединения получали аналогично методике, описанной в примере 31. Соединение затем обрабатывали HCl (4М в 1,4-диоксане, 2 эквив.) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Упаривание растворителя в вакууме приводило к получению (3R,4R)-4-бифенил-3-ил-3-{1-[2-(3-метоксипропил)-бензил]-циклопропилметокси}-пиперидина гидрохлорида: MS 470,1 [M+H]; Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 5,88 мин.

Пример 42

1-Бромметил-2-(3-метоксипропокси)-4-метилбензол



А. 3-Метоксипропиловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты

Раствор 3-метокси-1-пропанола (6 г, 65,24 ммоль), триэтиламина (27,5 мл, 195,7 ммоль) и тозилхлорида (18,85 г, 97,9 ммоль) в метиленхлориде (50 мл)

перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь выливали в H₂O и водный слой экстрагировали дважды метилхлоридом. Объединенные органические экстракты высушивали безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали ускоренной колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc 4/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла: MS 261,9 [M+18]; Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 5,21 мин.

Б. 2-(3-Метоксипропокси)-4-метилбензальдегид

Раствор 2-гидрокси-4-метилбензальдегида (3 г, 21,6 ммоль), карбоната калия (14,9 г, 107,8 ммоль) и указанного в заголовке А соединения, 3-метоксипропилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (8,07 г, 32,4 ммоль) в ДМФА (50 мл) перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении, добавляли H₂O и водный слой экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические экстракты высушивали безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения вместе с 30% оставшегося тозилата: Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 5,25, 5,39 мин. Смесь затем использовали на следующей стадии.

В. [2-(3-Метоксипропокси)-4-метилфенил]-метанол

К раствору указанного в заголовке Б соединения, 2-(3-метоксипропокси)-4-метилбензальдегида (3,7 г, 17,41 ммоль) в 30 мл метанола добавляли порциями боргидрид натрия (1,03 г, 26,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляли боргидрид натрия (1,03 г, 26,12 ммоль) и полученную смесь затем перемешивали в течение ночи до окончания реакции. После добавления H₂O водный слой экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические экстракты высушивали безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали ускоренной колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc от 4/1 до 1/2) с получением указанного в заголовке соединения в виде

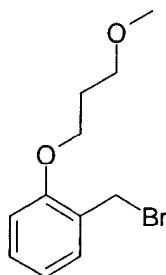
бесцветного масла: ТСХ, Rf (гексан/АсОEt 2/1) = 0,2. Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 4,88 мин.

Г. 1-Бромметил-2-(3-метоксипропокси)-бензол

К раствору указанного в заголовке В соединения, [2-(3-метоксипропокси)-4-метилфенил]-метанола (300 мг, 1,4 ммоль) в 5 мл хлороформа добавляли триметилбромсилан (0,28 мл, 2,1 ммоль), при перемешивании при комнатной температуре. Через 2 ч растворитель упаривали и сырой остаток очищали ускоренной колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc 1/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0,4 г). Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 4,70 мин.

Пример 43

1-Бромметил-2-(3-метоксипропокси)-бензол



А. 2-(3-Метоксипропокси)-бензальдегид

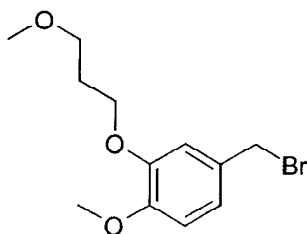
Раствор 2-гидроксibenзальдегида (1,5 г, 12,16 ммоль), карбоната калия (8,4 г, 60,8 ммоль) и 3-метоксипропилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (14,85 г, 60,8 ммоль) в ДМФА (30 мл) перемешивали при 50°С в течение 3 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении, добавляли H₂O и водный слой экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические экстракты высушивали безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали ускоренной колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc от 4/1 до 1/2) с получением указанного в заголовке соединения вместе с 50% оставшегося тозилата: MS 195,0 [M+H]. Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 5,08 мин. Полученную смесь использовали на следующей стадии.

Б. [2-(3-Метоксипропокси)-фенил]-метанол

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе В в примере 42: ТСХ, Rf (гексан/АсОEt 2/1) = 0,46. Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 4,58 мин.

В. 1-Бромметил-2-(3-метоксипропокси)-бензол

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе Г в примере 42: MS 275,7, 277,8 [M+18]. Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 5,84 мин.

Пример 444-Бромметил-1-метокси-2-(3-метоксипропокси)-бензол

А. 4-Метокси-3-(3-метоксипропокси)-бензальдегид

К раствору 3-гидрокси-4-метоксибензальдегида (3,04 г, 20 ммоль) и 3-метоксипропанола (1,80 г, 20 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли трифенилфосфин (5,24 г, 20 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. К перемешиваемой смеси добавляли диэтилазодикарбоксилат (3,11 мл, 20 ммоль) в течение 10 мин при комнатной температуре и полученный раствор затем перемешивали в течение 20 ч. ТГФ удаляли при пониженном давлении и остаток очищали ускоренной хроматографией на силикагеле (гексан/ЕтОАс 2/1) с получением указанного в заголовке соединения: ТСХ, Rf (гексан/ЕтОАс 2/1) = 0,2.

Б. [4-Метокси-3-(3-метоксипропокси)-фенил]-метанол

К раствору указанного в заголовке А соединения, 4-метокси-3-(3-метоксипропокси)-бензальдегида (2,02 г, 8,9 ммоль) в 60 мл ТГФ добавляли порциями боргидрид натрия (0,74 г, 18,73 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре. После добавления Н₂О водный слой экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные

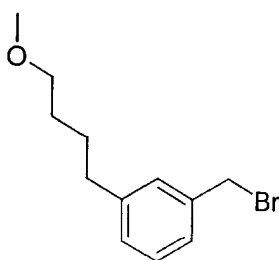
органические экстракты высушивали безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла: ТСХ, Rf (гексан/АсОEt 1/1) = 0,34.

В. 4-Бромметил-1-метокси-2-(3-метоксипропокси)-бензол

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе Г, в примере 42: ТСХ, Rf (гексан/АсОEt 1/1) = 0,57. Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 4,89 мин.

Пример 45

1-Бромметил-3-(4-метоксибутил)-бензол



А. (3-Метоксипропил)-трифенил-фосфоний бромид

Раствор PPh₃ (42,8 г, 163,2 ммоль) и 1-бром-3-метоксипропана (25 г, 163,3 ммоль) в толуоле (70 мл) нагревали при 150°C в автоклаве в течение 44 ч. После окончания реакции смесь отфильтровывали и осадок промывали толуолом и высушивали в высоком вакууме в течение 4 ч, получая указанное в заголовке соединение в виде белого порошка: Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 5,06 мин.

Б. 1-Бром-3-(4-метоксибут-1-енил)-бензол

К перемешиваемому раствору NaNHDS (9,02 г, 49,2 ммоль) в ТГФ (50 мл) в атмосфере азота по каплям при 0°C добавляли раствор в ТГФ (50 мл) указанного в заголовке А соединения, (3-метоксипропил)-трифенилфосфоний бромида (20,4 г, 49,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C перед добавлением раствора в ТГФ (50 мл) м-бромбензальдегида (7 г, 37,8 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и выливали в насыщенный водный раствор NH₄Cl, водный слой

экстрагировали дважды EtOAc. Объединенные органические экстракты
высушивали безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном
давлении. Остаток переносили в диэтиловый эфир и осадок оксида
трифенилфосфина отфильтровывали через слой целита. Фильтрат
концентрировали и оставшийся продукт очищали ускоренной колоночной
хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc 95/5) с получением указанного в
заголовке соединения (в виде смеси Z и E стереоизомеров) в виде желтого масла:
Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5
мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 6,30 мин.

В. 1-Бром-3-(4-метоксибутил)-бензол

Суспензию указанного в заголовке В соединения, 1-бром-3-(4-метоксибут-
1-енил)-бензола (1,8 г, 7,46 ммоль) и Pd/c 5% (0,36 г) в ТГФ (20 мл) встряхивали
в атмосфере водорода. После окончания реакции смесь отфильтровывали через
слой целита, растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток
очищали ускоренной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc 98/2) с
получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла: MS 260,1,
261,9 [M+18]. Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в
течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 6,45 мин.

Г. 3-(4-Метоксибутил)-бензальдегид

К перемешиваемому раствору указанного в заголовке В соединения, 1-
бром-3-(4-метоксибутил)-бензола (11 г, 45,24 ммоль) в 200 мл ТГФ добавляли по
каплям *n*-бутиллитий (31,1 мл, 49,76 ммоль, 1,6 М раствор в гексане) в течение
30 мин при -72°C. Реакционную смесь затем перемешивали 5 мин при -72°C
перед добавлением раствора в ТГФ (50 мл). ДМФА (7,67 мл, 99,52 ммоль) в
течение 45 мин. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 15 мин при -
72°C, 1 ч при комнатной температуре и выливали в водный 2 М раствор HCl.
Водный слой экстрагировали дважды диэтиловым эфиром и объединенные
органические экстракты высушивали безводным сульфатом натрия и
концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали ускоренной
колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc 9/1) с получением
указанного в заголовке соединения в виде желтого масла: MS 210,0 [M+18]; Rt

(ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 5,35 мин.

Д. [3-(4-Метоксибутил)-фенил]-метанол

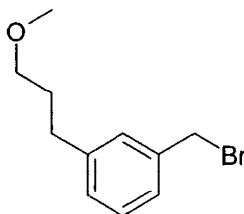
К раствору указанного в заголовке Г соединения, 3-(4-метоксибутил)-бензальдегида (0,1 г, 0,52 ммоль) и MeOH (0,063 мл, 1,56 ммоль) в 2 мл ТГФ добавляли порциями боргидрид натрия (20 мг, 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и выливали в водный 1 М раствор HCl. Водный слой экстрагировали дважды этилацетатом и объединенные органические экстракты высушивали безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали ускоренной колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc 3/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла: ТСХ, R_f (гексан/AcOEt 2/1) = 0,34. MS 212,1 [M+18].

Е. 1-Бромметил-3-(4-метоксибутил)-бензол

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе Г в примере 42: ТСХ, R_f (гексан/AcOEt 1/1) = 0,8. MS 273,9, 276,0 [M+18]. Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 6,10 мин.

Пример 46

1-Бромметил-3-(3-метоксипропил)-бензол



А. (2-Метоксиэтил)-трифенилфосфоний бромид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе В в примере 45: Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 5,09 мин.

Б. 1-Бром-3-(3-метоксипропенил)-бензол

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе Б в примере 45: Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0

$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} + 0,1\% \text{ ТФУК}$ в течение 5 мин, затем $100\% \text{ CH}_3\text{CN} + 0,1\% \text{ ТФУК}$): 5,97 мин.

В. 1-Бром-3-(3-метоксипропил)-бензол

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе В в примере 45: MS 226,9, 228,9 [M+H].

Г. 3-(3-Метоксипропил)-бензальдегид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе Г в примере 45: ТСХ, Rf (гексан/АсОEt 5/1) = 0,37. MS 195,9 [M+18].

Д. [3-(3-Метоксипропил)-фенил]-метанол

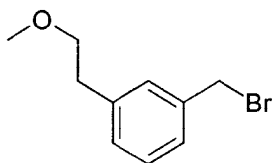
Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе Д в примере 45: MS 198 [M+18]; ТСХ, Rf (гексан/АсОEt 2/1) = 0,33.

Е. 1-Бромметил-3-(3-метоксипропил)-бензол

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе Е в примере 45: ТСХ, Rf (гексан/АсОEt 1/1) = 0,85; MS 261,9, 262,8 [M+18]; Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} + 0,1\% \text{ ТФУК}$ в течение 5 мин, затем $100\% \text{ CH}_3\text{CN} + 0,1\% \text{ ТФУК}$): 5,85 мин.

Пример 47

1-Бромметил-3-(2-метоксиэтил)-бензол



А. Метоксиметилтрифенилфосфоний бромид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе А в примере 45: Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} + 0,1\% \text{ ТФУК}$ в течение 5 мин, затем $100\% \text{ CH}_3\text{CN} + 0,1\% \text{ ТФУК}$): 4,83 мин.

Б. 1-Бром-3-(2-метоксивинил)-бензол

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе Б в примере 45: ТСХ, Rf (гексан/АсОEt 9/1) = 0,65. Rt

(ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 6,01 и 6,09 мин.

В. 1-Бром-3-(2-метоксиэтил)-бензол

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе В в примере 45: ТСХ, R_f (гексан/АсОEt 9/1) = 0,6. R_t (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 5,75 мин.

Г. 3-(2-Метоксиэтил)-бензальдегид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе Г в примере 45: ТСХ, R_f (гексан/АсОEt 5/1) = 0,37. MS 182,1 [M+18].

Д. [3-(2-Метоксиэтил)-фенил]-метанол

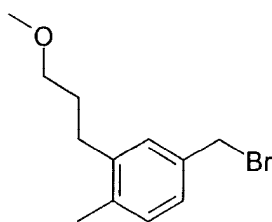
Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе Д в примере 45: MS 183,9 [M+18]. ТСХ, R_f (гексан/АсОEt 2/1) = 0,22.

Е. 1-Бромметил-3-(2-метоксиэтил)-бензол

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе Е в примере 45: MS 246,0, 247,8 [M+18]; R_t (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 5,52 мин.

Пример 48

4-Бромметил-2-(3-метоксипропил)-1-метилбензол



А. 5-Бром-2-метилбензальдегид

К перемешиваемому раствору хлорида алюминия (57,93 г, 434,46 ммоль) в метиленхлориде (200 мл) при 0°С в течение 45 мин добавляли о-метилбензальдегид (30 г, 249,69 ммоль). К полученной коричневой смеси затем добавляли раствор метиленхлорида (200 мл) в броме (12,71 мл, 249,69 ммоль) в течение 3 ч и реакционную смесь оставляли при комнатной температуре в

течение ночи. Реакционную смесь затем выливали в лед (600 г) и водный слой экстрагировали дважды метиленхлоридом. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , высушивали безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в гексан и осадок отфильтровывали, промывали гексаном (процедуру повторяли дважды) и высушивали в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси двух региоизомеров: 5-бром-2-метилбензальдегида и 3-бром-2-метилбензальдегида в соотношении 80/20: MS 197,0, 199,0 [M-H]. Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH_3CN + 0,1% ТФУК): 5,52 мин.

Б. 4-Бром-2-(3-метоксипропил)-1-метилбензол

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе Б в примере 45, используя (2-метоксиэтил)-трифенилфосфоний бромид (полученный в примере 46) и указанное в заголовке А соединение, 5-бром-2-метилбензальдегид (содержащий 20% 3-бром-2-метилбензальдегида) (6 г, 30,14 ммоль): ТСХ, Rf (гексан/АсОEt 9/1) = 0,48. Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH_3CN + 0,1% ТФУК): 6,26, 6,34 мин.

В. 4-Бром-2-(3-метоксипропил)-1-метилбензол

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе В в примере 45: MS 243,0, 245,0 [M-H]. ТСХ, Rf (гексан/АсОEt 9/1) = 0,63.

Г. 3-(3-Метоксипропил)-4-метилбензальдегид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе Г в примере 45: MS 192,9 [M+H], 210,0 [M+18].

Д. [3-(3-Метоксипропил)-4-метилфенил]-метанол

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе Д в примере 45: ТСХ, Rf (гексан/АсОEt 2/1) = 0,38; MS 212,2 [M+18].

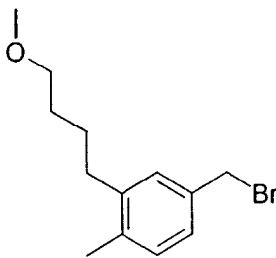
Е. 4-Бромметил-2-(3-метоксипропил)-1-метилбензол

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе Е в примере 45: MS 273,9, 276 [M+18]. Rt (ВЭЖХ, Nucleosil

C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 6,09 мин.

Пример 49

4-Бромметил-2-(4-метоксибутил)-1-метилбензол



А. 4-Бром-2-(4-метоксибут-1-енил)-1-метилбензол

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе Б в примере 45, используя (3-метоксипропил)-трифенилфосфоний бромид и 5-бром-2-метилбензальдегид (полученный в примере 48; содержащий 20% 3-бром-2-метилбензальдегида): Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 6,60 мин.

Б. 4-Бром-2-(4-метоксибутил)-1-метилбензол

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе В в примере 45: Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 6,72 мин.

В. 3-(4-Метоксибутил)-4-метилбензальдегид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе Г в примере 45: ТСХ, R_f (гексан/АсОEt 9/1) = 0,5; MS 224,1 [M+18].

Г. [3-(4-Метоксибутил)-4-метилфенил]-метанол

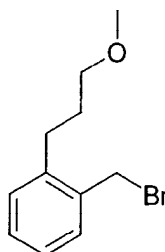
Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе Д в примере 45: MS 225,9 [M+18]; ТСХ, R_f (гексан/АсОEt 2/1) = 0,4. Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 5,04 мин.

Д. 4-Бромметил-2-(4-метоксибутил)-1-метилбензол

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе Е в примере 45: ТСХ, R_f (гексан/АсОEt 1/1) = 0,85; MS 288,0, 289,8 [M+18]; Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 6,35 мин.

Пример 50

1-Бромметил-2-(3-метоксипропил)-бензол



А. 3-(2-Гидроксиметилфенил)-пропан-1-ол (Malandra, J. L.; Trahanovski, W. S. *JOC* 1995, 60, 261-263)

Через раствор 1,2-дигидронафталина (6,5 г, 50 ммоль) в метиленхлориде (200 мл) пропускали озон при -75°C до появления синего цвета. Избыток озона затем удаляли пробулькиванием азота через раствор до исчезновения синего цвета. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре и растворитель частично удаляли в вакууме. Полученный озонид растворяли в ТГФ (50 мл) и этот раствор добавляли по каплям при 0°C к раствору LiAlH₄ (55 мл, 55 ммоль, 1 М в ТГФ) в ТГФ (125 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре и к реакционной смеси добавляли сырой Na₂SO₄ до прекращения выделения H₂. Полученную смесь отфильтровывали и белое твердое вещество промывали EtOAc. Фильтрат высушивали безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали ускоренной колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc от 4/1 до EtOAc/MeOH 95/5) с получением указанного в заголовке соединения: ТСХ, R_f (АсОEt) = 0,40. MS 183,9 [M+18].

Б. [2-(3-Метоксипропил)-фенил]-метанол

К суспензии указанного в заголовке А соединения, 3-(2-гидроксиметилфенил)-пропан-1-ола (14,9 г, 90 ммоль) и протонной губке (25 г, 1,3 эквив.) в метиленхлориде (500 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли тетрафторборат триметиллоксония (17,3 г, 117 ммоль). Реакционную смесь затем

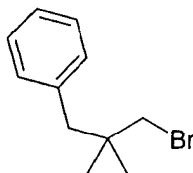
перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре перед фильтрацией. Фильтрат выливали в воду и водный слой экстрагировали дважды метиленхлоридом. Объединенные органические экстракты высушивали Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали ускоренной колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/ EtOAc от 7/3 до 1/1 и до AcOEt/MeOH 9/1) с получением указанного в заголовке соединения: TCX, R_f (гексан/ AcOEt 4/1) = 0,57. MS 198,0 $[\text{M}+18]$.

В. 1-Бромметил-2-(3-метоксипропил)-бензол

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе Г в примере 42: TCX, R_f (гексан/ AcOEt 95/5) = 0,4. MS 259,8, 261,9 $[\text{M}+18]$.

Пример 51

(1-Бромметилциклопропилметил)-бензол



А. *трет*-Бутиловый эфир циклопропанкарбоновой кислоты

К раствору *трет*-бутанола (9,4 мл, 100 ммоль) в 50 мл безводного ТГФ в атмосфере азота в течение нескольких минут добавляли *n*-бутиллитий (69 мл, 110 ммоль, 1,6 М раствор в гексане). Через 30 мин полученный раствор обрабатывали по каплям добавлением раствора циклопропанкарбонилхлорида (10 мл, 110 ммоль) в ТГФ (40 мл). Реакционную смесь затем кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждали до 0°C в ледяной бане и медленно подвергали гидролизу добавлением воды. Водный слой экстрагировали дважды диэтиловым эфиром и объединенные органические экстракты высушивали безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали вакуумной дистилляцией ($t_{\text{кип}} = 70^\circ\text{C}$, 76 мм. рт. ст) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Б. *трет*-Бутиловый эфир 1-бензилциклопропанкарбоновой кислоты

К перемешиваемому раствору LDA (11 мл, 22 ммоль, 2 М в ТГФ) в ТГФ (40 мл) в атмосфере азота по каплям при -75°C добавляли раствор указанного в

заголовке А соединения, *трет*-бутилового эфира циклопропанкарбоновой кислоты (2,85 г, 20 ммоль) в ТГФ (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при -75°C перед добавлением раствора бензилбромида (3,8 мл, 32 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре в течение ночи и выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl . Водный слой экстрагировали дважды EtOAc и объединенные органические экстракты высушивали безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали ускоренной колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/ EtOAc 97/3) с получением указанного в заголовке соединения: ТСХ, R_f (гексан/ AcOEt 95/5) = 0,47; MS 249,9 $[\text{M}+18]$.

В. (1-Бензилциклопропил)-метанол

К перемешиваемому раствору указанного в заголовке Б соединения, *трет*-бутилового эфира 1-бензилциклопропанкарбоновой кислоты (0,232 г, 1 ммоль) в ТГФ (8 мл) в атмосфере азота по каплям при -50°C добавляли LiAlH_4 (3 мл, 3 ммоль, 1 м в ТГФ). Полученную смесь затем перемешивали в течение 1 ч при -50°C , затем медленно нагревали до комнатной температуры и выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали дважды EtOAc и объединенные органические экстракты высушивали безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали ускоренной колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/ EtOAc от 4/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения: ТСХ, R_f (гексан/ AcOEt 1/1) = 0,52. MS 180,0 $[\text{M}+18]$. Rt (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH_3CN + 0,1% ТФУК): 4,95 мин.

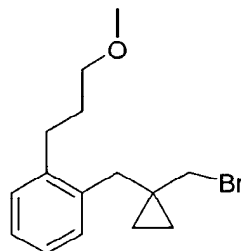
Г. (1-Бромметилциклопропилметил)-бензол

К раствору указанного в заголовке В соединения, (1-бензилциклопропил)-метанола (0,8 г, 4,93 ммоль), пиридина (994 мкл, 12,3 ммоль) и CBr_4 (1,8 г, 5,42 ммоль) в метиленхлориде (25 мл) при перемешивании при 0°C добавляли трифенилфосфин (1,8 г, 6,9 ммоль). После окончания реакции полученную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали дважды метиленхлоридом и объединенные органические экстракты высушивали безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении.

Остаток переносили в диэтиловый эфир и осадок оксида трифенилфосфина отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали ускоренной колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc 9/1) с получением указанного в заголовке соединения: ТСХ, R_f (гексан/АсОEt 99/1) = 0,54. R_t (ВЭЖХ, Nucleosil C18, 10:90-100:0 CH₃CN/H₂O + 0,1% ТФУК в течение 5 мин, затем 100% CH₃CN + 0,1% ТФУК): 6,41 мин.

Пример 52

1-(1-Бромметилциклопропилметил)-2-(3-метоксипропил)-бензол



А. *трет*-Бутиловый эфир 1-[2-(3-метоксипропил)-бензил]-циклопропанкарбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе Б в примере 51: ТСХ, R_f (гексан/АсОEt 95/5) = 0,2. MS 322,2 [M+18].

Б. {1-[2-(3-Метоксипропил)-бензил]-циклопропил}-метанол

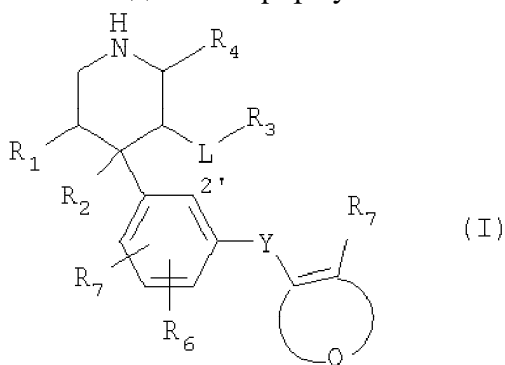
Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе В в примере 51: ТСХ, R_f (гексан/АсОEt 1/1) = 0,42.

В. 1-(1-Бромметилциклопропилметил)-2-(3-метоксипропил)-бензол

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной в разделе Г в примере 51: ТСХ, R_f (гексан/АсОEt 95/5) = 0,52.

Формула изобретения

1. Соединение формулы



где R₁ представляет собой -O-X, где

X представляет собой $-(CH_2)_m-(CR_9R_{10})_p-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_q-W$, где
 m, n и q независимо обозначают ноль или имеют значение от 1 до 5;
 p обозначает ноль или 1;

5 R_9 и R_{10} независимо представляют собой водород, гидроксиль, галоген, низший алкил, низший алкокси или циклоалкил; или

R_9 и R_{10} вместе представляют собой алкилен, который вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образует арил;

10 Z представляет собой связь или O;

W представляет собой арил;

R_2 представляет собой водород;

L представляет собой связь;

R_3 представляет собой водород;

15 R_4 представляет собой водород;

R_5 и R_6 независимо представляют собой водород;

R_7 представляет собой водород, галоген, гидроксиль, трифторметил, низший алкил, низший алкокси, алканойл, алкилоксиалкокси, алканойлокси, амина, алкиламина, диалкиламина, ациламина, карбамоил, карбокси, алкоксикарбонил; или

R_7 и R_6 вместе представляют собой $-(CH_2)_{1-2}-$;

Y представляет собой $-(CH_2)_r-$, $-O-(CH_2)_r-$, $-(CH_2)_r-O-$, где

25 r обозначает ноль или имеет значение от 1 до 3;

Q вместе с атомами, к которым он присоединен, образует арил, пиридинное, пиримидинное, тиенильное, фурильное, пиррольное или индольное кольцо; или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1,

30 где R_1 представляет собой $-O-X$;

X представляет собой $-(CH_2)_m-(CR_9R_{10})_p-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_q-W$, где
 m и n независимо обозначают ноль или имеют значение от 1 до 5;

p обозначает ноль или 1;

35 q обозначает ноль;

R_9 и R_{10} независимо представляют собой водород, гидроксиль, галоген, низший алкил, низший алкокси или циклоалкил; или

40 R_9 и R_{10} вместе представляют собой алкилен, который вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует арил;

Z представляет собой связь или O;

W представляет собой арил;

R_2 представляет собой водород;

45 L представляет собой связь;

R_3 представляет собой водород;

R_4 представляет собой водород;

R_5 и R_6 независимо представляют собой водород;

50 R_7 представляет собой водород, галоген, гидроксиль, трифторметил, низший алкил, низший алкокси; или

R_7 и R_6 вместе представляют собой $-(CH_2)_{1-2}-$;

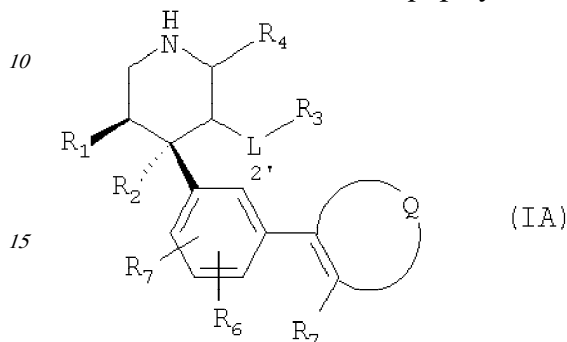
Y представляет собой $-(CH_2)_r-$, где

r обозначает ноль;

Q вместе с атомами углерода, к которым он присоединен, образует арил, пиридинное, пиримидинильное, тиенильное, фурильное, пиррольное или индольное кольцо;

или его фармацевтически приемлемая соль.

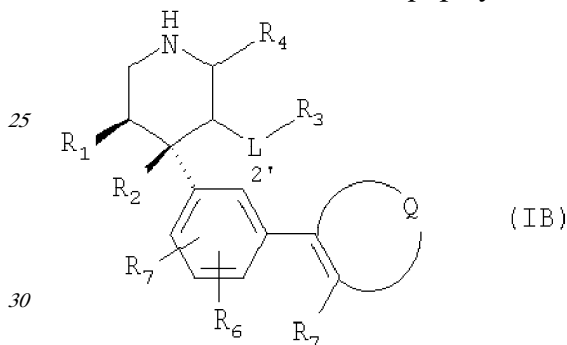
3. Соединение по п.2 формулы



где R₁, R₂, L, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ и Q имеют значения, определенные в п.2;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.2 формулы



где R₁, R₂, L, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ и Q имеют значения, определенные в п.2;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.4, где

R₁ представляет собой -O-X, где

X представляет собой $-(CH_2)_m-(CR_9R_{10})_p-(CH_2)_n-Z-W$, где

m и n независимо обозначают ноль или имеют значение 1 или 2;

p обозначает ноль или 1;

R₉ и R₁₀ независимо представляют собой водород, гидроксиль, галоген, низший алкил, низший алкокси или циклоалкил; или

R₉ и R₁₀ вместе представляют собой алкилен, который вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует арил;

Z представляет собой связь или O;

W представляет собой арил;

R₂ представляет собой водород;

L представляет собой связь;

R₃ представляет собой водород;

R₄ представляет собой водород;

R₅ и R₆ независимо представляют собой водород; или

R_7 и R_6 вместе представляют собой $-(CH_2)_{1-2}-$;

Q вместе с атомами, к которым он присоединен, образует арил, пиридинильное, пиримидинильное, тиенильное, фурильное, пирролильное или индолильное кольцо; или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.5, где

R_1 представляет собой $-O-X$, где

X представляет собой $-(CH_2)_m-(CR_9R_{10})_p-(CH_2)_n-Z-W$, где

m и n независимо обозначают ноль или имеют значение 1 или 2;

p обозначает ноль или 1;

R_9 и R_{10} независимо представляют собой водород или низший алкил; или

Z представляет собой связь или O;

W представляет собой арил;

R_2 представляет собой водород;

L представляет собой связь;

R_3 представляет собой водород;

R_4 представляет собой водород;

R_5 и R_6 , независимо представляют собой водород;

R_7 представляет собой водород, галоген, гидроксильную группу, трифторметил, низший алкил, низший алкокси; или

R_7 и R_6 , вместе представляют собой $-(CH_2)_{1-2}-$;

Q вместе с атомами, к которым он присоединен, образует арил, пиридинильное, пиримидинильное, тиенильное, фурильное, пирролильное или индолильное кольцо; или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.6, где

Q вместе с атомами углерода, к которым он присоединен, образует пиридинильное или пиримидинильное кольцо;

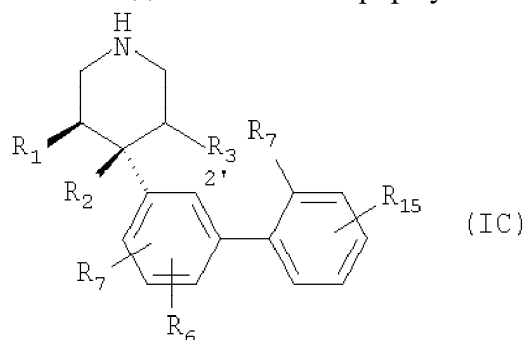
или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.6, где

Q вместе с атомами углерода, к которым он присоединен, образует тиенильное, фурильное, пирролильное или индолильное кольцо;

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.5 формулы



где R_1 представляет собой $-O-X$, где

X представляет собой $-(CH_2)_m-(CR_9R_{10})_p-(CH_2)_n-Z-W$, где

m, n и p независимо обозначают ноль или 1;

R_9 представляет собой водород;

R_{10} представляет собой водород или низший алкил;

Z представляет собой связь или O;

W представляет собой арил;

5 R_2 представляет собой водород;

R_3 представляет собой водород;

R_5 и R_6 независимо представляют собой водород; или

R_7 и R_6 вместе представляют собой $-(CH_2)_{1-2}-$;

10 или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.9, где

R_1 представляет собой -O-X; и

X представляет собой $-(CH_2)_m-(CR_9R_{10})_p-(CH_2)_n-Z-W$, где

15 m обозначает 1;

n и p обозначают ноль;

Z представляет собой связь;

W представляет собой арил;

20 R_3 представляет собой водород;

R_5 представляет собой водород;

R_6 представляет собой водород;

R_7 представляет собой водород;

25 или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.10, где

W представляет собой моноциклический арил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.5, где

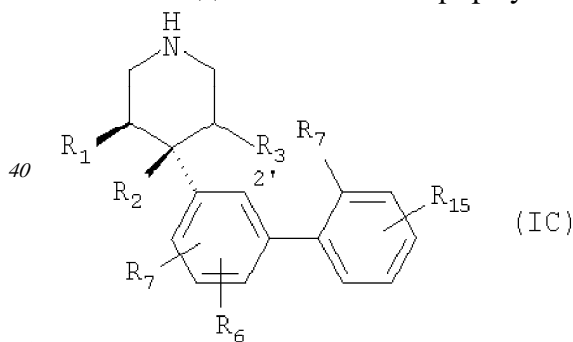
30 p обозначает 1;

R_9 и R_{10} вместе представляют собой алкилен, который вместе с атомом углерода,

к которому он присоединен, образует арил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

35 13. Соединение по п.12 формулы



где R_1 представляет собой -O-X, где

X представляет собой $-(CH_2)_m-CR_9R_{10}-(CH_2)_n-Z-W$, где

m и n обозначает 1;

50 Z представляет собой связь; или Z представляет собой O;

W представляет собой арил;

R_2 представляет собой водород;

R_3 представляет собой водород;

R_5 и R_6 независимо представляют собой водород;

R_7 представляет собой водород, галоген, гидроксильную группу, трифторметил, низший алкил, низший алкокси; или

5 R_7 и R_6 вместе представляют собой $-(CH_2)_{1-2}-$; или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.13, где

R_1 представляет собой $-O-X$; и

10 X представляет собой $-CH_2-CR_9R_{10}-CH_2-Z-W$, где

Z представляет собой связь;

W представляет собой арил;

R_3 представляет собой водород;

15 R_5 представляет собой водород;

R_6 представляет собой водород;

R_7 представляет собой водород;

или его фармацевтически приемлемая соль.

20 15. Способ ингибирования активности ренина у млекопитающих, который включает введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по п.1.

25 16. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении ренина, включающая терапевтически эффективное количество соединения по п.1 в комбинации одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями.

30 17. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении ренина, включающая терапевтически эффективное количество соединения по п.1 в комбинации с терапевтически эффективным количеством антидиабетического агента, гиполипидемического агента, агента против ожирения или антигипертензивного агента.

35 18. Фармацевтическая композиция по п.16 или 17, предназначенная для лечения гипертензии, атеросклероза, нестабильного коронарного синдрома, острой сердечной недостаточности, гипертрофии сердца, фиброза сердца, кардиомиопатии после инфаркта, нестабильного коронарного синдрома, диастолической дисфункции, хронического заболевания почек, гепатического фиброза, осложнений в результате диабета, таких как нефропатия, васкулопатия и невропатия, заболеваний

40 коронарных сосудов, рестеноза вследствие ангиопластики, повышенного внутриглазного давления, глаукомы, аномального васкулярного роста, гиперальдостеронизма, когнитивного нарушения, болезни Альцгеймера, слабоумия, состояний беспокойства и когнитивных заболеваний.

45 19. Фармацевтическая композиция по п.16 или 17, предназначенная для применения в качестве лекарственного средства, которое проявляет ингибирующую активность в отношении ренина.

20. Применение фармацевтической композиции по п.16 или 17 для изготовления лекарственного средства для лечения состояний, связанных с активностью ренина.

50 21. Применение соединения по п.1 для изготовления фармацевтической композиции для лечения состояний, связанных с активностью ренина.

22. Применение по п.20 или 21, где состояние, связанное с активностью ренина, выбрано из гипертензии, атеросклероза, нестабильного коронарного синдрома,

острой сердечной недостаточности, гипертрофии сердца, фиброза сердца, кардиомиопатии после инфаркта, нестабильного коронарного синдрома, диастолической дисфункции, хронического заболевания почек, гепатического фиброза, осложнений в результате диабета, таких как нефропатия, васкулопатия и

5 невропатия, заболеваний коронарных сосудов, рестеноза вследствие ангиопластики, повышенного внутриглазного давления, глаукомы, анормального васкулярного роста, гиперальдостеронизма, когнитивного нарушения, болезни Альцгеймера, слабоумия, состояний беспокойства и когнитивных заболеваний.

10 23. Соединение по п.1, предназначенное для использования в качестве лекарственного средства, которое проявляет ингибирующую активность в отношении ренина.

15

20

25

30

35

40

45

50