



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК  
C07C 269/06 (2006.01)

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2008122708/04, 06.11.2006

(30) Конвенционный приоритет:  
08.11.2005 GB 0522789.7

(43) Дата публикации заявки: 20.12.2009 Бюл. № 35

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 09.06.2008

(86) Заявка РСТ:  
EP 2006/010612 (06.11.2006)

(87) Публикация РСТ:  
WO 2007/054254 (18.05.2007)

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

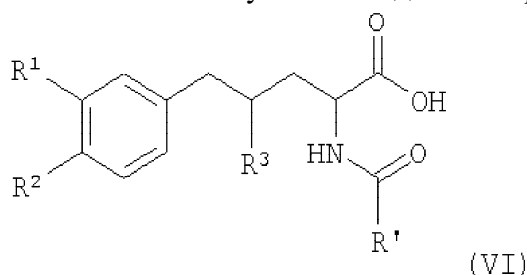
(71) Заявитель(и):  
НОВАТИС АГ (CH)

(72) Автор(ы):  
МИКИТЮК Джон (GB),  
БОННЕ Людовик (GB),  
ГОРЗУЧ Стефан (GB),  
ИЧИХАРА Осамэ (GB),  
МИРЗ Ричард (GB),  
РИЧАРДСОН Кристин (CH)

## (54) ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

(57) Формула изобретения

1. Способ получения соединения формулы (VI):



где R<sup>1</sup> представляет собой водород, галоген, гидроксил, C<sub>1-6</sub>-галогеналкил, C<sub>1-6</sub>-алкокси-C<sub>1-6</sub>-алкилокси или C<sub>1-6</sub>-алкокси-C<sub>1-6</sub>-алкил;

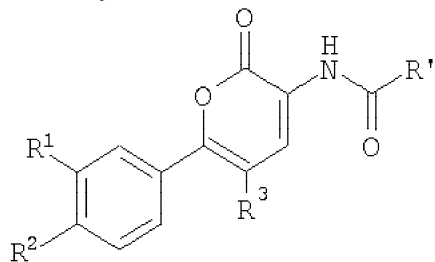
R<sup>2</sup> представляет собой водород, галоген, гидроксил, C<sub>1-6</sub>-алкил или C<sub>1-6</sub>-алкокси;

R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-7</sub>-алкил или C<sub>3-8</sub>-циклоалкил; и

R' представляет собой C<sub>1-7</sub>-алкил, C<sub>2-7</sub>-алкенил, C<sub>3-8</sub>-циклоалкил, C<sub>1-7</sub>-алкокси, фенил или нафтил-C<sub>1-4</sub>-алкил, каждый из которых является незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным C<sub>1-4</sub>-алкилом, O-C<sub>1-4</sub>-алкилом, OH, C<sub>1-4</sub>-алкиламино, ди-C<sub>1-4</sub>-алкиламино, галогеном и/или трифторметилом;

или его соли;

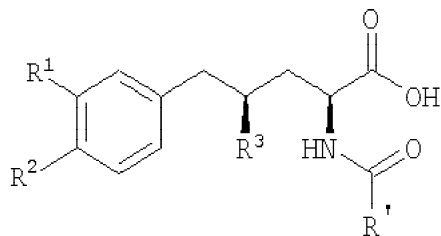
где указанный способ включает гидрирование соединения пирона формулы (V):



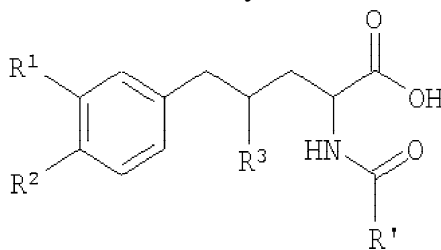
(V)

где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R'$  являются такими, как определено в формуле (VI), или его соли, с раскрытием кольца.

2. Способ по п.1, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкокси- $C_{1-4}$ алкилокси.
3. Способ по п.1 или 2, где  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкокси.
4. Способ по п.1, где  $R^3$  представляет собой разветвленный  $C_{3-6}$ алкил.
5. Способ по п.1, где  $R'$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или фенил.
6. Способ по п.1, где соединение формулы (VI) имеет следующую стереохимию:

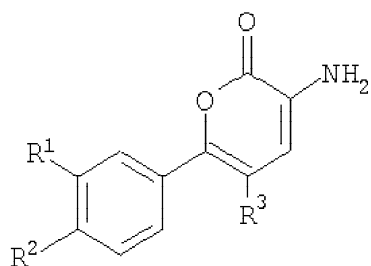


7. Способ получения соединения формулы (VI):



(VI)

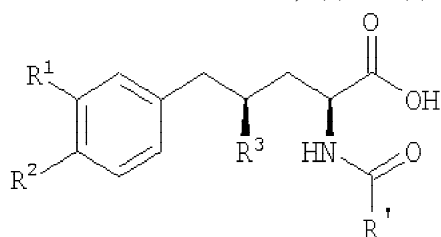
- где  $R^1$  представляет собой галоген, гидроксил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкилокси или  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкил;
- $R^2$  представляет собой водород, галоген, гидроксил,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ алкокси;
- $R^3$  представляет собой  $C_{1-7}$ алкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил; и
- $R'$  представляет собой  $C_{1-7}$ алкил,  $C_{2-7}$ алкенил,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{1-7}$ алкокси, фенил или нафтил- $C_{1-4}$ алкил, каждый из которых является незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным  $C_{1-4}$ алкилом,  $O-C_{1-4}$ алкилом,  $OH$ ,  $C_{1-4}$ алкиламино, ди- $C_{1-4}$ алкиламино, галогеном и/или трифторметилом; или его соли; который включает гидрирование соединения пирона формулы (V):



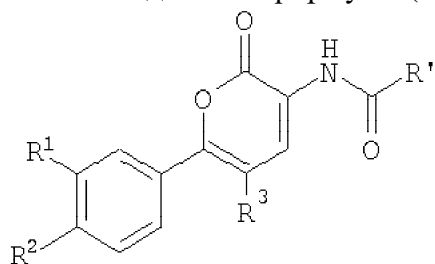
(V')

где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R'$  являются такими, как определено в формуле (VI), или его соли, с раскрытием кольца.

8. Способ по п.7, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкокси- $C_{1-4}$ алкилокси.
9. Способ по п.7 или 8, где  $R$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкокси.
10. Способ по п.7, где  $R^3$  представляет собой разветвленный  $C_{3-6}$ алкил.
11. Способ по п.7, где  $R'$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или фенил.
12. Способ по п.7, где соединение формулы (VI) имеет следующую стереохимию:



13. Соединение формулы (V):



(V)

где  $R^1$  представляет собой галоген, гидроксил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкилокси или  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкил, предпочтительно  $C_{1-4}$ алкокси- $C_{1-4}$ алкилокси;

$R^2$  представляет собой водород, галоген, гидроксил,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ алкокси, предпочтительно  $C_{1-4}$ алкокси;

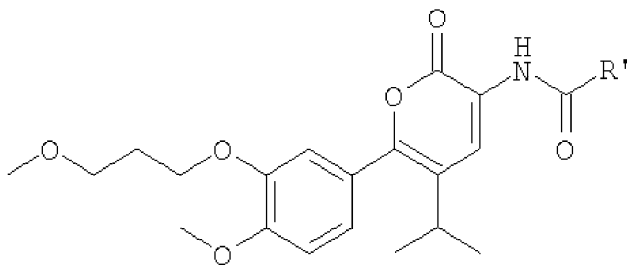
$R^3$  представляет собой  $C_{1-7}$ алкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил, предпочтительно разветвленный  $C_{3-6}$ алкил; и

$R'$  представляет собой  $C_{1-7}$ алкил,  $C_{2-7}$ алкенил,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{1-7}$ алкокси, фенил или нафтил- $C_{1-4}$ алкил, каждый из которых является незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным  $C_{1-4}$ алкилом,  $O-C_{1-4}$ алкилом,  $OH$ ,  $C_{1-4}$ алкиламино,

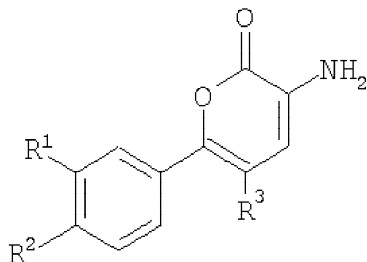
ди- $C_{1-4}$ алкиламино, галогеном и/или трифторметилом, предпочтительно  $C_{1-6}$ алкилом или фенилом;

или его соль.

14. Соединение по п.13, имеющее следующую структуру:



15. Соединение формулы (V):



(V')

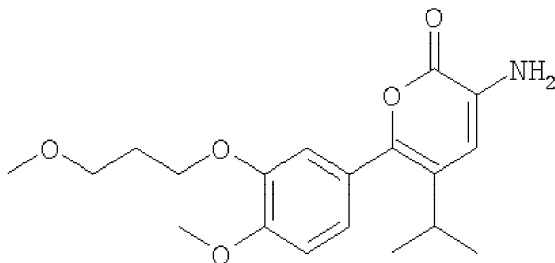
где  $R^1$  представляет собой галоген, гидроксил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  алкокси- $C_{1-6}$  алкилокси или  $C_{1-6}$  алкокси- $C_{1-6}$  алкил, предпочтительно  $C_{1-4}$  алкокси- $C_{1-4}$  алкилокси;

$R^2$  представляет собой водород, галоген, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкил или  $C_{1-4}$  алкокси, предпочтительно  $C_{1-4}$  алкокси;

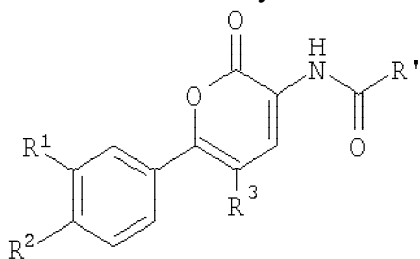
$R^3$  представляет собой  $C_{1-7}$  алкил или  $C_{3-8}$  циклоалкил, предпочтительно разветвленный  $C_{3-6}$  алкил;

или его соль.

16. Соединение по п.15, имеющее следующую структуру:



17. Способ получения соединения формулы (V):



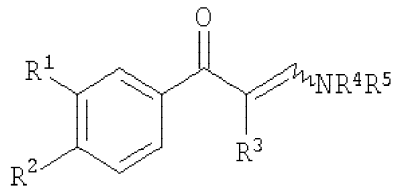
(V)

где  $R^1$  представляет собой галоген, гидроксил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  алкокси- $C_{1-6}$  алкилокси или  $C_{1-6}$  алкокси- $C_{1-6}$  алкил, предпочтительно  $C_{1-4}$  алкокси- $C_{1-4}$  алкилокси;

$R^2$  представляет собой водород, галоген, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкил или  $C_{1-4}$  алкокси, предпочтительно  $C_{1-4}$  алкокси;

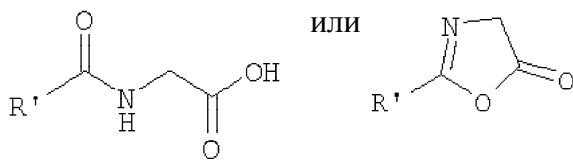
$R^3$  представляет собой  $C_{1-7}$ алкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил, предпочтительно разветвленный  $C_{3-6}$ алкил; и

$R'$  представляет собой  $C_{1-7}$ алкил,  $C_{2-7}$ алкенил,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{1-4}$ алкокси, фенил или нафтил- $C_{1-4}$ алкил, каждый из которых является незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным  $C_{1-4}$ алкилом,  $O-C_{1-4}$ алкилом,  $OH$ ,  $C_{1-4}$ алкиламино, ди- $C_{1-4}$ алкиламино, галогеном и/или трифторметилом, предпочтительно  $C_{1-6}$ алкилом или фенилом; или его соли, который включает реакцию соединения енамина формулы (III):



(III)

где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  являются такими, как определено для соединения формулы (V),  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляют собой  $C_{1-6}$ алкил, предпочтительно метил или этил; или его соли, с производным амидоглицина формулы (IV) или (IV) или таутомером (IV):



(IV)

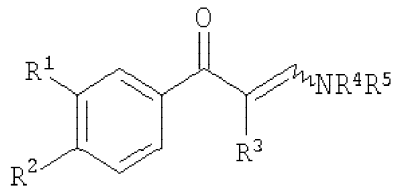
(IV')

где  $R'$  является таким, как определено для соединения формулы (V); или его солью, с закрытием кольца с получением группы пирона.

18. Способ по п.17, где производное амидоглицина формулы (IV) представляет собой гиппуровую кислоту или N-ацетилглицин.

19. Способ по п.17 или 18, где превращение осуществляют в присутствии ангидрида кислоты, такого как ангидрид уксусной кислоты.

20. Соединение формулы (III):



(III)

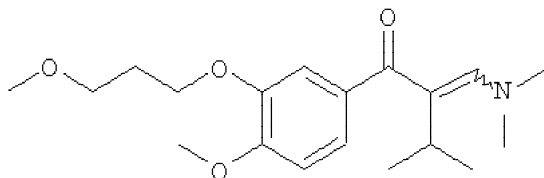
где  $R^1$  представляет собой галоген, гидроксил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкилокси или  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкил, предпочтительно  $C_{1-4}$ алкокси- $C_{1-4}$ алкилокси;

$R^2$  представляет собой водород, галоген, гидроксил,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ алкокси, предпочтительно  $C_{1-4}$ алкокси;

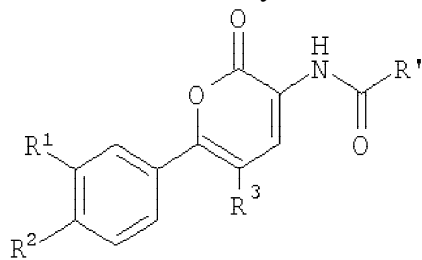
$R^3$  представляет собой  $C_{1-7}$ алкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил, предпочтительно разветвленный  $C_{3-6}$ алкил; и

$R^4$  и  $R^5$  независимо представляют собой  $C_{1-6}$ алкил, предпочтительно оба представляют собой метил или этил; или его соль.

21. Соединение по п.20, имеющее следующую структуру:



22. Способ получения соединения формулы (V):



(V)

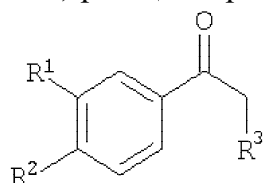
где  $R^1$  представляет собой галоген, гидроксил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$  алкокси- $C_{1-6}$  алкилокси или  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$  алкил, предпочтительно  $C_{1-4}$ алкокси- $C_{1-4}$  алкилокси;

$R^2$  представляет собой водород, галоген, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкил или  $C_{1-4}$  алкокси, предпочтительно  $C_{1-4}$  алкокси;

$R^3$  представляет собой  $C_{1-7}$  алкил или  $C_{3-8}$  циклоалкил, предпочтительно разветвленный  $C_{3-6}$  алкил; и

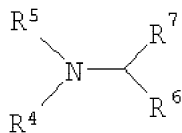
$R'$  представляет собой  $C_{1-7}$  алкил,  $C_{2-7}$  алкенил,  $C_{3-8}$  циклоалкил,  $C_{1-7}$  алкокси, фенил или нафтил- $C_{1-4}$  алкил, каждый из которых является незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным  $C_{1-4}$  алкилом,  $O-C_{1-4}$  алкилом,  $OH$ ,  $C_{1-4}$  алкиламино, ди- $C_{1-4}$  алкиламино, галогеном и/или трифторметилом, предпочтительно  $C_{1-6}$  алкилом или фенилом; или его соли, который включает:

а) реакцию арилкетона формулы (I):



(I)

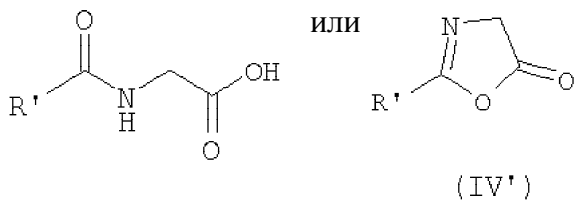
где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  являются такими, как определено для соединения формулы (V), или его соли, с амином формулы (II):



(II)

где  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляют собой  $C_{1-6}$  алкил, предпочтительно оба представляют собой метил или этил;  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляют собой  $NR^4R^5$  или  $O-C_{1-6}$  алкил, или его соль;

б) последующую реакцию с производным амидоглицина формулы (IV) или (IV') или таутомером (IV'):

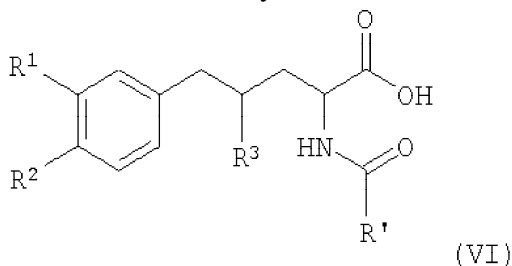


где R' является таким, как определено для соединения формулы (V).

23. Способ по п.22, где R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> оба представляют собой O-C<sub>1-6</sub>алкил.

24. Способ по п.22 или 23, где амин формулы (II) выбран из группы, состоящей из реагента Бредерека (трет-бутоксисбис(диметиламино)метан), метоксибис(диметиламино)метана, трис(диметиламино)метана и диметилформаиддиметилацетата, наиболее предпочтительно диметилформаиддиметилацетата.

25. Способ получения соединения формулы (VI):



где R<sup>1</sup> представляет собой галоген, гидроксил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>1-6</sub>алкокси-C<sub>1-6</sub>алкилокси или C<sub>1-6</sub>алкокси-C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>2</sup> представляет собой водород, галоген, гидроксил, C<sub>1-4</sub>алкил или C<sub>1-4</sub>алкокси;

R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-7</sub>алкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил; и

R' представляет собой C<sub>1-7</sub>алкил, C<sub>2-7</sub>алкенил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>1-7</sub>алкокси, фенил или нафтил-C<sub>1-4</sub>алкил, каждый из которых является незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным C<sub>1-4</sub>алкилом, O-C<sub>1-4</sub>алкилом, OH, C<sub>1-4</sub>алкиламино, ди-C<sub>1-4</sub>алкиламино, галогеном и/или трифторметилом;

или его соли;

который включает одну или несколько из следующих стадий отдельно или в любой комбинации:

получение соединения формулы V по одному из пп.17-19 или его соли и

получение соединения формулы VI по одному из пп.1-12 или его соли.

26. Способ получения 2(S), 4(S), 5(S),

7(S)-2,7-диалкил-4-гидрокси-5-амино-8-арилоктаноиламидного производного, обладающего ингибирующей активностью в отношении ренина, такого как алискирен, который включает одну или несколько из следующих стадий отдельно или в любой комбинации:

получение соединения формулы V по одному из пп.17-19 или его соли и

получение соединения формулы VI по одному из пп.1-12 или его соли.

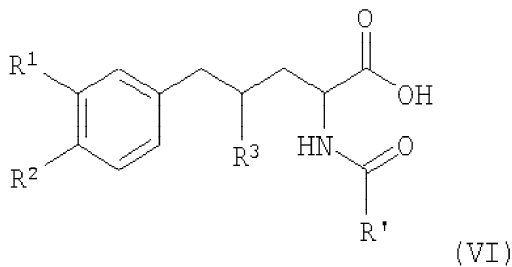
27. Способ по любому из пп.25 или 26, включающий

получение соединения формулы V по одному из пп.17-19 или его соли.

28. Способ по любому из пп.25 или 26, включающий

получение соединения формулы VI по одному из пп.1-12 или его соли.

29. Способ получения соединения формулы (VI):



- где R<sup>1</sup> представляет собой галоген, гидроксил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкилокси или C<sub>1-6</sub>алкокси-C<sub>1-6</sub> алкил;
- R<sup>2</sup> представляет собой водород, галоген, гидроксил, C<sub>1-4</sub> алкил или C<sub>1-4</sub> алкокси;
- R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-7</sub> алкил или C<sub>3-8</sub> циклоалкил; и
- R' представляет собой C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>2-7</sub> алкенил, C<sub>3-8</sub> циклоалкил, C<sub>1-7</sub> алкокси, фенил или нафтил-C<sub>1-4</sub> алкил, каждый из которых является незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным C<sub>1-4</sub> алкилом, O-C<sub>1-4</sub> алкилом, OH, C<sub>1-4</sub> алкиламино, ди-C<sub>1-4</sub> алкиламино, галогеном и/или трифторметилом; или его соли;
- который включает одну или несколько из следующих стадий, отдельно или в любой комбинации:
- получение соединения формулы V по одному из пп.22-24 или его соли и
  - получение соединения формулы VI по одному из пп.1-12 или его соли.
30. Способ получения 2(S), 4(S), 5(S), 7(S)-2,7-диалкил-4-гидрокси-5-амино-8-арилоктаноиламидного производного, обладающего ингибирующей активностью в отношении ренина, такого как алискирен, который включает одну или несколько из следующих стадий отдельно или в любой комбинации:
- получение соединения формулы V по одному из пп.22-24 или его соли и
  - получение соединения формулы VI по одному из пп.1-12 или его соли.
31. Способ по п.29 или п.30, включающий
- получение соединения формулы V по одному из пп.22-24 или его соли.
32. Способ по любому из п.29 или 30, включающий
- получение соединения формулы VI по одному из пп.1-12 или его соли.